

1.2. Чинники, що зумовлені лікарською речовиною.	12
1.3. Чинники, що зумовлені організмом.	14
1.4. Вплив навколишнього середовища на взаємодію організму і лікарської речовини.	18
1.5. Фармакокінетика.	20
1.5.1. Головні поняття фармакокінетики.	21
1.5.2. Шляхи введення лікарської речовини в організм.	22
1.5.3. Вивільнення лікарської речовини з лікарської форми.	24
1.5.4. Абсорбція лікарської речовини в організмі.	24
1.5.5. Розподіл лікарської речовини в органах і тканинах.	26
1.5.6. Біотрансформація лікарської речовини в організмі.	27
1.5.6.1. Мікросомне окиснення.	28
1.5.6.2. Немікросомне окиснення.	28
1.5.6.3. Реакції кон'югації.	28
1.5.7. Виведення лікарської речовини з організму.	29
1.6. Фармакодинаміка.	30
1.6.1. Види дії лікарської речовини.	31
1.6.2. Побічна дія лікарських засобів.	31
1.6.3. Молекулярні механізми первинної фармакологічної реакції.	33
1.6.4. Залежність фармакологічного ефекту від дози лікарської речовини.	35
1.7. Залежність фармакологічного ефекту від лікарської форми.	35
1.8. Комбінована дія лікарських речовин.	36
1.9. Несумісність лікарських речовин.	37
1.10. Види фармакотерапії і вибір лікарського препарату.	37
1.11. Засоби, що впливають на аферентну іннервацію.	38
1.11.1. Адсорбуючі засоби.	38
1.11.2. Обволікаючі засоби.	38
1.11.3. Пом'якшувальні засоби.	39
1.11.4. В'язучі засоби.	39
1.11.5. Засоби для місцевої анестезії.	39
1.12. Складні ефіри бензойної кислоти та аміноспиртів.	41
1.12.1. Складні ефіри ядрд-амінобензойної кислоти.	41
1.12.2. Заміщені амідні ацетаніліду.	42
1.12.3. Подразнювальні засоби.	42
1.13. Засоби, що впливають на еферентну іннервацію (переважно на периферичні медіаторні системи).	43
1.2.1. Засоби, що впливають на функцію холінергічних нервів.	46
1.2.1.1. Холіноміметичні засоби прямої дії.	46
1.2.1.2. Н-холіноміметичні засоби прямої дії.	47
1.2.1.3. Н-холіноміметичні засоби непрямої дії.	48
1.2.1.4.1. Антихолінергічні засоби.	49
1.2.1.4.2. Н-холіноблокуючі засоби гангліоблокуючі засоби.	51
1.2.2. Засоби, що впливають на адренергічну іннервацію.	54
1.2.2.1. Адреноміметичні засоби.	55
1.2.2.1.1. Адреноміметичні засоби прямої дії.	55
1.2.2.1.2. Адреноміметичні засоби непрямої дії.	57
1.2.2.2. Антиадренергічні засоби.	57
1.2.2.2.1. Симпатолітичні засоби.	58
1.2.2.2.2. Адреноблокуючі засоби.	58
1.3. Засоби, що впливають на функцію центральної нервової системи.	60

1.3.1. Засоби, що пригнічують функцію центральної нервової системи.	60
1.3.1.1. Засоби для наркозу.	60
1.3.1.2. Снодійні засоби.	67
1.3.1.2.1. Барбітурати і споріднені з ними сполуки.	68
1.3.1.2.2. Похідні бензодіазепіну.	69
1.3.1.2.3. Снодійні аліфатичного ряду.	70
1.3.1.2.4. Ноотропні засоби.	70
1.3.1.2.5. Снодійні засоби різних хімічних груп.	71
1.3.1.3. Спирт етиловий.	71
1.3.1.4. Протисудомні засоби.	73
1.3.1.4.1. Проти епілептичні засоби.	73
1.3.1.4.2. Протипаркінсонічні засоби.	76
1.3.1.5. Анальгетичні засоби.	78
1.3.1.5.1. Наркотичні анальгетики.	79
1.3.1.5.2. Ненаркотичні анальгетики.	83
1.3.1.6. Психотропні лікарські засоби.	87
1.3.1.6.1. Невролептичні засоби.	87
1.3.1.6.2. Транквілізатори.	91
1.3.1.6.3. Седативні засоби.	95
1.3.1.6.4. Психодислептики.	96
1.3.2. Засоби, що стимулюють функцію центральної нервової системи.	97
1.3.2.1. Психотропні засоби збуджувальної дії.	98
1.3.2.1.1. Антидепресанти.	98
1.3.2.1.2. Психомоторні стимулятори.	99
1.3.2.1.3. Ноотропні засоби.	100
1.3.2.1.4. Адаптогени.	101
1.3.2.1.5. Актопротектори.	102
1.3.2.1.6. Аналептики.	102
2.1. Стимулятори дихання.	104
2.2. Протикашльові засоби.	105
2.3. Відхаркувальні засоби.	106
2.4. Засоби, що застосовують у випадках бронхіальної обструкції.	107
2.4.1. Бронхорозширювальні засоби.	107
2.4.1.1. Адреноміметичні засоби.	107
2.4.1.2. М-Холіноблокатори.	108
2.4.1.3. Міотропні засоби.	109
2.4.2. Протиалергічні, десенсибілізуючі засоби.	109
2.4.2.1. Нестероїдні засоби.	109
2.4.2.2. Стероїдні засоби – Глюкокортикоїди.	110
2.5. Засоби, що застосовують при набряку легень.	110
3.1. Кардіотонічні засоби.	111
3.1.1. Серцеві глікозиди.	111
3.1.2. Неглікозидні (нестероїдні) кардіотонічні засоби.	115
3.2. Антигіпертензивні засоби.	116
3.2.1. Невротропні засоби.	117
3.2.2. Периферичні судинорозширювальні засоби.	120
3.2.3. Антагоністи кальцію.	121
3.2.4. Засоби, що впливають на водно-сольовий обмін.	121
3.2.5. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему.	121
3.2.6. Комбіновані антигіпертензивні засоби.	123
3.3. Гіпертензивні засоби.	123
3.3.1. Засоби, що стимулюють судиноруховий центр.	124
3.3.2. Засоби, що тонізують центральну нервову і серцево-судинну системи.	124
3.3.3. Засоби периферичної судинорозширювальної та кардіотонічної дії.	124

3.4. Гіполіпідемічні засоби.	125
3.4.1. Ангіопротектори непрямой дії.	126
3.4.2 Ангіопротектори прямої дії.	128
3.5 Протиаритмічні засоби.	129
3.5.1. Мембраностабілізатори.	130
3.5.2. β -адреноблокатори.	132
3.5.3. Блокатори калієвих каналів.	132
3.5.4. Блокатори кальцієвих каналів.	132
3.6. Засоби, що застосовують для лікування хворих на ішемічну хворобу серця (антиангінальні засоби).	133
3.6.1. Засоби, що знижують потребу міокарда в кисні й поліпшують його кровопостачання.	133
3.6.1.1. Органічні нітрати.	134
3.6.1.2. Блокатори кальцієвих каналів (антагоністи кальцію).	135
3.6.2. Засоби, що знижують потребу міокарда в кисні.	136
3.6.3. Засоби, які підвищують транспорт кисню до міокарда.	137
3.6.4. Засоби, що підвищують стійкість міокарда до гіпоксії.	138
3.6.5. Засоби, що призначають хворим на інфаркт міокарда.	138
3.7. Засоби, що регулюють кровообіг головного мозку.	139
4.1. Сечогінні засоби.	143
4.1.1. Засоби, що діють на рівні клітин ниркових каналців.	144
4.1.2. Осмотичні сечогінні засоби.	147
4.1.3. Засоби, що підвищують кровообіг нирок.	148
4.1.4. Лікарські рослини.	148
4.1.5. Принципи комбінованого застосування сечогінних засобів.	149
4.2. Урикозуричні засоби.	149
5.1. Засоби, що стимулюють скоротливу здатність матки.	151
5.2. Засоби для припинення маткової кровотечі.	152
5.3. Засоби, що знижують тонус і скоротливу здатність матки.	153
6.1. Засоби, що впливають на апетит.	153
6.2. Засоби, що впливають на функцію слинних залоз.	155
6.3. Засоби, що регулюють секреторну функцію шлунка.	155
6.4. Засоби, що впливають на рухову активність (моторику) шлунка.	158
6.5. Жовчогінні засоби.	160
6.6. Гепатопротектори.	163
6.7. Засоби, які впливають на екскреторну функцію підшлункової залози.	165
6.8. Засоби, що впливають на рухову функцію кишок.	167
6.8.1. Засоби, що підвищують рухову функцію кишок.	167
6.8.2. Засоби, що пригнічують рухову функцію кишок.	169
6.9. Розчини для парентерального харчування.	171
7.1. Засоби, що впливають на кровотворення.	173
7.2. Засоби, що впливають на згортання крові.	176
7.3. Плазмозамінні рідини.	181
8.1. Препарати жиророзчинних вітамінів.	186
8.2. Препарати водорозчинних вітамінів.	190
8.3. Полівітамінні препарати.	193
8.4. Види вітамінної терапії.	194
10.1. Гормони гіпоталамуса і гіпофіза та їх препарати.	198
10.2. Препарати гормонів щитоподібної залози. Антитиротичні засоби.	201
10.3. Препарати гормонів прищитоподібних залоз.	202
10.4. Препарати гормонів підшлункової залози. Препарати інсуліну.	203
10.4.1. Синтетичні протидіабетичні препарати.	204
10.5. Препарати гормонів кори надниркових залоз (кортикостероїди) та їх інгібітори.	206
10.6. Препарати статевих гормонів, їх антагоністи.	209

11.1. Протиалергічні лікарські засоби.	215
11.2. Імуномодуючі лікарські засоби.	218
12.1. Антисептичні і дезінфікуючі засоби.	222
12.2. Протимікробні хіміотерапевтичні засоби.	229
12.2.1. Антибіотики.	229
12.2.2. Сульфаніламідні препарати.	241
12.2.3. Синтетичні протимікробні засоби різної хімічної структури.	245
12.2.4. Протисифілітичні засоби.	248
12.2.5. Протитуберкульозні засоби.	249
12.2.6. Протівірусні засоби.	251
12.2.7. Протилепрозні засоби.	255
12.2.8. Протипротозойні засоби.	255
12.2.9. Протимікозні засоби.	262
12.2.10. Протигельмінтні засоби.	265
13.1. Алкілювальні засоби.	268
13.2. Антиметаболіти.	270
13.3. Протипухлинні антибіотики.	270
13.4. Протипухлинні засоби рослинного походження.	271
13.5. Ферментні препарати з протипухлинною активністю.	271
13.6. Гормональні препарати та їх антагоністи.	272
13.7. Препарати різних хімічних груп, інтерферони, інтерлейкіни.	272
15.1. Кислоти, луги.	276
15.2. Препарати лужних і лужноземельних металів.	278
17.1. Методи активної детоксикації організму.	284
17.2. Симптоматичні засоби, що застосовують у випадках гострих інтоксикацій.	288
3.1. Поняття про лікарську речовину, засіб, форму, препарат, сировину.	289
3.2. Рецепт.	289
3.3. Аптека.	291
3.4. Фармакопея.	292
3.5. Лікарська форма.	292

ТЕМА 1. ФАРМАКОЛОГІЯ В СИСТЕМІ МЕДИЧНИХ І БІОЛОГІЧНИХ НАУК.

Фармакологія (грец. *pharmakon* - лікарський засіб або отрута і *logos* - наука вчення) - наука, що вивчає дію лікарських та інших біологічно активних речовин на організм людини і тварин. Видатний український учений академік О.І.Черкес дав таке визначення фармакології: «Фармакологія - це наука про фізіологічні та біохімічні механізми дії лікарських засобів, про їх фізи-ко-хімічні властивості, шляхи введення в організм, розподіл, перетворення, виведення, дозування, про всі аспекти взаємодії лікарських засобів з організмом».

Фармакологія вивчає такі головні питання:

1. Зміни, які відбуваються в органах і системах організму під впливом лікарських засобів.
2. Перетворення лікарських речовин в організмі.
3. Залежність між хімічною будовою фізико-хімічними властивостями і фармакологічною дією лікарських речовин
4. Використання лікарських засобів для лікування хворих і з профілактичною метою

Одним з важливих завдань фармакології є створення нових високоефективних лікарських засобів на основі продуктів хімічного і напівхімічного синтезу, сировини природного походження (рослини, тканини органи тварин, мінерали, продукти життєдіяльності мікроорганізмів і грибів) на основі генно-інженерних технологій, а також вивчення механізмів їхньої дії з наступним впровадженням у медичну практику.

Фармакологічні дослідження проводяться на біологічних системах різної складності - на цілому організмі, на окремих клітинах, субклітинних утвореннях, рецепторах, ферментах, клітинних мембранах окремих молекулах та ін. Зміни функціонування біологічної системи є проявом біологічної дії (активності) хімічної або лікарської речовини.

Фармакологія тісно пов'язана з фармацевтичними науками: фармацевтичною хімією - наукою про хімічну будову і фізико-хімічні властивості лікарських речовин фармакогнозією - наукою про сировину рослинного і тваринного походження для отримання лікарських засобів, технологією лікарських форм. Вивчаючи різні механізми дії лікарських речовин, фармакологія спирається на досягнення інших наук - фізіології, біохімії, фізики, біофізики, фізичної хімії тощо. Крім того, досліджуючи вплив лікарських речовин на організм хворої людини, фармакологія ґрунтується на даних патологічної анатомії й патологічної фізіології. Оскільки останнє слово відносно цінності лікарських засобів належить клінічній медицині, виникла нова наука - клінічна фармакологія. Таким чином фармакологія як фундаментальна медико-біологічна наука в системі вищої медичної освіти є сполучною ланкою між теоретичними і клінічними дисциплінами, яка допомагає лікареві будь-якої спеціальності успішно використовувати її можливості в медичній практиці.

Природничо-наукова основа фармакології це насамперед фізіологія, а також деякі хімічні, медичні та загальнобіологічні науки: патологічна фізіологія, мікробіологія, фізична хімія, біофізика, біохімія та ін. Без засвоєння цих дисциплін неможливо правильно орієнтуватися у тих складних процесах, які відбуваються в організмі людини і тварин, а отже, призначати ті чи інші лікарські засоби з лікувальною або профілактичною метою. З іншого боку, фармакологія є основою сучасної терапії, зокрема фармакотерапії.

Знання фармакології є, безперечно, важливими для лікаря будь-якої спеціальності. Більшість лікарських засобів - це високоактивні речовини з чіткою спрямованістю дії, і найменша неточність у призначенні їх може спричинити серйозні порушення в організмі хворого.

Часто перед лікарем стоїть складне завдання - вибрати з великого арсеналу лікарських засобів не тільки найефективніший, а й найменш токсичний препарат, а також зменшити ризик його негативного впливу на організм. Це потребує глибокого розуміння того, що одна й та сама речовина за неоднакових умов (наприклад, різні дози, чинники зовнішнього середовища, стан організму тощо) може мати ефект лікувальний або токсичний. Так, атропін, дигоксин, стрептоміцин у терапевтичних дозах мають лікувальний ефект, проте з підвищенням дози діють токсично. Відомий з цього приводу вислів видатного лікаря і природознавця епохи Відродження Парацельса «*Dosa sola facit venenum*» («Тільки доза робить речовину отруйною»), проголошений ним ще у XVI ст., став постулатом.

Фармакологія охоплює три основні розділи: теоретичний (загальний), експериментальний і клінічний. Теоретична (загальна) фармакологія вивчає основні закономірності взаємодії організму й лікарських речовин, обґрунтовує методи дослідження нових біологічно активних сполук і раціональне застосування відомих лікарських засобів, а також створює теорії і концепції щодо механізмів дії і фармакологічної активності цих речовин.

Експериментальна фармакологія вивчає вплив біологічно активних і лікарських речовин на організм тварин в умовах експерименту, виконує роль сполучної ланки між теоретичною і клінічною фармакологією.

Складовими частинами її є фізико-хімічна, біохімічна і фізіологічна фармакологія.

Фізико-хімічна фармакологія вивчає фізико-хімічні процеси (комплексо-утворення, адсорбція, каталіз), що лежать в основі взаємодії лікарських речовин і біомембран.

Біохімічна фармакологія з'ясовує суть первинної фармакологічної реакції, тобто взаємодії лікарських речовин і біохімічних структур (рецепторів)*.

Фізіологічна фармакологія здійснює аналіз функціональних змін з боку органів і систем, що виникають під впливом лікарських речовин.

Важливим для експериментальної фармакології є вивчення дії лікарських речовин на моделях патологічних процесів, або захворювань експериментальних (лабораторних) тварин.

Вагомий внесок до систематичного вивчення дії лікарських речовин при різних патологічних процесах

зробили М. П. Ніколаєв, М. В. Лазарев, О. І. Черкес, Ф. П. Тринус, Я. Б. Максимович та інші вчені. Для визначення досліджень у цьому напрямі ними було введено терміни «патологічна фармакологія», «фармакологія патологічних процесів». Сьогодні вивчення дії лікарських речовин у інтактних лабораторних тварин і в умовах експериментальної патології проводиться за міжнародними стандартами, що отримали назву GLP (Good laboratory practice).

Терапевтична дія лікарських засобів реалізується шляхом впливу її на ті чи інші структури організму. Розкриття суті цього впливу дає змогу уявити механізм дії лікарських засобів і прогнозувати побічні ефекти. Для проведення досліджень при створенні нових або поглибленому вивченні відомих лікарських засобів сучасна фармакологія широко використовує різні методи: біохімічні (активність ферментів, стан обміну білків, вуглеводів, ліпідів),

Під рецепторами розуміють молекулярні структури (наприклад, на клітинній оболонці), яким властива вибіркова спорідненість до певних речовин і здатність вступати з ними у взаємодію.

У свою чергу, фармакологічні методи широко використовують у різних галузях медицини, передусім у фізіології та патологічній фізіології.

Успіхам сучасної фармакології сприяло застосування методів математичного моделювання, які дають можливість проникати в найтонші механізми дії лікарських речовин, оцінювати їх кількісно та якісно (питання фармакокінетики, теорії рецепторів тощо).

Останнім часом розроблено велику кількість методик пошуку і створення лікарських засобів, серед яких найпродуктивнішими слід вважати скринінг (від англ. screen -просіювати) та моделювання молекул фармакологічно активних сполук. Результатом є створення ефективних лікарських засобів, близьких за будовою до медіаторів, гормонів, метаболітів та інших біогенних регуляторів, і накопичення великої кількості матеріалу про зв'язок між хімічною структурою і біологічною (фізіологічною) дією різних хімічних речовин.

Принцип моделювання сполук з різною спрямованістю фармакологічної дії став значним кроком уперед порівняно з емпіричним (від грец. ετρεϊγa -дослід) шляхом пошуку лікарських засобів. Використовуючи сучасні комп'ютерні методи та квантово-хімічні розрахунки, фармакологи разом з хіміками намагаються на основі накопичених відомостей про залежність структура - дія створити принципово нові сполуки із заданими фармакологічними властивостями.

Клінічна фармакологія вивчає вплив лікарських речовин на організм людини. Згідно з визначенням ВООЗ, клінічна фармакологія вивчає взаємодію лікарських речовин з організмом людини в умовах патології. Цю галузь науки розвивали Ю. О. Петровський, Б. Є. Вотчал, В. В. Закусов, К. М. Лакін, Я. Б. Максимович та інші вчені. Завданням клінічної фармакології є дослідження нових і переоцінення відомих препаратів, удосконалення лікарської терапії, розроблення методів ефективнішого і безпечнішого використання лікарських засобів. Під час клінічного дослідження нової лікарської речовини для визначення її фармакотерапевтичної дії (вилучення психогенного чинника) використовують плацебо (лат. ріасео - подобаюсь), тобто фармакологічно індиферентну речовину, яка за зовнішнім виглядом і смаком імітує досліджувану. При цьому хворого не слід інформувати про властивості речовини, яку він приймає. Такий метод дослідження називають сліпим.

Лікувальну дію досліджуваної речовини вважають доведеною, якщо вона істотно переважає ефект плацебо, який може бути у 25-30 % випадків. Сьогодні більш адекватним вважають подвійний сліпий метод, коли в невідомій для хворого і лікаря послідовності по чергові вводять лікарську речовину і плацебо. Про застосування такого методу повідомляють третю особу (наприклад, керівника дослідження). Такий підхід дає змогу нівелювати суб'єктивність як з боку хворого, так і з боку лікаря під час клінічних випробувань.

У процесі розвитку фармакології від неї відокремились і стали самостійними деякі розділи (наприклад, токсикологія, вітамінологія), сформувались нові наукові напрями.

Створення високоефективних знеболювальних, психотропних, протипухлинних, гормональних, протимікробних лікарських засобів сприяло розвитку анестезіології, психіатрії, ендокринології, підвищенню рівня хіміотерапії при онкологічних, інфекційних та інших захворюваннях.

Реакція організму на введення лікарських речовин не завжди однотипна і залежить від генетичних чинників, які визначають характер метаболічних процесів. Спадкові (типові й нетипові) реакції організму при взаємодії його з лікарськими речовинами вивчає фармакогенетика.

Різні системи організму генетично детерміновані і скоординовані з імунною системою. Тому застосування лікарських засобів може тією чи іншою мірою впливати на імунітет у вигляді імуностимуляції чи імунодепресії. Це зумовило виникнення в 60-х роках імунофармакології, яка вивчає вплив на імунітет різних лікарських засобів.

У міру становлення суміжних медико-біологічних наук фармакологія, збагачуючись їх досягненнями і ґрунтуючись на своєму досвіді, має істотний вплив на їх розвиток. Наприклад, завдяки успіхам ембріології, педіатрії, геронтології і геріатрії (грец. дегон - старий і іатреїa - лікування) почали широко розроблятися питання вікової фармакології, зокрема таких її галузей, як педіатрична фармакологія (вивчає особливості дії лікарських засобів на дитячий організм), геріатрична фармакологія (вивчає особливості дії лікарських засобів на організм у похилому і старечому віці, обґрунтовує принципи застосування і дозування їх, проводить пошук лікарських засобів, здатних запобігати або зменшувати передчасне старіння організму, а також займається лікуванням осіб похилого і старечого віку і профілактикою їх захворювань).

Радіаційна фармакологія вивчає дію відомих лікарських засобів на організм людини і тварин при ураженні йонізуючим випромінюванням, проводить пошук нових високоефективних радіопротекторів і речовин, що сприяють виведенню радіонуклідів.

Сукупність процесів, що зумовлюють взаємодію лікарської речовини й організму, позначають як систему організм - лікарський засіб. Вивчення цієї системи в комплексі із взаємодією її з навколишнім середовищем є методологічною основою сучасної фармакології.

Фармакотерапія (грец. pharma-соп - лікарський засіб, отрута, зілля і therapeia - лікування) - науково обґрунтоване застосування лікарських засобів для лікування при конкретному захворюванні з урахуванням особливостей його перебігу, тривалості, форми і стадії, патогенетичних механізмів розвитку, супутніх захворювань.

У ХХ ст. відокремились деякі розділи фармакологічної науки. **Фітотерапія** (від грец. phytos - рослина) вивчає дію на організм біологічно активних речовин рослин. Токсикологія (грец. toxicon -отрута і logos - наука) вивчає механізм токсичної дії лікарських засобів і розробляє методи запобігання отруєнь лікарськими та іншими засобами, лікування у випадках отруєнь та ускладнень фармакотерапії. Хіміотерапія вивчає застосування хіміотерапевтичних засобів для лікування, а також профілактики інфекційних, паразитарних, онкологічних та інших захворювань.

Історія лікознавства і фармакології

Історія застосування лікарських засобів є такою ж стародавньою, як і історія людства. Джерелами лікарських засобів для первісної людини були рослини, мінерали і харчові продукти. На жаль, до нас дійшло дуже мало відомостей про склад тих лікарських засобів. Проте відомо, наприклад, що неандертальці в період мустьєрської культури (близько 100-45 тис. років тому) використовували лікарські рослини (очевидно, ті, що інстинктивно розпізнавали тварини), а також засоби тваринного походження (тваринний жир, суміш його з попелом тощо). Є підстави вважати, що неандертальці мали деякі медичні навички. Вони почали застосовувати для лікування вогонь (обкурювання людей та одягу) і воду.

Історики вважають, що в цей період у зв'язку із зародженням нових культур з'явилися перші ворожити й чаклуни, які займалися також лікуванням. З розшаруванням суспільства на класи, за часів рабовласницького ладу, лікувальна справа відокремилась у самостійну галузь. Стародавні медики залишили нащадкам чимало рукописних праць, що тепер є джерелом відомостей про рівень лікознавства тих часів. Цілителями стародавніх країн Єгипту, Індії, Китаю описано лікування хворих різними засобами рослинного, тваринного та мінерального походження.

Чималі знання про лікарські засоби були накопичені у Стародавньому Єгипті. Відомості про це дійшли до нас із папірусів. Найповнішим і найкраще збереженим є папірус Еберса, названий за прізвищем німецького єгиптолога, який знайшов його у 1873 р. під час розкопок у Фівах. Цей папірус датовано приблизно XVII ст. до н.е. На 110 сторінках у ньому описано 250 захворювань і 874 способи лікування хворих, зокрема, застосування лікарських рослин (ялівцю, гранату, акації, кропу, кмину, часнику, ромашки лікарської, полину, очерету, лотоса, блювотного горіха - рицини та ін.). З речовин рослинного походження згадано оцет, вино, терпентин; з мінеральних речовин - сірку, селітру, сполуки стибію (сурми), натрію хлорид, малахіт, мідь, алебастровий порошок, вугілля тощо; із засобів тваринного походження - молоко кіз, мозок, печінку і кров тварин, бичачу і риб'ячу жовч, мед.

Засоби боротьби проти хвороб описані також у Берлінському папірусі (назва за місцем зберігання), який було знайдено серед руїн Мемфісу. На 21 сторінці цього лікарського poradника наведено понад 170 рецептів лікарських засобів у різних формах: примочок, пластирів, промивань, мазей, відварів, пілюль. Використовували й складні лікарські засоби, що іноді складалися з десятків компонентів.

Найдавнішим джерелом вивчення медицини і лікознавства Стародавньої Індії є Аюрведа («Знання життя», «Наука життя») - додаток до священних книг індуїзму - вед. Відомо три редакції Аюрведи: найдавніша належить лікареві Атреей, пізніше тексти вед об'єднали і склали до них коментарі лікарі Чарака і Сушрута. Аюрведу створено, ймовірно, в IX - III ст. до н.е., згодом її не раз доповнювали. В Аюрведі описано велику кількість захворювань і понад 1000 лікарських рослин, засобів тваринного походження (молоко, сало, тести-кули, кров, жовч, мозок ссавців, птахів, риб), мінеральних речовин (мідь, залізо, арсен -миш'як, стибій - сурма).

Велику славу серед давніх індійських лікарів мала ртуть, її вважали засобом проти багатьох хвороб. «Лікар, що обізнаний з цілющими властивостями коріння, - людина, який знає силу молитов, - пророк, а той, хто знає дію ртуті, - бог», - записано в Аюрведі. Ртуть та її солі застосовували для лікування хворих на сифіліс; парами ртуті знищували шкідливих комах. Ґрунтовно викладено в Аюрведі способи лікування ран (за допомогою пов'язок, що просякнуті оліями, заливання ран киплячими рідинами, припікання їх розпеченими предметами), а також використання п'явок, проносних і блювотних засобів.

За найдавніших часів зародилася китайська медицина. У пам'ятках давньокитайської писемності є чимало відомостей медичного характеру. У збірнику пісень «Шицзін» (XI -VI ст. до н.е.), «Трактаті про внутрішнє» («Нейцзін», VI ст. до н.е.), книзі «Чжоуські ритуали» (XI-VII ст. до н.е.) описано перебіг хвороб і способи лікування хворих. Здавна в Китаї застосовували голкотерапію і припікання; як лікарські засоби використовували женьшень, опій, морські водорості, квітки камелії та персиків, папороть, лимонник, камфору, іпекакуану, кокони шовкопряда, печінку морських риб, стибій - сурму, ртуть, свинець, срібло, мідь тощо.

Найдавнішою у світі своєрідною фармакопеею є «Трактат про коріння і трави»- («Шень-нуна», між XI і V ст. до н.е.), де описано 365 лікарських рослин. У III ст. до н.е. Жунь Фень написав книгу з фармакогнозії. З II ст. проводилися хірургічні операції із застосуванням снодійних засобів.

У медицині Стародавнього Тибету кількість лікарських засобів досягала 1000. Тибетські лікарі широко застосовували ревінь, валеріану, м'яту, солодку, мед, кумис, вино, солі важких металів тощо.

Високо розвинутою була культура доколумбової Америки. Задовго до прибуття сюди європейців індіанці

використовували кору хінного дерева для лікування хворих на малярію, листя й кору дерева родини черешневих при захворюванні на дизентерію (лікувальний ефект зумовлювався наявністю у рослині в'язучої речовини - таніну), а також наперстянку та багато інших рослин (1200 видів). Лікарські рослини вживали свіжими і висушеними, виготовляли з них настойки, екстракти, порошки, мазі, бальзами, які застосовували для швидшого загоювання ран, проти набряків, зубного болю тощо.

Багата й самобутня культура ацтеків, майя, інків та інших народів, що населяли Америку до завоювання її європейцями, справила незначний вплив на розвиток медицини і лікознавства в інших країнах. Це було зумовлено тим, що завойовники знищували матеріальні пам'ятки культури і самих носіїв цієї культури. Вагомий внесок у лікарську справу зробили народи Стародавньої Греції та Риму. Давньогрецький історик Плутарх стверджував, що промивні (проносні) засоби і кровопускання вперше почали застосовувати в Греції. Греки спостерігали проносний ефект у кіз після поїдання чемериці, тож грецькі лікарі призначали цю рослину як проносний засіб.

Історичні джерела свідчать, що народи різних регіонів мали досить широкі відомості про особливості дії на організм людини багатьох лікарських засобів. Проте відомості про дію одного й того самого лікарського засобу серед різних народів були неоднакові, іноді навіть протилежні.

Вперше спробу систематизувати відомості про лікарські засоби зробив славнозвісний давньогрецький лікар, реформатор античної медицини Гіппократ (460-377 рр. до н.е.). Він узагальнив відомості античної медицини на основі вчення Демокрита. Віра його в силу лікарських засобів була дуже великою. Гіппократові належить вислів: «Що ліки не виліковують, виліковує залізо, що не виліковує залізо, лікує вогонь, що й вогонь не виліковує, те слід вважати невиліковним».

Гіппократ вважав, що організм людини містить у собі чотири рідини: кров, слиз, жовту і чорну жовч. Порушення рівноваги між цими рідинами призводить до захворювання.

У Стародавньому Римі вчення Гіппократа розвинув видатний лікар, класик античної медицини Клавдій Гален (близько 130-200 рр.). Він установив, що лікувальний ефект чинить не сама рослина або її частина (листок, квітка, кора, корінь та ін.), а наявні в ній активні речовини. Гален запропонував добувати їх з рослинної сировини шляхом настоювання на вині, оліях, оцті, розробив способи виготовлення настоек, екстрактів, мазей, пластирів, порошоків з рослин. Такі препарати й досі називають галеновими.

Гален радив застосовувати для лікування речовини, дія яких протилежна до стану хворого (наприклад, якщо у хворого пронос, - давати йому в'язучі засоби, а якщо запор - проносні і т.д.). У своїх творах він намагався довести, що професія лікаря потребує глибокого вивчення анатомії і фізіології, оскільки без точного знання будови й функції органа не можна вивчати хвороби, ставити правильний діагноз, призначати ефективне лікування.

Розглядаючи історію лікознавства, слід згадати ім'я лікаря і ботаніка I ст. н.е. Педанія Діоскорида, про якого Гален сказав: «Діоскорид... краще за всіх стародавніх виклав учення про лікувальні засоби». У книзі «Materia medica» Діоскорид описав понад 500 видів рослин із зазначенням різними мовами їхніх назв, особливостей, місць поширення. Він розробив класифікацію рослин за морфологічними (ботанічними) ознаками. Праці Діоскорида були посібниками для ботаніків і лікарів у середні віки і в пізніші часи. Вчення про лікарські засоби розвинули середньовічні арабські лікарі. Розквіт арабської медицини припадає на VII—IX ст., коли утворилась величезна арабська імперія.

Славетному арабському лікареві Ар-Разі (850-929) належать такі фундаментальні праці, як «Всеохоплююча книга з медицини», що складається з 25 томів, «Медична книга», в яких він описав лікування при багатьох хворобах за допомогою лікарських засобів різного походження. Вчення про лікарські засоби розвивали Хусейн Ібн-Іс-хак (819-873), Ібн-Зохр (1091-1162), Ібн-Рошд (1126-1198) та інші арабські лікарі.

Високий рівень медицини арабського Сходу значною мірою визначила багата на славі традиції медицина народів Середньої Азії. У VIII ст. Середню Азію завоювали араби, і вона увійшла до єдиного арабського халіфату. Найвизначнішими представниками медицини народів Середньої Азії за часів середньовіччя були Абу Алі Ібн-Сіна (Авіценна) і Аль-Біруні.

Авіценна (980-1037) відіграв величезну роль у розвитку медицини, зокрема лікознавства. Його книгами протягом кількох сторіч широко користувалися лікарі Сходу і Заходу. У Каноні лікарської науки, а також у спеціальних працях з лікознавства («Книга про лікарські засоби при серцевих хворобах», «Про властивості цикорію», «Про властивості оцту») він висвітлював не тільки властивості лікарських засобів, а й способи застосування їх при різних хворобах. У другій книзі «Канону лікарської науки» Авіценна дає відомості про 810 лікарських засобів, що отримані з рослин, мінералів, тканин тварин. Опису складних рецептів присвячено п'яту книгу Канону. Авіценна запропонував два способи вірогідного пізнання властивостей лікарських засобів - порівняння і випробування. Він запровадив у медичну практику велику кількість нових лікарських засобів.

Серед праць іншого видатного вченого середньовічного Сходу Аль-Біруні (973-1050) значний інтерес становить «Фармакогнозія», в якій описано понад 1000 лікарських засобів. Цінність цієї праці полягає в тому, що крім опису лікарських рослин та різних препаратів у ній наведено їхні назви кількома мовами. Це дає змогу точно встановити, про які саме лікарські рослини й речовини писав Аль-Біруні, а також скласти уявлення про лікарські засоби, що використовувалися в той період у різних країнах.

Медицина народів Середньої Азії цього періоду зберегла й розвинула спадщину давньоіранської, індійської, античної медицини й мала значний вплив на розвиток медичних знань у Європі.

Добре розвиненим було лікознавство у Київській Русі, про що свідчать різноманітні історичні джерела. Київська Русь мала широкі міжнародні зв'язки - із Західною Європою, Візантією, Сирією, Іраном, Індією,

Китаєм, іншими країнами. Давньоруські цілителі були обізнані з медичними творами античних авторів, а також візантійців, вірмен, сирійців. Відомості з лікознавства знаходимо в поширених у Київській Русі перекладених і оригінальних лікарських порадниках, природничих працях, літературних пам'ятках - патериках, житіях, словах, літописних зведеннях, збірниках законоположень, травниках, зільниках тощо.

Найдавніша збережена пам'ятка писемності Київської Русі - «Ізборник Святослава». Цей збірник літературних творів складено в 1073 і 1076 рр. для великого князя київського Святослава Ярославовича. Другий «Ізборник» складено на основі тлумачних і оригінальних рукописів великокнязівської бібліотеки. Серед різноманітних повчань у ньому подано загальні відомості про розвиток і старіння організму, причини захворювань, способи лікування. З тлумачних праць цікавою є «Шестиднев» Іоанна Болгарського (список 1263 р.), що містить короткі відомості з анатомії та лікарської ботаніки за творами Діоскорида і Теофраста. Так, у «Шестидневі» описано способи застосування аконіту, болиголову, блекоти, добування опію з маку, втирання металічної ртуті, вказано на лікувальне значення «топлиць» - гарячих мінеральних джерел. Слід зазначити застосування у Київській Русі інших раціональних засобів: сирійської печінки тріски - для лікування хворих на «курячу сліпоту»; бобрової струмини - як тонізуючого засобу; дьогтю (смоли) - як засобу проти корости; вітаміновмісних рослин (журавлини, моршки тощо) - проти цинги; цибулі, часнику, хрону, редьки - для зовнішнього і внутрішнього застосування. Застосовувались також різні блювотні, потогінні, проносні засоби, серед них індійський блювотний горішок, кротонова олія. Ще за часів Володимира Мономаха описано проносні властивості олександрійського листу.

Великої уваги надавали рослинним барвникам. Ще Пліній вважав барвні речовини «однаково корисними для живописців і лікарів». Часто знавці секретів приготування фарб - художники - мали й лікарські уміння. Так, талановитий живописець чернець Києво-Печерської лаври Алімпій (XI - початок XII ст.) був відомий і як цілитель «прокажених» (під проказою розуміли найрізноманітніші шкірні захворювання). У «Києво-Печерському патерику» розповідається, що коли до Алімпія звертався хворий з ураженням шкіри, він брав фарбу з «вапниці» (горщика живописця) і змащував нею гнійні виразки. Після кількаразового повторення цієї процедури хворий одужував і «вапу» змивали водою. Користуючись фарбою, допомагали хворим і при інших захворюваннях. Ефект був зумовлений протимікробною дією деяких барвників.

Арсенал лікарських форм, що їх застосовували лікарі за часів Київської Русі, був досить багатим: порошки («порохи»), мазі («масти», «мазуни»), настої, відвари («питие», «зельє»). «Лечьци» виготовляли «горошки» (прообраз пілюль), які слід було класти хворому під язик. Використовували камені для припікання, призначали ванни з різних трав. Лікарське «зельє» зберігали у спеціальних «погребах» (тогочасних аптеках). Більшість лікарських засобів призначали для приймання натще, рідко - «всьть». Були призначення з «распростертием на 40 дни» і навіть на два місяці.

У пізніші часи відомості з лікознавства подавались у літературних збірниках «Пчела» (XIV-XV ст.), «Благопрохладный вертоград» (XVI ст.) та ін. Протягом кількох сторіч популярними були всілякі рукописні лікарські порадники.

Одним з найвизначніших представників культури доби раннього Відродження в Європі був лікар і хімік Філіп-Ауреол-Теофраст-Бомбаст фон Гогенгейм (1493-1541), відомий як Парацельс (тобто подібний до Цельса - ушавленого давньоримського вченого-медика). Для лікознавства діяльність Парацельса мала істотне значення в трьох аспектах. По-перше, він почав широко застосовувати для лікування солі важких металів і металодів: заліза, ртуті, сірки, арсену тощо. По-друге, розвинув вчення про дозування лікарських речовин: «Усе є отрута і ніщо не позбавлене отруйності, тільки доза робить отруту непомітною», - зазначав він. По-третє, виступаючи проти схоластики в медицині, Парацельс брав за основу праці лікаря спостереження і досвід: «Теорія лікаря - досвід, ніхто не може стати лікарем без науки й досвіду».

У XVI-XVIII ст. наукове лікознавство поповнилось низкою ефективних препаратів рослинного походження з арсеналу народної медицини країн Європи, Азії та Америки.

У другій половині XVIII ст. було видано ґрунтовні праці з лікознавства видатного українського вченого Я. М. Амбодика-Максимовича, вихованця Києво-Могилянської академії. Його книга «Врачебное веществословие, или Описание целительных растений» була присвячена лікарським рослинам, містила чудовий ботанічний атлас.

Значні зміни у розвитку лікознавства відбулися на зламі XVIII-XIX ст. У першій половині XIX ст. починається активне становлення фармакології, яка набуває експериментальної бази і розвивається у співдружності з хімією та фізіологією. У цей період було отримано в чистому вигляді алкалоїди: морфін, стрихнін, хінін, кофєїн та ін. Тоді ж впроваджено деякі синтетичні хімічні речовини, зокрема ефір (1846) і хлороформ (1847) як засоби для наркозу. Засновниками експериментальної фармакології були французькі вчені Ф. Мажанді та його учень К. Бериар.

Перші роботи з експериментальної фармакології були виконані в Росії професором Петербурзької медико-хірургічної академії О. Я. Нелюбіним (1785-1858). У 1847 р. Р. Бухгейм (1820-1879) організував у Дерптському (тепер Тарту) університеті першу лабораторію експериментальної фармакології, де вивчали вплив лікарських засобів, особливо солей металів, на організм тварин. Згодом експериментальний метод дослідження був застосований в інших наукових і навчальних центрах. Викладач Казанського університету, згодом професор Московського університету О. А. Соколовський (1822-1891) у 1858 р. опублікував експериментальну працю «Про вплив різних засобів на нервову систему відносно теорії Дюбуа-Реймона - заспокоєння і збудження нервів».

У Київському університеті Св. Володимира В. /. Дибковський (1830-1870) захистив у 1861 р. дисертацію

«Фізіологічні дослідження отрут, що специфічно впливають на серце».

Значний внесок у розвиток експериментальної фармакології в Росії зробили Є. В. Пелікан (1824-1884), / . М. Догель (1830-1916), В. К. Анреп (1852-1919).

У 1886-1890 рр. експериментальну лабораторію при терапевтичній клініці С. П. Боткіна очолював молодий учений-фізіолог / . П. Павлов (1849-1936), який виконав дослідження впливу препаратів адонісу, конвалії, строфанту, лобелії, чемериці, препаратів калію, літію, цезію, рубідію тощо на функцію серця та інших органів. Працюючи на посаді керівника кафедри фармакології Військово-медичної академії, а також у фізіологічних лабораторіях Інституту експериментальної медицини, І. П. Павлов своїми дослідженнями сприяв розвитку фармакології, який він надавав дуже великого значення і про роль якої висловлювався так: «Фармакологія як медична доктрина... річ надзвичайно важлива. Міркуючи взагалі, абстрагуючись від деталей, слід визнати, що перший щодо універсальності лікувальний прийом - введення лікарських речовин у людський організм. Адже хоч який-би був випадок, навіть акушерський, хірургічний, майже ніколи не обходиться без того, щоб разом із застосовуваними спеціальними заходами не було введено в організм лікарських засобів. Зрозуміло, що точне вивчення цього універсального інструменту лікаря має або повинно мати величезне значення».

Основоположником фармакології в Росії був М. П. Кравков (1865-1924), який багато зробив для вивчення лікарських засобів, що впливають на нервову та серцево-судинну системи, ендокринні органи. У дослідницьку практику ним було впроваджено метод ізольованих органів. Учні М. П. Кравкова - М. П. Ніколаєв (1893-1949), М. І. Граменицький (1882-1942), Г. Л. Шкавера (1884-1953), С. В. Анічков (1892-1981), В. В. Закусов (1903-1986) - стали відомими вченими. Значний внесок у розвиток фармакології зробили О. О. Лихачев (1866-1942), який вивчав вплив лікарських засобів на теплообмін у людини, М. В. Вершинін (1867-1951) - досліджував лікарські речовини рослинного походження і впровадив у медичну практику камфору, добуту з ялицевої олії, О. П. Орехов (1881-1939) і В. І. Скворцов (1879-1959), які виділили з рослин і вивчили значну кількість алкалоїдів з виразною фармакологічною активністю.

У другій половині XIX ст. відбувався подальший розвиток фармакології як експериментальної науки. У цей час у розвинених країнах Європи набуло значних масштабів промислове виробництво лікарських засобів. Хіміки і фармакологи почали інтенсивно працювати в галузі синтезу нових препаратів. Це збагатило фармакологію новими класами лікарських речовин: снодійними, жарознижувальними, дезінфікуючими тощо. Спрямованому синтезу нових лікарських засобів сприяло розкриття хімічної структури алкалоїдів. Особливо великих успіхів на той час досягла фармакологія в Німеччині. Слід відзначити великі заслуги німецького вченого О. Шмідберга (1838-1921), який уперше поставив завдання вивчити дію на організм різних хімічних речовин незалежно від їхнього лікувального впливу, й підкреслив важливість вивчення особливостей взаємодії між лікарськими речовинами і тканинними структурами.

Осередками розвитку фармакології в Україні в XIX - на початку XX ст. були кафедри фармакології медичних факультетів університетів Харкова, Києва, Одеси, Львова.

Співпрацівники кафедри фармакології Харківського університету Г. Г. Корітарі (1805-1890), Є. С. Гордієнко (1812-1897), / . М. Станкевич (1832-1929), М. Л. Залеський (1827-1892), С. Я. Попов (1850-1914), Я. Я. Постоев (1864-1929) вивчали властивості речовин рослинного і тваринного походження. Нині кафедра вивчає особливості впливу лікарських засобів в умовах гіподинамії.

Кафедру фармакології Київського університету було організовано 1842 р. З 1868 по 1870 р. її очолював видатний учений і педагог В. І. Дибковський, який заклав основи фармакології серцево-судинної системи. Посібником для кількох поколінь студентів та лікарів були його «Лекції з фармакології», в яких обґрунтовано закономірності взаємодії лікарських речовин і організму, описано вплив різних препаратів на ту чи іншу систему. В лекціях також розглянуто питання загальної фармакології, зокрема залежність дії лікарських речовин від їх фізико-хімічних властивостей, від стану організму. Учні В. І. Дибковського вивчали фармакодинаміку атропіну, апоморфіну, деяких органічних сполук, виконали оригінальні дослідження із загальної фармакології.

Після В. І. Дибковського кафедрою фармакології у Києві завідували П. П. Сушинський, Е. Г. Гейбель, який видав курс лекцій з фармакології (1881), а також відредагував російський переклад «Підручника з фармакології» Р. Бухгейма. У 1898 р. завідувачем кафедри був обраний Ю. П. Лауденбах. При ньому наукова лабораторія кафедри збільшила обсяг наукових досліджень. У 1908 р. Ю. П. Лауденбах опублікував роботу «Про вплив зміної отрути й протизміної сироватки на серце і кровоносні судини». Він вивчав також вплив токсинів на кров і матку, продовжував розробляти питання загальної фармакології.

У 1925 р. кафедру фармакології Київського медичного інституту очолив Г. Л. Шкавера (1884-1953), учень М. П. Кравкова, який вивчав фармакологію гормональних препаратів. З 1944 до 1971 р. кафедрою завідував О. / . Черкес (1894-1974), який створив велику наукову школу. Академік О. І. Черкес та його учні вивчали фармакологію серцевих глікозидів, засобів, які впливають на автономну нервову систему, знижують артеріальний тиск. Розроблений за його пропозицією препарат унітіол широко застосовують при отруєннях ртуттю, арсеном -миш'яком, свинцем, препаратами серцевих глікозидів, а також при захворюваннях нервової системи. Йому належать класичні монографії з питань токсичності отруйних речовин. Основним напрямом наукової діяльності О. І. Черкеса була біохімічна фармакологія, основоположником якої він став в Україні.

Кафедру фармакології Одеського університету організував у 1902 р. П. Я. Борисов (1864-1916), який вивчав вплив грязей одеських лиманів і ропних ванн на організм людини. З 1920 до 1928 р. кафедрою завідував Д. М. Лавров (1867-1929), а з 1928 до 1958 р. - С. В. Цигаєв (1890-1958). У цей період на кафедрі вивчали фармакологію органопрепаратів, кровозамінників, препаратів лікарських рослин. Професор Я. Б. Максимович

(1919-1985), завідувач кафедри з 1960 до 1985 р., розробив основні положення фармакології метаболітів, що сприяло вивченню вітамінних, гормональних препаратів, препаратів з амінокислот.

Дослідження колективу кафедри фармакології у Львові були спрямовані на вивчення препаратів, які використовують при захворюваннях органів травлення, порушеннях обміну речовин, а також на питання фітотерапії (ІЗ. Соберанський, 1860-1902; Л. Попельський, 1865-1920; Ю. О. Петровський, 1905-1957; А. А. Гаврилюк, 1901-1972).

Розвитку неврофармакології сприяли роботи українських учених Я. Б. Максимовича (Одеса), Г. О. Батрака (Дніпропетровськ), колективів кафедр фармакології медичних вузів Харкова і Донецька. Харківські фармакологи, крім того, успішно вивчають питання тканинної терапії. Роботи науковців кафедри фармакології Івано-Франківської медичної академії присвячено серцево-судинним засобам, засобам, що впливають на автономну нервову систему (Ф. В. Ковшар, 1899-1968), Буковинської медичної академії - снодійним (С. ІІ. Закривидорога, 1898 -1970) та діуретичним засобам, Тернопільського і Луганського медичних інститутів - засобам, що впливають на функції печінки й органів травлення.

Традиційним напрямом наукових досліджень фармакологів України залишається вивчення серцево-судинних засобів.

"Неврофармакологія - від грец. пейго - нерв і фармакологія. У деяких складних словах пейго традиційно вимовляється як нейро.

Проте тільки дифтонги ае, ое в античній вимові вимовлялися як ай і ой. А дифтонги ай, еи вимовляються як ав і єв (в вимовляється м'яко, з придином).

Отже, правильно: пейго - невро (Прим. ред.).

На кафедрі фармакології Кримського медичного університету протягом тривалого часу вивчають протиалергічні засоби, сульфаніламідні препарати, лікарські рослини Криму (М. С. Шварсалои, 1894-1969).

Важлива роль у розвитку фармакології в Україні належить науково-дослідним інститутам. У 1934 р. було створено науково-дослідну установу, яка згодом стала Київським (з 1992 р. Українським) науково-дослідним інститутом фармакології і токсикології АМН України. У цьому інституті розроблено антидоти (унітіол, алоксим тощо), ряд протизапальних і протипухлинних засобів (М. /. Луганський, О. І. Черкес, П. В. Родіонов та ін.).

Вагомий внесок зробили колективи Харківського науково-дослідного інституту хімії і технології лікарських форм (тепер Державний центр лікарських засобів), де працювали фармакологи В. П. Тугасєв, М. А. Ангарська, а також Харківської фармацевтичної академії.

У ХХ ст. фармакологія досягла великих успіхів. Значного розвитку набула фармакотерапія, з'явився новий розділ - хіміотерапія. Початок хіміотерапії було покладено П. Ерліхом, який у 1909 р. запропонував сальварсан для лікування хворих на сифіліс. Медицина на той час збагатилася синтетичними протималарійними (плазмохін), протимікробними (сульфаніламід), протитуберкульозними, протипротозойними засобами.

Нову еру в розвитку фармакології відкрили антибіотики. Першим з них був пеніцилін. Встановлення хімічної будови антибіотиків дало можливість добувати їх синтетичним шляхом. У першій половині ХХ ст. у медичну практику впроваджено гормональні препарати гіпофіза, щитоподібної залози, статевих залоз, кори надниркових залоз, а також інсулін.

Завдяки розвитку вчення про вітаміни арсенал лікарських засобів збагатився вітамінними препаратами, які застосовують з лікувальною і профілактичною метою. Вчення про медіатори, основу якого заклали англійський фізіолог і фармаколог Г. Дейл і австрійський фізіолог О. Леві, сприяло створенню нових високоактивних фармакологічних засобів, які діють у ділянці синапсів. Поступово сформувався такий розділ, як психофармакологія. Протягом останніх десятиріч онкологічна практика збагатилася препаратами протипухлинної дії. Успіхам фармакології сприяла співдружність із суміжними дисциплінами - синтетичною хімією, біохімією, фізичною хімією, біофізикою, фізіологією, мікробіологією, патологією. Важливим завданням сучасної фармакології є дослідження механізму дії фізіологічно активних речовин, особливо вибіркового впливу їх на різні органи й системи. У сучасних фармакологічних дослідженнях широко застосовуються фізіологічні, біохімічні, фізико-хімічні, гістохімічні методи, а також електронна осцилографія, електронна мікроскопія, методи мічених (радіоактивних) атомів, ядерно-магнітного резонансу. Великої уваги надають встановленню залежності між хімічною структурою і дією речовин з потенційними лікувальними властивостями.

Розділ з історії лікознавства доцільно доповнити деякими відомостями про розвиток фармації. Ця галузь медичних і хімічних знань своїм корінням сягає у далеку давнину. Згадки про застосування свіжих рослин для лікування хворих зустрічаємо у творах Гіппократа, Діоскорида, Галена, Авіценни, Парацельса та ін.

У період середньовіччя значний вплив на розвиток фармації мала алхімія. Саме алхіміки розробили методи, які й тепер застосовують для виготовлення лікарських засобів (фільтрування, кристалізація, дистиляція тощо). Як самостійна наукова галузь фармація сформувалася у ХVІІІ ст. Фармацевти отримали з рослин морфін, вератрин, стрихнін, бруцин, хінін, кофеїн, кодеїн та багато інших біологічно активних речовин.

Розвитку фармації в Україні сприяло утворення в Києві першого у Східній Європі вищого навчального закладу - Києво-Могилянської академії, з якої вийшла ціла плеяда українських учених, що заклали основи для розвитку багатьох галузей медицини взагалі і лікознавства зокрема.

«Багато найліпших, найдієвіших ліків, так само як добра та здорова їжа, готується з рослин», - навчав своїх учнів професор, вихованець Києво-Могилянської академії Нестор Максимович Амбодик-Максимович. Пізніше його учень, випускник Києво-Могилянської академії Іван Лепехін повернувся після довготривалих експедицій

до Академії з найбагатшою на той час колекцією лікарських рослин. І. Лепехін детально описав не тільки ботанічні, а й цілющі властивості кожної рослини.

У Росії збирання і культивування лікарських рослин у XVIII ст. проводив Аптекарський приказ. Було закладено аптекарські городи в Петербурзі і в Лубнах. У 80-х роках XVIII ст. аптекар Іван Гей-тер відкрив у Києві першу аптеку. Аптекар Т. Є. Ловиц (1757-1804) виявив адсорбційну властивість вугілля: він запровадив у практику мікрокристалоскопічний аналіз, зробив кілька відкриттів у галузі неорганічної та органічної хімії.

У XX ст. поряд з фармацією розвивається фармацевтична промисловість. У Росії і в Україні проводяться дослідження з фармацевтичної хімії, фармакогнозії, технології лікарських форм. Істотний внесок у цю справу зробили українські вчені М. О. Валяш-ко, її. О. Петюпін, Д. Г. Колесников (Харків), М. М. Туркевич (Львів) та ін.

Центром, який координує дослідження в галузі фармакології, є Національна академія наук України і Академія медичних наук України (О. В. Кірсанов, Г. І. Деркач, П. С. Пелькіс, О. В. Богатський, Б. Г. Бол-дирів, В. М. Марковський, В. В. Фролькіс).

Характерною рисою наукових досліджень у галузі лікознавства стає намагання використовувати природні ресурси України для забезпечення потреб населення в лікарських засобах. Основні зусилля спрямовано на пошук нових лікарських засобів для боротьби з серцево-судинними захворюваннями, злоякісними пухлинами, радіаційним ураженням організму. Особливої уваги надають розвитку вікової фармакології з урахуванням особливостей дії лікарських засобів на організм хворих дитячого і старечого віку.

Зміна функції клітин, органів або систем організму, що виникає під впливом лікарської речовини, називається фармакологічним ефектом. Фармакологічний ефект є наслідком взаємодії речовини з різними структурами клітин (клітинної оболонки, цитоплазми тощо). Така взаємодія називається первинною фармакологічною реакцією. Її характер визначається насамперед низкою чинників з боку самої лікарської речовини: джерелом отримання, фізичними, фізико-хімічними властивостями, хімічною структурою, дозою (концентрацією), способом застосування (лікарською формою), а також фармакокінетичними і фармакодинамічними параметрами.

Разом з тим первинна фармакологічна реакція на будь-яку речовину може бути змінена внаслідок особливостей організму і середовища, в якому відбувається дія цієї речовини.

Таким чином, визначити характер фармакологічного ефекту лікарської речовини можна тільки після комплексної оцінки взаємодії її з організмом і зовнішнім середовищем, що відбувається у певній послідовності.

1.2. Чинники, що зумовлені лікарською речовиною.

Джерело отримання. Лікарські речовини добувають з природної сировини і продуктів синтетичного походження. Джерелами отримання лікарських речовин є лікарські рослини, продукти надр землі, органи тварин, продукти життєдіяльності мікроорганізмів і грибів, продукти синтетичного та напівсинтетичного виробництва, а також генно-інженерних технологій.

Фізичні та фізико-хімічні властивості. Фізичні властивості (агрегатний стан, ступінь подрібнення або леткості, молекулярна маса, розчинність у воді чи ліпідах, ступінь дисоціації) визначають характер, силу і швидкість дії лікарської речовини.

ВЗАЄМОДІЯ ОРГАНІЗМУ Й ЛІКАРСЬКОЇ РЕЧОВИНИ.

Наприклад, ртуті дихлорид має виразну протимікробну дію, оскільки легко дисоціює в організмі з утворенням йонів ртуті й хлору. Цинку оксид слабо дисоціює, тому протимікробні властивості його менш виразні.

Саме від фізичних властивостей речовини залежать не тільки специфічність фармакологічного ефекту, а й лікарська форма і шлях введення її в організм.

Важливе значення має розчинність речовини в різних середовищах. Ця властивість зумовлена, з одного боку, поляризацією молекули речовини, з другого - природою розчинника. Неполарні сполуки добре розчиняються в неполярних або малополярних розчинниках (ефір, етанол, ліпіди) і погано розчиняються у воді, молекули якої є чітким диполем. Навпаки, полярні сполуки добре розчинні у воді. Якщо неполярна сполука здатна перетворюватися в організмі на полярну, наприклад шляхом утворення в молекулі ОН- або СООН-груп, вона набуває властивостей розчинності у воді. Розчинність речовини поліпшується також при йонізації її в кислому середовищі шлунка (алкалоїди), в лужному середовищі кишків (барбітурати) або в умовах фізіологічного значення рН крові (алкалоїди).

Фармакологічна активність полярних і неполярних сполук різна. Неполарні речовини добре розчиняються в ліпідах і тому легко проходять крізь фізіологічні бар'єри: шкіру, слизову оболонку, гемато-енцефалічний бар'єр, багату на ліпіди клітинну мембрану та ін. (наприклад, фенол, формальдегід).

Полярні сполуки недостатньо йонізовані, погано проникають крізь фізіологічні бар'єри, можуть зовсім не проникати в кров через шкіру або слизову оболонку, а введені безпосередньо в кров - погано або взагалі не надходять до деяких тканин, наприклад, мозкової. Такі речовини часто мають меншу активність і токсичність при резорбтивній дії, ніж неполярні сполуки.

Таку залежність можна показати на прикладі деяких серцевих глікозидів.

У травному каналі добре абсорбуються (всмоктуються) малополярні ліпофільні (і відповідно, погано розчинні у воді) дигітоксин (90-95 %) і дигоксин (50-80 %). Навпаки, погано абсорбується (2-5 %) високополярний (водорозчинний) строфантин. Тому дигітоксин і дигоксин доцільно вводити ентерально, а строфантин - парентерально. З розчинністю у воді й ліпідах пов'язані, ймовірно, також особливості метаболізму й виведення глікозидів. Малополярні ліпофільні речовини (дигітоксин) переважно піддаються метаболізму

(кон'югації) в печінці і виводяться з жовчю у вигляді метаболітів, а полярні речовини (строфантин) виділяються нирками практично в незміненому вигляді.

Леткі речовини, що надходять у легені під час дихання, мають дуже коротку дію і, як правило, тим самим шляхом швидко виділяються з організму, майже не зазнавши змін.

Обізнаність з особливостями розчинності та інших фізико-хімічних властивостей лікарських речовин має велике практичне значення для правильного вибору лікарської форми, шляху введення і дози препарату, а також дає змогу уникати деяких побічних ефектів, наприклад, кумуляції у випадках захворювання печінки і нирок.

Хімічна структура. Дія лікарських речовин на організм значною мірою залежить від їхньої хімічної будови - наявності функціонально активних груп, форми й розміру молекул.

Речовини, близькі за хімічною будовою, мають, як правило, подібні фармакологічні властивості. Наприклад, різні похідні барбітурової кислоти (барбітурати) викликають пригнічення центральної нервової системи, застосовуються як снодійні засоби і засоби для наркозу. Проте однакова дія може бути властива речовинам різної хімічної будови (наприклад, морфін і промедол). Інколи подібні за структурою речовини мають різні фармакологічні властивості (наприклад, препарати чоловічих і жіночих статевих гормонів).

Залежність дії лікарських речовин від хімічної структури має надзвичайно важливе значення для цілеспрямованого синтезу нових лікарських засобів. Синтез багатьох засобів (наприклад, наркотичних анальгетиків - промедолу, фентанілу, пентазоцину) було здійснено наслідуванням (у тому числі ускладненням або спрощенням) хімічної будови відомих лікарських речовин рослинного походження (морфіну).

Специфічна дія лікарських речовин насамперед залежить від характеру і послідовності атомів у молекулі, наявності й положення в ній функціонально активних радикалів. Заміна навіть одного атома в молекулі фармакологічно активної речовини може спричинити суттєві зміни активності. Так, заміна однієї етильної групи в молекулі новокаїнамідів на бензольне кільце значно збільшує, а заміна обох металних груп на ізопропільний радикал - знижує протиаритмічну активність препарату.

Фармакологічна активність речовин залежить не тільки від характеру й послідовності атомів, а й від їх просторового розташування в молекулі, тобто від просторової ізомерії (стереоізомерії) молекул - оптичної, геометричної і конформаційної.

Для взаємодії фармакологічної речовини з рецепторами клітинних мембран дуже важливою є просторова відповідність функціональних груп молекул речовини функціональним групам макромолекул рецептора, тобто наявність комплементарності. Чим більша комплементарність, тим більшу спорідненість має лікарська речовина з відповідними рецепторами і тим більшою може бути її фармакологічна активність. Цей факт підтверджується різною активністю стереоізомерів однієї й тієї самої речовини. Так, за впливом на артеріальний тиск лівообертальний ізомер адреналіну є значно активнішим, ніж правообертальний. Ці дві молекули розрізняються між собою просторовим розташуванням структурних елементів, що виявилось вирішальним чинником для їх взаємодії з адренорецепторами.

Фармакологічна активність деяких сполук може бути пов'язана не тільки з хімічною будовою. Наприклад, ступінь фармакологічної активності снодійних і наркотичних засобів залежить від спорідненості їх з певними рецепторами і від насичення ними цитоплазми клітин. Безумовно, властивість цих речовин насичувати цитоплазму залежить від певних фізичних властивостей (зокрема від здатності розчинятися в системі ліпід - вода), а останні визначаються структурою речовин. Однак у цьому випадку фармакологічну активність визначають не властивості атомів або їх просторове розташування, а переважно співвідношення гідрофільних і гідрофобних атомних груп у молекулі речовини.

Доза. Кількість лікарської речовини, що виражена в одиницях маси, об'єму або біологічної активності, називають дозою, а ступінь розведення її в біологічних середовищах організму або в розчинниках - концентрацією. Кількість уведеної в організм лікарської речовини є одним з важливих чинників, що визначають швидкість, характер, силу і тривалість дії речовини. Від дози залежить концентрація речовини в крові і в міжклітинному просторі, де речовина може вступити в первинну фармакологічну реакцію. Ймовірність взаємодії молекул лікарської речовини з рецепторами є тим більшою, чим вища концентрація її навколо рецепторів. Фармакологічний ефект не завжди прямо залежить від концентрації або дози. Така залежність властива тільки деяким речовинам. В інших випадках спостерігається гіпер- або параболічна, а найчастіше - сигмоподібна (S-подібна) залежність між дозою і фармакологічним ефектом.

Різноманітність форм залежності доза - ефект є підтвердженням того, що на концентрацію речовини всередині й на поверхні клітин впливає велика кількість чинників (мал. 3).

В окремих випадках, змінюючи дозу, можна викликати не тільки кількісні, а й якісні зміни фармакологічного ефекту, оскільки фармакологічний ефект визначається певним виміром - діапазоном доз, перевищення якого обов'язково спричинить появу іншого фармакологічного ефекту.

Наприклад, фенобарбітал у певному діапазоні доз має снодійний ефект, ступінь якого (глибина і тривалість сну) у визначених межах зростає з підвищенням дози. При подальшому збільшенні дози виникає якісно новий стан - наркоз, глибина його у визначеному діапазоні доз також зростає. Перевищення цього діапазону супроводжується якісно новим ефектом - токсичним або смертельним.

Дозозалежний ефект властивий також для спирту етилового, барбітуратів, похідних бензодіазепіну та інших лікарських речовин.

Інколи якісна зміна призводить до спотворення фармакологічного ефекту. Так, якщо в терапевтичних дозах кофеїн стимулює центральну нервову систему, то у високих дозах, навпаки, пригнічує.

В експерименті на ізольованому серці тварин новокаїнамід у малих дозах збільшує скоротливість міокарда, середніх — не виявляє інотропного ефекту, а при подальшому збільшенні дози викликає токсичний негативний інотропний ефект.

У медичній практиці розрізняють такі види доз: разову, добову, курсову. У свою чергу разова доза може бути мінімальною (пороговою), середньою й вищою. Крім того, у клінічній, особливо в експериментальній, практиці велике значення мають токсичні дози: мінімальна токсична, середня смертельна - DL50 (dosis letalis), що викликає за певний час загибель 50 % експериментальних тварин, абсолютно смертельна, що викликає за певний час загибель 99 % експериментальних тварин.

Разова доза (dosis pro dosi) - це кількість лікарської речовини на один прийом. З разових доз складається добова доза (dosis pro die). Інколи вказують дозу на курс лікування - курсова доза (dosis pro cursu). Це дуже важливо при застосуванні протимікробних, зокрема, хіміотерапевтичних засобів.

Найменшу кількість речовини, що викликає певний (початковий) лікувальний ефект, позначають як мінімальну (порогову) (dosis therapeutica minima) - це кількість лікарської речовини, яка викликає специфічний, властивий для даного препарату ефект.

Найчастіше у практичній медицині використовують середню терапевтичну дозу (dosis therapeutica media), в якій речовини виявляють оптимальну фарма-котерапевтичну дію. Якщо ефект недостатній, дозу підвищують до вищої терапевтичної (dosis therapeutica maxima), яка є разовою гранично допустимою (dosis therapeutica pro dosi maxima). Крім того, виділяють вищу добову дозу (dosis pro die maxima). Для отруйних (Venena, група А) і сильнодіючих (Негоїса, група Б) засобів вищі разові й добові дози наведено у Фармакопеї. Ці дози не повинні бути перевищені (крім особливих випадків). У клініці вищі дози використовують рідко, оскільки при цьому часто виникають токсичні ефекти. Доза, яка починає викликати токсичні явища, називається мінімальною токсичною (dosis toxica minima). Кількість речовини, що викликає загибель біологічного об'єкта, називається смертельною, або летальною, дозою (dosis letalis).

Діапазон між мінімальною терапевтичною й мінімальною токсичною дозами називається широтою терапевтичної дії (терапевтичним діапазоном) лікарської речовини. Чим вона більша, тим більшу терапевтичну цінність має лікарський засіб, оскільки полегшується підбір оптимальної дози для конкретного хворого і зменшується ризик розвитку токсичних явищ.

У тих випадках, коли є потреба швидко створити високу концентрацію лікарської речовини в організмі, перша доза {ударна} має перевищувати наступні (підтримувальні).

Дозу виражають у грамах або частках грама. Для точнішого дозування кількість речовини розраховують на 1 кг маси тіла (1 мг/кг, 1 мкг/кг). В окремих випадках надають перевагу дозуванню речовини, виходячи з площі поверхні тіла (на 1м²) або з розрахунку на рік життя (у дитячій практиці). Для речовин, що вводять інгаляційно (наприклад, газоподібні або леткі засоби, засоби для наркозу), головне значення має концентрація їх у вдихуваній суміші (позначається у відсотках об'ємної частки). Деякі лікарські засоби (антибіотики, гормони тощо) прийнято дозувати в одиницях дії (ОД).

Лікарська форма. Серед чинників, що впливають на дію лікарських речовин, певне значення має лікарська форма, яка створюється за допомогою різних допоміжних, коригуючих і формоутворювальних речовин. Слід враховувати, що ці речовини можуть впливати на характер взаємодії лікарського засобу й організму: вступати в реакцію з лікарськими інгредієнтами, змінюючи їх активність, порушувати процеси транспортування (абсорбції, всмоктування) і розподілу діючих речовин в організмі та їх виведення (елімінацію).

Наприклад, для виготовлення очних мазей як основу найчастіше використовують суміш вазеліну з ланоліном у співвідношенні 9:1. Вазелін забезпечує дію лікарських речовин на поверхні тканин, ланолін сприяє їх абсорбції. Якщо використовувати тільки вазелін, лікарські речовини будуть діяти поверхнево, не проникаючи у внутрішні середовища ока. Чистий ланолін, поглинаючи вологу, може викликати підсушування слизової оболонки ока.

Інколи лікарські речовини вміщують у капсули, з яких вони повільно вивільняються, що забезпечує поступову і тривалу терапевтичну дію, а також захищає лікарську речовину від руйнівної дії хлоро-водневої (соляної) кислоти і ферментів шлунка.

Особливі лікарські форми використовують, щоб запобігти небажаним ефектам з боку лікарської речовини. Наприклад, препарати заліза приймають у капсулах або драже з покриттям, щоб уникнути взаємодії заліза з сірководнем у ротовій порожнині і запобігти утворенню сульфідів заліза й осіданню його на емалі зубів (забарвлення емалі в чорний колір).

Таким чином, лікарську форму слід розглядати як складний комплекс взаємопов'язаних компонентів, що впливають на ефективність лікарського засобу.

1.3. Чинники, що зумовлені організмом

Характер дії лікарських речовин залежить від індивідуальних особливостей організму. Інтегральна реакція організму на лікарську речовину визначається низкою чинників: видовими особливостями, спадковістю, рівнем розвитку, функціональним станом тощо. Серед фізіологічних чинників традиційно виділяють стать, вік і масу тіла. Певного значення крім функціональних особливостей надають різним патологічним станам організму.

Видові особливості. Чутливість живих організмів до лікарських речовин має видові особливості, що визначається відмінностями біохімічного (ферментного) стану, рівнем розвитку нервової системи тощо. Це може бути проілюстровано такими прикладами: середня смертельна доза хінідину для мишей у 2 рази вища, ніж для кролів. Миші, щурі, кролі менш чутливі до серцевих глікозидів, ніж жаби, коти, собаки.

Маса тіла. У більшості випадків доза лікарської речовини (в межах терапевтичної дії) прямо залежить від маси тіла хворого; її визначають у міліграмах на 1 кг маси тіла.

Стать. Відмінності реакції на лікарські речовини у представників різної статі невеликі. Однак при певних станах чутливість до деяких лікарських речовин жіночого організму може змінюватися. Відомо, що в період вагітності деякі лікарські речовини викликають спотворені реакції (наприклад, відхаркувальні засоби - блювання), під час менструації підвищується чутливість до капіляроактивних речовин (арсен, ртуть). Жіночий організм більше, ніж чоловічий, чутливий до нікотину, стрихніну, снодійних засобів, але стійкіший до морфіну, кокаїну, солей свинцю тощо. Враховуючи меншу масу тіла жінок і підвищену чутливість їх до деяких лікарських речовин, фармакотерапію їм треба проводити з більшою обережністю.

Особливо слід мати на увазі, що деякі лікарські засоби можуть негативно впливати на розвиток плода (ембріотоксична дія) і бути причиною природжених вад (тератогенна дія).

Негативний вплив лікарських засобів на плід може мати такі небезпечні наслідки:

1. Доімплантаційна загибель зародка -ефект, який розвивається на 2-3-му тижні вагітності. Ембріотоксичність виникає внаслідок потраплення лікарської речовини у матковий секрет, яким живиться ембріон до імплантації. Ембріотоксичні властивості можуть виявляти протипухлинні засоби: антагоністи кислоти фолієвої (метотрексат), алкілюючі сполуки (сарколізин, хлорбутин, циклофосфан, тіофосфамід, ди-пін, мієлосан та ін.), сечогінні засоби (діакарб, дихлотіазид, фуросемід).

2. Аномалії розвитку плода - тератогенна (від грец. teratos - потворність) дія, що розвивається з 3 до 10-го тижня вагітності, коли відбувається формування органів і тканин. Призводить до порушень диференціації розвитку тканин ембріона.

За ступенем небезпеки для ембріона лікарські засоби умовно поділяють на три групи.

А. Найнебезпечніші лікарські засоби з високим ступенем ризику тератогенного ефекту: цитостатичні (метотрексат, циклофосфамід, вінкристин); імунодепресанти (азатіоприн, імуран); протипухлинні антибіотики (актиноміцин, рубоміцин); триметаприм (складова частина бісептолу); андрогени; талідомід.

Б. Засоби з меншим тератогенним ефектом. Численними клінічними спостереженнями встановлено, що протиепілептичні (дифенін, фенобарбітал, ацедипрол, карба-мазепін), сечогінні (діакарб), протидіабетичні засоби - похідні сульфонілсечовини (глібенкламід, гліпізид), непрямі антикоагулянти, солі літію, спирт етиловий, мерказоліл, йодиди мають підвищений ризик щодо аномалій розвитку плода.

В. Засоби, які порівняно мало небезпечні для плода. Відомостей про ступінь їх тератогенної дії немає. Проте ці засоби широко застосовуються в медичній практиці і їх можуть приймати вагітні жінки. Це велика кількість препаратів різних фармакологічних груп: засоби для наркозу (фторотан); невролетіки (аміназин, галоперидол, резерпін); транквілізатори (хлордіазепоксид, діазепам); наркотичні анальгетики (морфін, кодеїн); ненаркотичні анальгетики (індометацин, парацетамол); вітамінні препарати (ретинол, токоферол, ергокальциферол, кислота нікотинова, ціанокобаламін); непрямі антикоагулянти (неодикумарин, фенілін); сульфаніламід (сульфадиметоксин, бактрим); похідні нітрофурану (фурадонін, фуразолідон, фурагін); антибіотики (стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, левоміцетин, тетрациклін, рифампіцин), метронідазол, пероральні контрацептиви, теофілін та ін.

Ці засоби не слід застосовувати під час вагітності. Якщо під час лікування ними вагітність настала, то слід вирішувати питання доцільності її в кожному конкретному випадку.

3. Функціонально-структурні порушення формування органів плода під впливом лікарських засобів у III триместрі вагітності називають фетотоксичним ефектом. Ці порушення зумовлені особливостями фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських засобів, що здатні проникати крізь плаценту.

Антигіпертензивні засоби призначають хворим з гіпертензивною формою нефропатії, хворим на гіпертензивну (гіпертонічну) хворобу. Тератогенну дію можуть спричиняти апресин, β -адреноблокатори (анаприлін, надолол, талінолол, ліндолол), клофелін, резерпін, ніфедипін, каптоприл, гангліоблокатори (бензогексоній, пентамін), натрію нітропрусид.

Під час вагітності знижується антитоксична функція печінки. Лікарські речовини довше затримуються в організмі, повільніше виводяться, можливе їх накопичення. До деяких лікарських засобів, особливо тих, що впливають на міометрій, спостерігається підвищена чутливість вагітних (хінін, окситоцин).

Вікові особливості організму. Організм дитини, особливо дитини раннього віку, перебуває у стадії формування, більшість захисних і пристосувальних механізмів розвинуті недостатньо. Знижена активність ферментних систем, що беруть участь у метаболізмі лікарських речовин. Рецептори також мають ряд відмінностей. Усі види обміну речовин, функції органів і систем зазнають кількісних та якісних змін, які відбиваються на дії лікарських речовин.

У дітей раннього віку спостерігається підвищена чутливість до морфіну, тому дітям віком до року морфін не призначають. У той же час до атропіну і препаратів беладонни діти стійкіші, ніж дорослі, тому клінічні прояви отруєння цими препаратами у дорослих є значно тяжчими. Абсорбційна здатність травної системи у дітей вища, ніж у дорослих, тому швидше можна досягти терапевтичної, а отже й токсичної концентрації лікарської речовини в крові й тканинах. У дітей знижена антитоксична функція печінки. Рівень білка в крові нижчий, ніж у дорослих, а лікарські речовини утворюють комплекси з білками. Знижена функція виведення лікарських речовин через нирки, тому в деяких випадках спостерігається більш тривала їх дія.

Вплив одного й того самого лікарського засобу на організм дитини в різні вікові періоди може суттєво відрізнятися. Найчутливіші до ушкоджувальної дії лікарських речовин плід в останньому триместрі вагітності і

новонароджений (дитина першого місяця життя). Особливості впливу лікарських речовин на плід від 24 тижнів до пологів і на новонародженого вивчає спеціальний розділ фармакології - перинатальна фармакологія.

Для дитячого віку важко вивести загальний критерій дозування лікарських засобів, тому користуються спеціальними таблицями вищих разових і добових доз отруйних і сильнодіючих речовин. Дози інших лікарських засобів розраховують, виходячи із 1/20 дози для дорослого на кожний рік життя дитини. Рекомендується також користуватись емпіричними формулами, які дають змогу за дозою речовини для дорослого розраховувати дозу для дитини: де X - доза для дитини; D - доза для дорослого; а - вік дитини в роках.

Особливості дії лікарських речовин у похилому і старечому віці вивчає геріатрична фармакологія. Враховуючи те, що в похилому і старечому віці відбуваються суттєві зміни насамперед у метаболізмі та екскреції речовин, потрібно хворим віком понад 60 років зменшувати дозу більшості лікарських засобів на 1/3 - 1/2. Деякі лікарські засоби (наприклад, адреноміметики, що здатні значно підвищувати артеріальний тиск на фоні атеросклерозу) особам похилого віку протипоказані.

Спадкові чинники. Відмінності індивідуальних реакцій на лікарські речовини пов'язані з різною інтенсивністю метаболізму внаслідок генетично зумовлених особливостей ферментативних систем. За високої активності ферментів метаболізм лікарських речовин відбувається швидко, тому вміст їх у крові, органах і тканинах може не досягати терапевтичної концентрації. Навпаки, якщо активність ферментів низька (або немає деяких із них, наприклад глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), концентрація лікарських речовин в організмі може досягати токсичного рівня. Важливе значення мають також генетичні чинники, що відповідають за транспорт (абсорбцію, всмоктування), розподіл лікарських речовин і чутливість до них рецепторів органів-мішеней.

При спадкових захворюваннях (генетичних дефектах) дія лікарських речовин може значно посилюватись або, навпаки, майже не виявлятися (спадкова толерантність). Крім того, можуть виникати атипові реакції у вигляді як різкого підвищення токсичності лікарських речовин, так і загострення спадкового захворювання, що було в стадії ремісії (провокуюча дія).

Суттєве підвищення фармакологічної дії і токсичності окремих лікарських речовин відбувається при таких спадкових захворюваннях, як фенілкетонурія, сімейна вегетативна дисфункція (синдром Райлі - Дея), у осіб з генетичною ферментопатією (недостатність сироваткової бутирилхолінестерази, гідроксилаз, гіпоксантин - фосфорибозилтрансфераз та ін.).

Наприклад, при спадковій недостатності гідроксилаз змішаного типу знижується інтенсивність і змінюється метаболізм дифеніну, непрямих антикоагулянтів і фенацетину. Внаслідок зниження інтенсивності парагідроксилювання дифеніну повторне приймання його призводить до кумуляції і розвитку побічних реакцій та ускладнень (запаморочення, збудження, гарячка, ністагм, тремор, атаксія, поліневрит). Через пригнічене гідроксилювання непрямих антикоагулянтів (наприклад, неодикумарину) значно зростає їх вплив на зсідання крові, спостерігаються крововиливи в головний мозок, травний канал та ін.

Індивідуальна чутливість. До деяких лікарських речовин існує підвищена індивідуальна чутливість, часто алергічної природи. У таких випадках навіть невелика доза лікарської речовини викликає гіперемію, набряк, висип на шкірі, підвищення температури тіла, бронхоспазм та інші прояви, можлива значна інтоксикація або анафілактичний шок.

Підвищення чутливості та спотворення реакції на продукти харчування, лікарські речовини та інші ксенобіотики (від грец. xenos - чужий і bios - життя зумовлене спадковими (генетичними) ферментоналіями, називається ідіосинкразією (від грец. idios - своєрідний, synkrisis - поєднання) і є предметом вивчення фармакогенетики.

Стан організму. Характер дії лікарських речовин на організм значною мірою залежить від його функціонального стану. Як правило, кожне захворювання по-своєму моделює фармакологічний ефект. Деякі лікарські речовини діють тільки при порушенні функцій організму.

Наприклад, жарознижувальний ефект ненаркотичних анальгетиків (кислота ацетилсаліцилова, парацетамол) спостерігається тільки в умовах гарячки; протинармічний ефект хінідину помітно знижується на фоні інфаркту міокарда, а пригнічення цим препаратом ектопічного осередку ритму серця знижується в умовах недостатності кровообігу, нервового перенапруження і підвищеної температури тіла, що потребує збільшення його дози.

При захворюваннях печінки або нирок активність і токсичність багатьох лікарських речовин підвищується. У випадках зниження видільної функції нирок в організмі затримуються атропін, наркотичні й ненаркотичні анальгетики, снодійні засоби (фенобарбітал), препарати наперстянки, антигіпертензивні засоби (алкалоїди раувольфії), діуретики, антибіотики (стрептоміцин, тетрациклін), сульфаніламід та ін.

Порушення функції печінки супроводжується зменшенням активності мікосомних ферментів органа, що викликає пригнічення метаболізму лікарських речовин і підвищення їх токсичності. У таких випадках найнебезпечнішими є солі важких металів, антибіотики, протитуберкульозні засоби, гормональні препарати стероїдної будови, барбітурати та ін.

Реакція організму на повторне введення лікарських речовин. Повторне введення лікарських речовин може викликати зниження або підвищення реакції організму на них. Знижену реакцію організму на лікарські засоби (гіпореактивність) називають звиканням, що проявляється толерантністю або тахіфілаксією. Підвищена реакція організму (гіперреактивність) проявляється алергією, сенсibiliзацією та ідіосинкразією. При повторному введенні лікарських засобів можуть розвиватись особливі стани - лікарська залежність і кумуляція.

Звикання (толерантність, від лат. tolerantia - терплячість) - це зниження чутливості до препарату після його повторного введення, що потребує збільшення дози для того, щоб викликати ефект тієї самої інтенсивності, що

раніше після введення меншої дози. Звикання - це часткова або повна втрата терапевтичного (лікувального) ефекту при тривалому застосуванні лікарського засобу без явищ лікарської залежності, тобто розвитку пристрасті. Наприклад, при введенні проносних засобів рослинного походження, що містять антраглікозиди (коріння ревеню, кора крушини, сеннадексин), через кілька тижнів проносний ефект зменшується. Звикання є загальнобіологічною властивістю, що може спостерігатися й у мікроорганізмів після призначення малих доз хіміотерапевтичних засобів. Подолати звикання можна як збільшенням (у допустимих межах) дози, так і заміною препарату або припиненням на деякий час його приймання.

Швидке зниження ефективності засобу після повторного введення, що розвивається протягом часу від кількох хвилин до однієї доби, має назву **тахіфілаксії** (грец. tachys - швидкий і phylaxis - захист).

Прикладом тахіфілаксії може бути зниження гіпертезивної дії ефедрину: на перше введення препарату відбувається чітке підвищення артеріального тиску; після повторних 2-3 ін'єкцій з інтервалом 20-30 хв судинозвужувальний ефект значно зменшується.

Найчастіше звикання до лікарських засобів розвивається повільно, протягом кількох тижнів постійного приймання. Властивість викликати звикання мають снодійні засоби (особливо похідні барбітурової кислоти), транквілізатори, наркотичні анальгетики, проносні засоби та ін. До речовин, подібних за хімічною будовою, можливе перехресне звикання (морфін, промедол).

Механізми толерантності різні. Широко відомий факт арсенофагії - здатності «тренованих» тварин приймати всередину велику кількість арсену оксиду без згубних наслідків. Звикання в цьому випадку зумовлене розвитком запальних процесів у слизовій оболонці травного каналу і зменшенням внаслідок цього всмоктування отрути. Проте якщо ввести такій тварині арсену оксид парентерально, смертельною виявляється навіть мінімальна доза.

Однією з найчастіших причин звикання є індукція лікарським препаратом мікосомних ферментів печінки і прискорення його власного метаболізму. Цей механізм переважає в розвитку звикання до барбітуратів. Толерантність до фосфорорганічних сполук зумовлена зниженням чутливості холінорецепторів до ацетилхоліну. Причиною звикання може бути також феномен аутопригнічення, аналогічний відомому в біохімії явищу гальмування ферменту субстратом. Суть феномену полягає в тому, що в разі надлишку в організмі речовини з рецептором зв'язується не одна, а кілька її молекул. Рецептор «перевантажується», і фармакологічний ефект виявляється значно нижчим. Толерантність не слід ототожнювати з лікарською залежністю.

Залежність від лікарських та інших речовин (пристрасть). Відповідно до висновків Комітету експертів ВООЗ лікарська залежність - це стан психічний, іноді також фізичний, що є результатом взаємодії між живим організмом і лікарською речовиною з певними поведінковими та іншими реакціями, коли завжди є бажання приймати препарат постійно чи періодично, для того щоб уникнути дискомфорту, який виникає без приймання препарату.

Пристрасть - це сильне, інколи непереборне прагнення до систематичного вживання деяких лікарських засобів та інших речовин, що викликають ейфорію (грец. ei - гарно, приємно і rhero - переносити) для підвищення настрою, поліпшення самопочуття, а також усунення неприємних переживань та відчуттів, що виникають після відміни цих засобів.

Речовини, що викликають залежність, поділяють на такі групи: алкогольно-барбітуратного типу (спирт етиловий, фенobarбітал); типу канабісу (марихуана, гашиш); типу фенаміну (група амфе-тамінів); типу кокаїну; типу ефірних розчинників (толуол, ацетон, тетрахлорметан); речовин, що викликають галюцинації-галюциногени (ЛСД, мескалін, псилобіцин); речовин, що добути з опію (морфін, кодеїн), та їх синтетичні замінники (промедол, пентазоцин).

Можлива залежність від кількох речовин одночасно. Розрізняють психічну і фізичну залежність від лікарських речовин.

Згідно з визначенням ВООЗ, **психічна залежність** - це «стан, за якого лікарський засіб викликає відчуття задоволення і психічного піднесення - стан ейфорії, який потребує періодичного або постійного введення лікарського засобу, щоб відчувати задоволення або уникнути дискомфорту»; фізична залежність - «адаптивний стан, якому властиві інтенсивні фізичні розлади після припинення приймання певного лікарського засобу. Ці розлади, тобто синдром абстиненції (лат. abstinencia - стримання; син.: синдром відняття, позбавлення), є комплексом специфічних ознак психічних і фізичних порушень, властивих для певного наркотичного анальгетика».

Механізм цього явища такий. Внаслідок систематичного введення речовина залучається до біохімічних процесів, що відбуваються в організмі. У результаті метаболізм і функціонування тканин змінюються. До такого стану організм поступово адаптується, створюється новий, відмінний від звичайного, метаболічний гомеостаз. У разі припинення надходження речовини рівновага біохімічних процесів порушується. Виникає тяжкий стан (абстиненція) - різноманітні, часто тяжкі соматичні порушення (можлива смерть), - який ліквідується тільки відновленням введення речовини.

Найчутливішими до умов, що змінюються, є клітини головного мозку. Саме тому залежність викликають речовини, що впливають на центральну нервову систему: наркотичні анальгетики, препарати психотропної дії, снодійні, нікотин, алкоголь тощо. Систематичне вживання наркотичних анальгетиків з розвитком залежності називають наркоманією. Зміна функцій головного мозку призводить до послідовного розвитку станів ейфорично-го сну й абстиненції. З посиленням залежності скорочується ейфорична фаза, майже зникає фаза сну, фаза абстиненції змінюється і поглиблюється.

Таким чином, якщо причиною виникнення залежності (наркоманії, пристрасті) є ейфорія, то подальшою руйнівною силою цього згубного процесу є синдром абстиненції.

Найтяжча картина розвивається у випадках, коли поєднуються фізична, психічна залежність і толерантність.

Кумуляція (лат. *simulatio* - збільшення, нагромадження) може бути викликана накопиченням в організмі активної речовини (матеріальна кумуляція) або сумацією її ефектів (функціональна кумуляція).

Матеріальна кумуляція виникає після повторного введення лікарських речовин, що повільно елімінують (елімінація - це сумарний результат інактивації лікарських речовин у тканинах організму й екскреції (виведення) їх різними шляхами). Часте введення призводить до накопичення і створення високої концентрації речовини в крові й тканинах, що супроводжується посиленням ефекту, аж до розвитку інтоксикації. Повільно виводяться з організму внаслідок міцного зв'язку з білками плазми крові деякі серцеві глікозиди (наприклад, дигітоксин), препарати йоду, броду, арсену (миш'яку).

Функціональна кумуляція властива, головним чином, для сильнодіючих психотропних речовин. Самі ці речовини виводяться з організму досить швидко, але викликані ними функціональні зміни не зникають до повторного прийому. На цьому фоні наступна доза посилює ефект. Прикладом наслідків функціональної кумуляції є порушення психіки і прогресуюча деградація особистості у хворих на хронічний алкоголізм (біла гарячка). Спирт етиловий є речовиною, що швидко окиснюється і в тканинах не затримується, сумується його невротропна дія.

Іноколи явище кумуляції використовують, щоб досягти належного терапевтичного ефекту лікарських речовин (антибіотиків, протитуберкульозних засобів, серцевих глікозидів тощо). У таких випадках лікарську речовину призначають спочатку ударною дозою для накопичення її і створення певної терапевтичної концентрації в крові (тканинах). Потім досягнуту концентрацію зберігають призначенням підтримувальної дози. Частота прийомів і разова доза визначаються швидкістю (коефіцієнтом) елімінації речовини. Кумуляція частіше має не терапевтичне, а токсикологічне значення. Особливо легко інтоксикація лікарськими речовинами виникає при недостатності функції печінки і нирок. У дітей функції цих органів недосконалі, тому явище кумуляції в дитячому віці становить більшу небезпеку, ніж у дорослих.

При захворюваннях печінки накопичуються речовини, які метаболізуються в ній: скополамін, дигоксин, хінідин, кортикостероїди та ін.

Захворювання нирок призводять до накопичення речовин, що переважно виділяються ними в незміненому вигляді: похідні фенотіазину (наприклад, трифтазин), водорозчинні (високополярні) серцеві глікозиди (наприклад, строфантин), більшість антибіотиків. Тому хворим з недостатністю нирок лікарські засоби призначають меншими дозами, з більшими проміжками часу між окремими прийомами.

Сенсибілізація (лат. *sensibilis* - чутливий) також є однією з причин якісної зміни ефекту (підвищення чутливості) при повторному введенні лікарської речовини. Практично всі лікарські речовини за певних умов, що залежать від індивідуальних особливостей організму, здатні утворювати міцні зв'язки з білками. Кон'югація з лікарською речовиною змінює конформацію білкових молекул. Ці сполуки виступають у ролі гаптену, який має властивості антигену. Будучи антигенами, білкові кон'югати сенсибілізують організм, внаслідок чого після одного з повторних введень замість лікувального ефекту розвивається алергічна реакція. Найчастіше сенсибілізацію викликають антибіотики, сульфаніламідні препарати, антидепресанти, невро-лептики фенотіазинового ряду.

1.4. Вплив навколишнього середовища на взаємодію організму і лікарської речовини.

Чинники, що впливають на систему організм - лікарський засіб, умовно поділяють на зовнішні і внутрішні. До **зовнішніх чинників** відносять коливання природних і соціальних параметрів (температура, вологість, склад повітря, йонізуюче випромінювання, забруднення ґрунту, води, характер харчування, вживання алкоголю, тютюну, нервово-психічне навантаження тощо) у момент або незадовго до застосування лікарського засобу. **Внутрішні чинники** - це складні компенсаторні реакції організму у відповідь на зміну навколишнього середовища.

За природних умов відбувається, як правило, коливання багатьох параметрів. Наприклад, під час піднімання вгору поряд зі зменшенням вмісту кисню в повітрі підвищується рівень йонізуючого випромінювання, знижується атмосферний тиск, температура повітря, змінюється вологість повітря тощо. Від інтенсивності впливу кожного чинника навколишнього середовища значною мірою залежить реакція організму на різні подразнення, у тому числі на лікарські речовини.

У більшості випадків наслідком зовнішніх і внутрішніх змін є порушення як фармакокінетики (транспорт, тривалість циркуляції в крові, розподіл в органах, біотрансформація, елімінація), так і фармакодинаміки лікарських речовин, у зв'язку з чим їх фармакологічна активність може в кілька разів знижуватись або підвищуватись.

Однією з перших реагує на зовнішні впливи нервова система. Тому дія невротропних засобів модулюється. На фоні стресу часто посилюється, ослаблюється або спотворюється фармакодинаміка й багатьох інших лікарських речовин.

Наприклад, одноразова тригодинна вібрація не тільки підвищує чутливість організму деяких тварин (щурів, собак) до наркозу ефіром, а й зумовлює тривалі зміни умовнорефлекторної діяльності після їх пробудження.

В умовах стресу знижується протиаритмічна активність хінідину.

У клінічній практиці важливо враховувати вплив температурного чинника на фармакодинаміку лікарських речовин, особливо коли це стосується питань лікування хворих з порушеною терморегуляцією. На значні

відхилення температури повітря від зони комфорту організм людини й теплокровних тварин відповідає низкою захисних реакцій, що створюють новий фон для дії лікарських речовин. Тому реакція організму на той чи інший лікарський препарат у період акліматизації може суттєво змінюватися.

Наприклад, введення атропіну або інших м-холіноблокаторів у жарку пору року може призвести до значного перегрівання організму, оскільки ці речовини порушують периферичну терморегуляцію, пригнічуючи функцію потових залоз. Аміназин викликає гіпертермію, якщо температура навколишнього середовища вища за 36 °С.

Проблеми освоєння людиною космосу, гірських вершин і глибин світового океану тісно пов'язані з питаннями модуляції дії лікарських речовин у гіпо- і гіпербаричних умовах.

На фоні гіпоксії організму хімічні, в тому числі лікарські речовини можуть діяти не властивим для них чином в умовах норми. При гіпербаричній гіпоксії ефект деяких лікарських речовин, як правило, суттєво підвищується. Так, введення етмозину щурам, які адаптовані до гіпоксії, призводить до перенапруження і швидкого виснаження домінуючих у момент гіпоксії мітохондрійних біохімічних систем, зумовлюючи підвищену чутливість до токсичних доз препарату. Чимало захворювань супроводжуються гіпоксією. При гіпоксії підвищується токсичність серцевих глікозидів, симпатоміметичних амінів, збільшується тривалість сну внаслідок дії барбітуратів. Лікарські засоби, що підвищують обмін речовин і збуджують нервову систему, мають при гіпоксії підвищену токсичність. Гіпербарична оксигенація (гіпероксія), навпаки, підвищує стійкість організму до впливу речовин, що знижують рефлекторну активність центральної нервової системи, і різних токсинів.

Під впливом йонізуючого випромінювання змінюються генетичні, обмінні процеси, затримується гідроксилювання стероїдів, наслідком чого часто є зміна фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських речовин. Прикладом може бути спотворення ефекту кофеїну після курсу рентгенотерапії. І навпаки, ефективність алкілювальних сполук, а саме протипухлинних засобів, на фоні рентгенотерапії потенціюється. Це зумовлено тим, що під впливом йонізуючого випромінювання змінюються процеси обміну, функція імунної системи тощо. В умовах підвищеної інсоляції організму деякі речовини здатні змінювати лікувальну активність на токсичність. Тому ергокальциферол (віт. D₂), наприклад, не застосовують для профілактики рахіту сонячної пори року. Це пов'язано з тим, що під впливом ультрафіолетового опромінювання у шкірі синтезується ендогенний кальциферол, а саме холекальциферол (віт. D₃).

Деякі речовини викликають сенсibiliзацію до сонячного світла. Це фотосенсибілізатори (бероксан, аміфурин, псорален); снодійні засоби - барбітурати (фенобарбітал, етамінал-натрій); похідні фенотіазину (аміназин, трифтазин); сульфаніламідів (сульфадиметоксин, сульфадіазин); антибіотики (тетрацикліни) та ін. Механізм фотосенсибілізації досить складний. В одних випадках під впливом світла інтенсивніше утворюються вільнорадикальні сполуки, в інших - під впливом лікарських засобів утворюється порфірин, який викликає фотосенсибілізацію. У деяких випадках виникає комплекс лікарської речовини й білка плазми крові, який активується світлом і перетворюється на антиген. На цій основі розрізняють фототоксичні й фотоалергічні реакції.

Останнім часом усе більшої уваги надають вивченню особливостей функціонального стану організму людини і тварин у зв'язку зі змінами магнітного поля Землі й періодів сонячної активності. Зі зростанням енергії магнітного поля і тривалості його впливу підвищується реакція організму на такі медіатори, як адреналін та ацетилхолін.

Виділяють також *добові (циркадні) ритми* — циклічні коливання біологічних процесів в інтервалі 20-28 год.

Усі ці чинники відбиваються на функціональному стані органів та систем людини через перебудову нервових і гуморальних механізмів. Зміни нейрогуморальної регуляції, що розвиваються при цьому, лежать в основі коливання ефективності й токсичності багатьох лікарських засобів.

Дослідженнями залежності фармакологічного ефекту від добової періодичності, а також впливу самих лікарських речовин на фазу і амплітуду добового ритму організму займається хронофармакологія.

Як правило, найбільший ефект лікарських речовин визначається в період максимальної активності (у людей - удень, у нічних тварин - у темний період доби). Так, для людини наркотичні, знеболювальні засоби ефективніші на початку другої половини дня, ніж вранці або вночі. Однак для деяких лікарських засобів (снодійні, певні серцеві глікозиди) пік терапевтичної активності, навпаки, припадає на вечір. Враховуючи фізіологічні коливання рівня гормонів кори надниркових залоз в організмі людини, дві третини добової дози глюкокортикоїдів слід призначати вранці, а решту - вдень. Антигіпертензивні засоби доцільніше призначати один раз на добу о 15-17 год, враховуючи можливе підвищення артеріального тиску о 18-20 год, а не рівномірно протягом дня. Протигістамінні засоби призначають о 7 год, й ефект триває протягом 14-16 годин, а при прийманні о 19 год ефект зменшується до 6-7 годин.

Аналогічна добова періодичність спостерігається також і в фармакокінетичних процесах. Абсорбція протимікозного засобу гризефульвіну є максимальною близько полудня, а виведення фенаміну нирками переважає вранці.

До важливих чинників, що мають як прямий, так і непрямий вплив на взаємодію організму і лікарських речовин, належать характер і режим харчування. Речовини швидше абсорбуються натще і повільніше після їди. Призначення деяких препаратів до їди протипоказане у зв'язку з подразнювальною дією його на слизову оболонку травного каналу. Під час голодування прискорюється транспорт речовин із травного каналу, пригнічується біотрансформація, дезінтоксикація речовин, і хоча активність мікросомних ферментів печінки не

знижується, може посилюватися токсична дія деяких лікарських речовин.

У випадках білкового голодування введення навіть значних доз вітамінів не запобігає розвитку гіпо- і авітамінозу, що пов'язано з порушенням синтезу білкової частини ферментів, до складу яких у вигляді коферментів входять вітаміни.

Суттєві зміни фармакологічного ефекту викликає переважання в раціоні вуглеводів. Так, у тварин, які перебувають на вуглеводному харчуванні, частіше розвивається ульцерозний (лат. *ulcus* - виразка) та ембріотоксичний ефект кислоти ацетилсаліцилової, ніж у контрольних тварин, які отримують у достатній кількості білки.

На процеси фармакодинаміки й фармакокінетики значною мірою впливає рН компонентів їжі та внутрішнього середовища. Велика кількість лікарських речовин є кислотами або лугами. Залежно від ступеня йонізації речовин суттєво коливається транспорт і виведення їх з організму. За допомогою продуктів харчування рослинного походження, що містять у великій кількості калій, вдається уникнути побічних ефектів лікарських засобів, які викликають гіпокаліємію (діакарб, фуросемід, дихлотіазид). Наявність їжі в шлунку й кишках запобігає подразнювальній дії деяких лікарських речовин на слизову оболонку травного каналу при вживанні їх усередину (ПАСК-натрій, саліцилати, тетрациклін, індометацин, диклофенак натрій, резерпін та ін.).

Класичним є приклад впливу компонентів їжі на активність інгібіторів моноаміноксидази (наприклад, ніаламід). Якщо під час лікування цими препаратами хворий вживає сир, банани, фісташки, боби, вино і пиво, тобто продукти, які містять попередники біогенних амінів (тирамін, тирозин, триптофан), то внаслідок порушення їх дезамінування можливі менінгеальні явища, головний біль, нудота, блювання, гіпертензивний криз і навіть геморагічний інсульт.

Важливе значення має стан водно-сольового обміну. Водне навантаження сприяє збільшенню діурезу, потовиділення тощо, а отже, виведенню лікарських речовин з організму. Навпаки, при обмеженому надходженні рідини в організм виведення речовин затримується, що зумовлює їх тривалішу, інколи токсичну дію. Для регуляції терапевтичного ефекту поряд з водним навантаженням в окремих випадках змінюють йонну рівновагу. Наприклад, підвищення терапевтичного ефекту антигіпертензивних засобів досягається призначенням безсольової дієти.

Реалізація дії лікарських речовин певною мірою залежить від кислотно-основного стану. Так, при метаболічному ацидозі знижується салуретичний ефект (здатність підвищувати виділення з сечею йонів натрію - інгібіторів карбоангідрази, наприклад діакарбу).

Фізіологічний чи патологічний стан організму відбивається на фармакологічній активності лікарських засобів. Наприклад, кофеїн спричиняє збуджувальну дію на функцію центральної нервової системи тільки за наявності втоми (пригнічення). Хворі з хронічними захворюваннями легень і підвищеним внутрішньочерепним тиском дуже чутливі до морфіну, а також засобів, що пригнічують функцію центральної нервової системи. У хворих на гіпотиреоз здебільшого чутливість організму до лікарських засобів зменшується, а при гіпертиреозі підвищується чутливість до адреноміметичних амінів та інших засобів. Деякі лікарські засоби (протизапальні, серцеві глікозиди) практично є неактивними у здорових людей, а діють тільки за наявності патології. Врахування впливу зовнішнього середовища на взаємодію організму і лікарських речовин дає змогу не тільки прогнозувати терапевтичний ефект, а головне - цілеспрямовано його регулювати.

1.5. Фармакокінетика.

Фармакокінетика (грец. *pharmakon* - лікарський засіб отриманий із зілля і *kinetikos* - те, що стосується руху) - розділ фармакології, який вивчає надходження (шляхи введення); транспорт (абсорбція, всмоктування); розподіл, перетворення (біотранс-формація) лікарських речовин в організмі; виведення (екскреція, елімінація) їх з організму, а також ефективність і переносність препаратів залежно від цих процесів.

Розрізняють *клінічну й експериментальну* фармакокінетику. Клінічна фармакокінетика досліджує процеси надходження, розподілу, біотрансформації та екскреції лікарських речовин, а також виявлення зв'язків між концентрацією лікарської речовини і (чи) її метаболітів у біологічних рідинах і тканинах та фармакологічним ефектом. Клінічна фармакокінетика визначає таке дозування лікарських речовин, яке забезпечує їх необхідну концентрацію в середовищах організму для досягнення оптимального лікувального ефекту.

Головне завдання експериментальної фармакокінетики - вивчення трансформації лікарських засобів в організмі тварин у нормі і при моделюванні різних захворювань.

Фармакокінетика розвинулась значною мірою за останні чотири десятиріччя, широко використовуючи фізико-хімічні, біохімічні, математичні, статистичні, радіоімунні, ферментохімічні, спектрофотометричні, хроматографічні, полярографічні методи дослідження для встановлення загальних закономірностей взаємодії лікарської речовини і тканинних мішеней.

Для визначення фармакокінетичних показників організм людини чи експериментальної тварини розглядається як особливе біологічне середовище, де відбувається розподіл лікарських засобів в органах, тканинах, клітинах, субклітинних структурах, біотрансформація, а також взаємодія лікарських речовин з тканинними рецепторами.

Одним з основних показників, що визначають ефективність лікарських засобів, є *концентрація лікарської речовини* в ділянці рецептора або тканини, де відбувається їх взаємодія. Визначити концентрацію лікарських речовин в організмі людини, в окремому органі чи тканині практично неможливо. Для визначення фармакокінетичних параметрів реєструють кількість лікарської речовини в крові, оскільки здебільшого існує залежність між концентрацією речовини в крові і в ділянці рецептора. Ґрунтуючись на отриманих даних,

будують графік - фармакокінетичну криву. На осі ординат зазначають концентрацію речовини у плазмі крові, а на осі абсцис - термін дослідження.

1.5.1. Головні поняття фармакокінетики.

Камера - умовне поняття в фармакокінетиці, під яким розуміють простір, що має певний об'єм і концентрацію лікарської речовини в цьому просторі. Це не є анатомічний простір. Це одиниця формалізованої фармакокінетичної системи для математичного моделювання процесів взаємодії лікарської речовини з організмом.

Розрізняють *центральну камеру* - кров і органи, що мають інтенсивне кровопостачання (серце, нирки, легені, ендокринні залози, печінка, кишки), і *периферичну* - органи з менш інтенсивним кровопостачанням (шкіра, підшкірна клітковина, м'язи, жирова тканина та ін.).

Умовно взаємодія лікарської речовини з організмом відбувається за однокамерною або багатокамерною моделлю і характеризується концентрацією лікарської речовини (Сл) та об'ємом розподілу (Vd).

Концентрація лікарської речовини (Сл) - це її кількість у певному об'ємі крові в конкретний момент після введення в організм. Концентрацію лікарської речовини визначають спектрофотометричним, хроматографічним, ферментативним, радіоімунним та іншими методами і виражають у міліграмах на 1 л, у мікрограмах на 1 мл або у відсотках.

Динаміка концентрації лікарської речовини в організмі залежить від шляхів введення, дози, фізико-хімічних властивостей, тривалості дії тощо. Найпростішою фармакокінетичною моделлю є однокамерна, коли організм вважається єдиною гомогенною камерою. Однокамерну модель застосовують для визначення концентрації лікарських речовин у крові, плазмі та сироватці крові, а також у сечі.

Фармакокінетичні процеси найбільшою мірою відповідають процесам у цілому організмі за дво- чи трикамерною моделлю.

Об'єм розподілу (V₀) - (уявний гіпотетичний об'єм розподілу лікарської речовини) - це умовний об'єм рідини, потрібний для рівномірного розподілу введеної дози лікарської речовини до концентрації, що визначається у крові в момент дослідження (літрів на 1 кг маси тіла - л/кг).

Об'єм розподілу лікарської речовини певною мірою визначає ступінь проникнення її з крові й позаклітинної рідини у тканини, а також створення її депо в органах.

Наприклад, для антибіотиків-аміноглікозидів, які мало розчинні в ліпідах, об'єм розподілу близький до об'єму позаклітинної рідини, а для добре розчинних у ліпідах тетрациклінів - він є значно вищим.

Об'єм розподілу залежить від шляху введення, дози, фізико-хімічних властивостей лікарської речовини (розчинність у ліпідах і воді, ступінь йонізації й полярності, молекулярна маса), а також віку, статі хворого, кількості рідини в організмі, патологічного стану (захворювання печінки, нирок, серцево-судинної системи, кишків).

Однокамерну модель можна використовувати для визначення концентрації лікарської речовини у таких середовищах організму, як кров (або її сироватка, плазма) і сеча. Сечу досліджують щодо речовин, здатних швидко розподілятися в різних середовищах (рідини, тканини) організму. Суть цієї моделі полягає в тому, що вона передбачає однотипну динаміку змін концентрації речовини у плазмі крові й тканинах, а також швидше встановлення рівноваги між процесами надходження і виведення її з організму.

Достовірніші результати отримують вивченням фармакокінетичних процесів за дво- чи трикамерною моделлю. При цьому плазму крові, а також печінку, нирки, легені, серце та інші органи з інтенсивним кровопостачанням вважають центральною, або меншою, камерою, а шкіру, жирову і м'язову тканини, рівень кровопостачання яких менший, - периферичною, або більшою. Стверджують, що речовини в меншій камері розподіляються швидко, а у великій - повільно. У міру виведення речовини з організму її концентрація знижується. Цей період позначають як фазу перерозподілу (а-фаза). У подальшому виведення лікарської речовини прискорюється, відбувається міграція її з великої камери до меншої, що позначають як фазу виведення (р-фаза). Між а- і Р- фазами у певному часовому інтервалі настає стан рівноваги.

Площа під фармакокінетичною кривою (AUC- area under curve) концентрація - час у разі лінійної залежності є пропорційною кількості лікарської речовини, що міститься у крові.

Біодоступність (F) визначають відносною кількістю лікарської речовини, що надходить до загального кола кровообігу і взаємодіє з тканинними рецепторами. Біодоступність виражають у відсотках.

Біодоступність залежить від хімічної будови речовини, технології виготовлення лікарської форми, ступеня абсорбції її у кров з травного каналу при ентеральному введенні, біотрансформації при першому пасажі крізь печінку, швидкості транспорту при парентеральному введенні. Біодоступність лікарської речовини виражають у відсотках і при введенні безпосередньо в кров приймають за 100 %.

Біоеквівалентність (порівняльна біодоступність) - це співвідношення кількості лікарської речовини, що надходить у кров при введенні її в різних лікарських формах (або лікарських препаратів різних фірм). Вивчення біоеквівалентності дає змогу порівнювати ефективність різних лікарських препаратів.

Біофаза - ділянка безпосередньої взаємодії лікарської речовини з рецептором або тканинною структурою, в тому числі клітинною оболонкою, мітохондрійною, ендоплазматичною, лізосомною, рибосомною мембранами.

Загальний кліренс (Cl) - це умовний об'єм крові чи її плазми, що звільняється (очищається) від лікарської речовини за одиницю часу. Виражають у літрах чи мілілітрах за 1 хв.

Розрізняють **нирковий кліренс** - швидкість виведення лікарської речовини з сечею, печінковий - швидкість її інактивації в печінці, і жовчний - швидкість виведення лікарської речовини з жовчю.

Нирковий кліренс (Cl_r) відбиває елімінацію лікарської речовини з організму і є співвідношенням кількості

лікарської речовини, що екскретується з сечею, і концентрації її у плазмі крові: де C_u - концентрація лікарської речовини в сечі, мг/мл; C_p - концентрація лікарської речовини у плазмі крові, мг/мл; V - швидкість виділення сечі, мл/хв.

Для визначення кліренсу застосовують лікарську речовину, яка не метаболізується і повністю виводиться з організму в незміненому вигляді. У таких випадках значення кліренсу відбиває функціональну активність органів виділення. За нормальної функції органів виділення, зокрема в дослідженнях на експериментальних тваринах, рівень кліренсу незміненої лікарської речовини свідчить про ступінь його метаболічних перетворень в організмі.

Період напіввиведення - (період на-півелімінації, $T_{1/2}$) - це фармакокінетичний показник часу, протягом якого кількість лікарської речовини в камері або його концентрація в крові зменшується на 50%. За певних умов (зменшення кровотоку в органах, особливо в нирках, недостатнє проникнення крізь мембрани) можливе зменшення розподілу кліренсу лікарської речовини, внаслідок чого $T_{1/2}$ суттєво не змінюється, і це може призвести до накопичення в крові токсичних концентрацій призначеної лікарської речовини. Константа елімінації (K_e) - відсоток зменшення концентрації лікарської речовини в крові за одиницю часу. Чим більша K_e , тим швидше лікарська речовина видаляється з крові. Якщо, наприклад, K_e двох лікарських речовин становлять 0,2 год⁻¹ і 0,025 год⁻¹, це означає, що щогодини концентрація в крові цих речовин зменшується відповідно на 25 і 2,5 % одноразової початкової концентрації.

Фармакокінетичний процес можна уявити у вигляді таких взаємопов'язаних етапів:

1. Введення лікарської речовини в організм.
2. Вивільнення лікарської речовини з лікарської форми.
3. Абсорбція лікарської речовини - проникнення крізь біологічні мембрани в судинне русло і тканини до специфічного клітинного рецептора.
4. Розподіл лікарської речовини в біологічних рідинах, органах і тканинах.
5. Біотрансформація (перетворення) лікарської речовини - біохімічне перетворення (метаболізм) із зміною фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які виводяться з організму.
6. Виведення (екскреція, елімінація) лікарської речовини або її метаболітів з організму.

1.5.2. Шляхи введення лікарської речовини в організм.

Лікарські речовини можна вводити природним шляхом (інгаляційним, ентеральним, нашкірним) і за допомогою різних технічних засобів. У першому випадку транспорт їх до внутрішніх середовищ організму забезпечується фізіологічною транспортною здатністю слизової оболонки і шкіри, у другому - відбувається інвазивно.

Шляхи введення лікарських речовин поділяють на *ентеральний, парентеральний, інгаляційний*. Ентеральний шлях (усередину) передбачає введення лікарської речовини через різні ділянки травного каналу. У разі приймання під язик (сублінгвально) і защічно (суббукально) абсорбція (транспорт, всмоктування) починається досить швидко, речовини діють, обминаючи печінковий бар'єр, не вступають у контакт з хлороводневою кислотою шлунка і ферментами травного каналу. Сублінгвально і суббукально призначають швидкодіючі речовини з високою активністю (наприклад, нітрогліцерин), доза яких є досить низькою, а також речовини, що погано абсорбуються з травного каналу або руйнуються в ньому. Препарат має перебувати в порожнині рота до повного розсмоктування. Проковтування його зі слиною знижує переваги цього шляху введення. Часте застосування лікарських засобів сублінгвально може призвести до подразнення слизової оболонки порожнини рота.

Введення лікарських препаратів через рот (per os, перорально) передбачає проковтування лікарської речовини з подальшим пересуванням її травним каналом. Цей шлях є найпростішим і найзручнішим для хворого, не потребує умов стерильності. Однак лише незначна частина лікарської речовини починає абсорбуватися (всмоктуватися) вже у шлунку. Для більшості лікарських речовин найсприятливішим для абсорбції є слабколужне середовище тонкої кишки, тому при пероральному введенні фармакологічний ефект настає тільки через 35-45 хв.

Прийнята усередину лікарська речовина зазнає впливу травних соків і може втрачати свою активність. Прикладом може бути руйнування протеолітичними ферментами інсуліну та інших речовин білкової природи. Деякі речовини зазнають впливу хлороводневої кислоти шлунка і лужного вмісту кишок. Крім того, речовини, що транспортуються із шлунка й кишок, потрапляють через систему ворітної вени в печінку, де починають інактивуватися ферментами. Цей процес отримав назву ефекту первинного проходження. Саме тому, а не внаслідок недостатньої абсорбції, дози деяких препаратів (аміназин, наркотичні анальгетики, антагоністи кальцію) при застосуванні їх усередину мають бути значно більшими, ніж при введенні парентерально. Біотрансформацію речовини при первинному проходженні через печінку називають досистемним метаболізмом. Інтенсивність його залежить від швидкості кровообігу в печінці.

Всередину потрібно приймати лікарські засоби натще - за 30 хв до їди.

Всередину вводять лікарські речовини у формі розчинів, порошків, таблеток, капсул, гранул тощо. Щоб запобігти руйнуванню деяких лікарських речовин у кислому середовищі шлунка, використовують таблетки, вкриті оболонкою і стійкою до впливу шлункового соку, але розчинною у лужному середовищі кишок. Існують лікарські форми (таблетки з багатошаровим покриттям, капсули тощо), які забезпечують поступовий транспорт діючої речовини, що дає змогу подовжувати терапевтичну дію препарату.

У хворих (особливо похилого віку) з порушеною перистальтикою стравоходу або у тих, які довго перебувають у горизонтальному положенні, таблетки й капсули можуть затримуватися у стравоході,

утворюючи в ньому виразки. Для профілактики цього ускладнення потрібно таблетки й капсули запивати значною кількістю води. Зменшення подразнювальної дії лікарських засобів на слизову оболонку шлунка можна досягти виготовленням їх у вигляді мікстур з додаванням слизу. В разі значного подразнювального (або ульцерогенного) ефекту препарати, особливо ті, що потребують тривалого курсового застосування (наприклад, диклофенак натрій), доцільно приймати після їди.

Введення лікарських засобів через рот неможливе або утруднене під час блювання, судом, у стані непритомності.

Інколи лікарські речовини вводять дуоденально (через зонд у дванадцятипалу кишку), що дає можливість швидко створити високу концентрацію лікарської речовини в кишці. Так вводять, наприклад, магнію сульфат (щоб досягти жовчогінного ефекту або з діагностичною метою).

У пряму кишку (ректально) лікарські речовини вводять у вигляді супозиторіїв (свічок) або клізм (дорослим об'ємом не більше 50-100 мл). Ректальне введення дає змогу уникати подразнювальної дії речовин на слизову оболонку шлунка, а також дає можливість застосовувати їх у тих випадках, коли утруднене або неможливе застосування через рот (нудота, блювання, спазм або непрохідність стравоходу). Транспортуючись із прямої кишки, лікарська речовина надходить у кров не через ворітну вену, а системою нижньої порожнистої вени, минаючи печінку. Тому сила фармакологічної дії лікарських речовин і точність дозування у разі ректального способу введення є вищими, ніж у разі перорального, що дає змогу вводити лікарські речовини не тільки місцевої дії (місцевоанестезуючі, протизапальні, дезінфікуючі), а й загальної (снотійні, анальгетики, антибіотики, серцеві глікозиди тощо) дії.

Інгаляційний шлях є також фізіологічним природним шляхом введення лікарських речовин. У вигляді аерозолів речовини призначають переважно для отримання місцевого ефекту (при бронхіальній астмі, запальних процесах дихальних шляхів), хоча більшість речовин (адреналін, ізадрин, антибіотики), введених таким шляхом, абсорбуються і чинять також резорбтивну (загальну) дію. Вдихання газоподібних або дрібнодиспергованих твердих і рідких лікарських речовин (аерозолів) забезпечує майже таке саме швидке надходження їх у кров, як і введення у вену, не є інвазивним, що важливо стосовно дітей, осіб похилого віку і виснажених хворих. Ефектом легко керувати, змінюючи концентрацію речовини у вдихуваному повітрі. Швидкість транспорту залежить від об'єму дихання, площі активної поверхні альвеол, проникності їх стінки, розчинності речовин у ліпідах, йонізації молекул лікарської речовини, інтенсивності течії крові тощо. Щоб полегшити інгаляційне застосування нелетких розчинів, використовують спеціальні розпилювачі (інгалятори), а введення і дозування газоподібних речовин (наприклад, динітрогену, або діазоту, оксид; заст.: закис азоту) і летких рідин (ефір для наркозу, фторотан) здійснюють за допомогою апаратів (наркозних, штучної вентиляції легень).

Парентеральний шлях (минаючи травний канал) переслідує одну мету - швидше і без втрат доставити лікарську речовину до внутрішнього середовища організму або безпосередньо в патологічне вогнище.

Нашкірний шлях широко використовується в дерматології для безпосереднього впливу на патологічний процес. Деякі речовини мають високу ліпофільність, можуть частково проникати крізь шкіру, надходити у кров і чинити загальну дію. Втирання у шкіру мазей і лініментів сприяє глибшому проникненню лікарських речовин і надходженню їх у кров. З мазевих основ ланолін, спермацет і свинячий жир забезпечують глибше проникнення лікарських речовин у шкіру, ніж вазелін, оскільки вони ближчі за складом до ліпідів організму. Останнім часом розроблено спеціальні фармакотерапевтичні системи для надходження лікарської речовини крізь шкіру (наприклад, нітрогліцерину) у кров. Це особливі лікарські форми, які фіксуються клейкою речовиною на шкірі і забезпечують повільне транспортування лікарської речовини, за рахунок чого подовжується її ефект.

Введення лікарських речовин у кон'юнктивальний мішок, зовнішній слуховий прохід, у порожнину носа і на слизову оболонку ротової порожнини найчастіше передбачає місцевий вплив на патологічний процес у відповідних органах (кон'юнктивіт, отит, риніт, стоматит). Деякі речовини для місцевого застосування мають резорбтивну дію (наприклад, холіноблокуючі та антихолінестеразні засоби при глаукомі). Для отримання резорбтивного антидіуретичного ефекту хворим на нецукровий діабет призначають вдихання через ніс гормонального препарату адіурекрину.

Введення лікарських речовин у порожнини застосовують нечасто. У черевну порожнину вводять, як правило, антибіотики під час хірургічних операцій. Введення в порожнини суглобів, плеври є доцільним для ліквідації запальних процесів (артрит, плеврит).

Серед парентеральних шляхів введення лікарських речовин найпоширенішим є ін'єкційний: у шкіру, під шкіру, у м'яз, вену, в артерію, субарахноїдальний, субдуральний, субокципітальний, внутрішньо-кістковий тощо.

Введення у шкіру використовують переважно з діагностичною метою (наприклад, проба на підвищену індивідуальну чутливість до антибіотиків і місцево-анестезуючих, діагностика туберкульозу), а також при вакцинації.

Часто лікарські речовини вводять під шкіру і внутрішньом'язово. Ці шляхи використовують за неможливості введення речовин через рот або у вену, а також для подовження фармакотерапевтичного ефекту. Повільна абсорбція лікарської речовини (особливо олійних розчинів) дає змогу створювати у підшкірній клітковині або м'язах депо, з якого вона поступово надходить у кров і міститься там у потрібній концентрації. Під шкіру і внутрішньом'язово не слід вводити речовини, які мають значну місцевопозазнювальну дію, оскільки це може спричинити запальні реакції, утворення інфільтратів, некрозу.

Введення у вену прискорює транспортування лікарських речовин, дає можливість швидко створювати в організмі максимальну концентрацію їх і отримувати чіткий лікувальний ефект, що є дуже важливим у випадках надання невідкладної допомоги.

Внутрішньовенно вводять тільки водні стерильні розчини лікарських речовин. Категорично заборонено вводити суспензії та олійні розчини (щоб запобігти емболії судин життєво важливих органів), а також речовини, що викликають інтенсивне згущення крові й гемоліз.

Лікарські речовини можна вводити у вену швидко, повільно струминно і повільно крапельно. Найчастіше їх вводять повільно (особливо дітям), оскільки велика кількість лікарських речовин має здатність викликати ефект надто швидко (строфантин, гангліоблокатори, плазмозамінні рідини та ін.), що не завжди бажано і може бути небезпечним для життя. Найраціональнішим є крапельне введення розчинів. Починають звичайно з 10-15 крапель за 1 хв, поступово збільшуючи швидкість; максимальна швидкість введення - 80-100 крапель за 1 хв. Речовину, що вводять у вену, розчиняють в ізотонічному розчині натрію хлору або глюкози (5 % розчин). Розведення в гіпертонічних розчинах (наприклад, у 20 або 40 % розчині глюкози), крім окремих випадків, є недоцільним внаслідок можливого ушкодження ендотелію судин.

Останнім часом використовують швидко (протягом 3-5 хв) внутрішньовенне введення лікарських засобів - у вигляді болюса (грец. bolos - грудка). Дозу визначають у міліграмах препарату або в мілілітрах певної концентрації лікарської речовини в розчині.

Введення в артерію дає змогу створювати в ділянці кровопостачання цієї судини високу концентрацію лікарської речовини. Таким шляхом інколи вводять протипухлинні засоби. Для зменшення їх загальної токсичної дії течію крові можна штучно сповільнювати (стискання вен). В артерію вводять також рентгеноконтрастні речовини для уточнення локалізації пухлини, тромбу, аневризми тощо.

Лікарські речовини, які погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, вводять під оболонки мозку - субаранойдально, субдурально, субокципітально. Так, наприклад, застосовують деякі антибіотики у випадках інфекційного ураження тканин і оболонок головного мозку.

Внутрішньокісткові ін'єкції застосовують, якщо технічно неможливе введення у вену (дітям, особам похилого віку), а також іноді для введення великої кількості І плазмозамінних рідин (в губчасту речовину п'яткової кістки).

Переваги парентерального шляху введення лікарських засобів:

1. Швидкий розвиток фармакологічного ефекту (наприклад, магнію сульфат знижує артеріальний тиск у випадках гіпертензивного кризу).
2. Висока точність дозування.
3. Можливість введення лікарських засобів, що руйнуються при введенні ентеральним шляхом (інсулін, гепарин, акти-лізе).
4. Можливість введення лікарських засобів хворим у непритомному стані.

Недоліки парентерального шляху введення лікарських засобів:

1. Потреба стерильності лікарських засобів.
2. Потреба в устаткуванні, підготовленості медичного персоналу.
3. Небезпека інфікування.
4. Введення лікарських засобів часто супроводжується болем.

Електрофорез часто називають безкровною ін'єкцією. Аніони й катіони йонізованої лікарської речовини здатні під впливом електричного поля проникати в організм крізь неушкоджену шкіру (протоками потових і сальних залоз) і слизову оболонку. Частково вони затримуються у тканинах, зв'язуються з білками клітин і міжклітинної рідини, а частково надходять у кров.

1.5.3. Вивільнення лікарської речовини з лікарської форми.

Вивільнення лікарської речовини з лікарської форми може коливатись значною мірою, що зумовлено різними інгредієнтами, з яких складається лікарська форма. Залежно від лікарської форми препарати мають різну біодоступність.

Після вивільнення з лікарської форми лікарська речовина в діючій (активній) формі надходить у біофазу. Попередньо відбувається її розчинення в біологічній рідині: це шлунковий чи кишковий сік при ентеральному шляху введення, плазма крові при парентеральному введенні, ліпіди (піт) при нанесенні на шкіру.

Розчинена діюча речовина дифундує до мембран епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка, ротової порожнини, альвеолоцитів, епітелію носа, глотки, кон'юнктиви і т. д., де відбувається абсорбція лікарської речовини. Після вивільнення лікарської речовини з лікарської форми утворюються аніони й катіони слабких кислот і лугів, які суттєво впливають на фармакокінетику цієї речовини.

1.5.4. Абсорбція лікарської речовини в організмі.

Абсорбція (транспорт, всмоктування) лікарської речовини - проникнення крізь біологічні мембрани в кров і тканини до специфічного клітинного рецептора. Незалежно від шляху введення лікарська речовина має проникнути крізь різні біологічні мембрани.

Процес надходження лікарської речовини до рецептора залежить від способу транспортування (проникнення) їх з місця введення у внутрішнє середовище організму, яке відокремлене бар'єрами мембран. Незважаючи на різноманітність цих біологічних структур, принцип проникнення крізь них є однаковим. В основі його лежать такі механізми: пасивна дифузія, полегшена дифузія, фільтрація, активний транспорт, піноцитоз.

Пасивна дифузія відбувається без витрат енергії і можлива у двох протилежних напрямках - усередину клітини і з клітини назовні.

Напрямок і швидкість пасивної дифузії визначають різницею концентрацій речовини по обидва боки клітинної мембрани. Пасивна дифузія відбувається у напрямку від вищої до нижчої концентрації лікарської речовини (за градієнтом концентрації) і триває до повного вирівнювання концентрації по обидва боки клітинної мембрани, тобто до досягнення термодинамічної рівноваги.

Таким шляхом транспортуються ліпофільні (головним чином неполярні) речовини. Чим вища ліпофільність речовини, тим легше вона проникає крізь клітинну мембрану. Проте значна кількість лікарських речовин є або слабкими лугами, або слабкими кислотами, схильними до йонізації.

Шляхом пасивної дифузії проникають електроліти (калій, натрій), слабкі органічні кислоти (наприклад, бензойна), органічні неелектроліти (наприклад, спирт етиловий).

Нейтральні молекули внаслідок більшої ліпофільності легше дифундують крізь мембрану, ніж йони і полярні молекули. Співвідношення між йонізованою і нейонізованою формами молекул лікарської речовини (слабкої кислоти) визначається за допомогою рівняння Хендерсона -Хассельбаха.

Зміна рН середовища на 1 (одиницю) призводить, таким чином, до зміщення ступеня дисоціації розчинених у ньому молекул у десять разів, на порядок. Зниження рН (підкислення середовища), якщо лікарська речовина є слабкою кислотою, зумовлює підвищення концентрації нейонізованої форми НА і прискорює процес транспортування. Навпаки, підвищення рН шлункового соку (підлужнення) після прийому натрію гідрокарбонату перешкоджає транспортуванню, наприклад, кислоти ацетилсаліцилової з шлунка. З іншого боку, лікарські речовини - слабкі основи (наприклад, анальгін) у кислому середовищі майже повністю дисоційовані і не можуть абсорбуватися з шлунка на висоті травлення.

Менша кислотність шлункового соку у дітей раннього віку (рН близько 5) також істотно впливає на транспортування лікарських речовин, що можуть дисоціювати у шлунку, прискорюючи, порівняно з дорослими, транспорт органічних основ і сповільнюючи - органічних кислот.

Полегшена дифузія - це транспорт лікарських речовин крізь біологічні мембрани за участю молекул — специфічних носіїв. Як і при пасивній дифузії, перенесення речовин відбувається за градієнтом концентрації і не пов'язане з затратами енергії, проте швидкість його є значно вищою.

Прикладом надходження речовин за механізмом полегшеної дифузії може бути надходження всередину клітини пуринових і піримідинових основ нуклеїнових кислот, деяких біологічно активних лікарських речовин (глюкози, гліцерину, амінокислот, вітамінів тощо). Класичним прикладом полегшеної дифузії є абсорбція на поверхні епітелію тонкої кишки ціанокобаламіну (віт. В₁₂) за участю спеціального транспортного білка - гострому копротеїду (внутрішній фактор Касла).

Фільтрація. Речовини, не розчинні в ліпідах, погано дифундують через біологічні мембрани і можуть частково проникати всередину клітини шляхом фільтрації через пори клітинної оболонки. Діаметр пор у мембранах епітеліоцитів кишок не перевищує 0,4 нм, тому через них проникає тільки вода, деякі йони (Na⁺, Ca²⁺), а також дрібні гідрофільні молекули (наприклад, сечовина). Інтенсивність фільтрації залежить від гідростатичного і осмотичного тиску.

У біологічних мембранах є спеціальні ферменти-носії, що забезпечують активний транспорт. Полярна молекула (або йон) лікарської речовини, що наблизилась до мембрани, утворює пухкий комплекс з носієм.

Швидкість утворення комплексів залежить від структури молекул речовини.

Для активного транспорту властиві структурна специфічність (тобто структурна, або конформаційна, відповідність молекул речовини, що переноситься, молекулам носіїв), насичуваність системи транспорту, а також можливість конкурентного гальмування її. Наприклад, спорідненість з носіями кислоти іяра-амінобензойної у 1600 разів більша, ніж у її структурного аналога - стрептоциду. Тому лікарські речовини, ефект яких ґрунтується на принципі конкурентного антагонізму, призначають у високих, постійно підтримуваних дозах. Проте можливості транспортної системи обмежені кількістю молекул носіїв. Саме тому підвищення дози не завжди зумовлює посилення терапевтичного ефекту. У таких випадках надлишок лікарської речовини виводиться з організму в незміненому вигляді.

Суттю активного транспорту є циклічне перетворення носія: висока спорідненість з лікарською речовиною на зовнішній поверхні мембрани і низька - на внутрішній, де утворений комплекс знову розпадається. Лікарська речовина надходить усередину клітини, а носій повертається до зовнішньої поверхні мембрани і т. д. Цей механізм отримав назву біологічного насоса.

Активний транспорт проти градієнта концентрації зумовлює у тканинах нерівномірний розподіл речовин: при перенесенні, наприклад, йоду всередину фолікулів щитоподібної залози з плазми крові градієнт концентрації у тканинах становить від 50 до 500. Таке значне збільшення хімічного потенціалу речовини, що транспортується, здійснюється за рахунок енергії окисного фосфорування або гідролізу АТФ спеціальними у транспортними АТФ-азами. Пригнічення ЖФ-аз при різних патологічних станах, а також під впливом метаболічних токсинів може істотно порушувати абсорбцію і внутрішньоклітинний розподіл лікарських речовин.

За допомогою активного транспорту здійснюється абсорбція у травному каналі низькомолекулярних катіонів Na⁺, K⁺, Ca²⁺, амінокислот, сильних органічних кислот і основ, серцевих глікозидів, піриміди-нових основ, тіаміну та інших вітамінів групи В, кортикостероїдів тощо.

Піноцитоз (грец. ріпо - пити, поглинати і cytus - клітина) - це корпускулярна абсорбція, або персорбція, яка здійснюється шляхом втягування (інвагінації) поверхні мембрани з наступним утворенням пухирця (везикули,

вакуолі) навколо речовини, що транспортується, як при фагоцитозі. Пухирець мігрує через товщу мембрани, і настає екструзія (звільнення) його вмісту в цитоплазму або у зовнішній простір. Шляхом піноцитозу клітини можуть захоплювати макромолекули (білки і нуклеїнові кислоти з діаметром частинок до 750 нм), а також жирні кислоти, жиророзчинні вітаміни.

Викликає інтерес можливість надходження всередину клітин ліпосом - нової перспективної лікарської форми у вигляді фосфоліпідних міхурців з уміщеними в них лікарськими й іншими біологічно активними речовинами. Ліпосоми захищають ці речовини від руйнування ферментами організму, що значно подовжує їх дію.

1.5.5. Розподіл лікарської речовини в органах і тканинах.

Внаслідок транспортування (абсорбції) речовини потрапляють у кров, а потім до різних органів і тканин. Вміст вільної (незв'язаної) речовини у плазмі крові через певний проміжок часу після її введення відносно початкової дози називають біологічною доступністю лікарської речовини. Подальший розподіл лікарської речовини в біологічних рідинах, органах і тканинах здорової і хворої людини значною мірою залежить від властивостей біологічних мембран тканин, клітин, концентрації речовини в крові та інших чинників. Розглянемо деякі з них.

Зв'язування лікарської речовини з білками крові і тканин. Лікарська речовина після надходження у кров може перебувати у вільній і зв'язаній формах (фракціях). *Вільна фракція* - це та частина речовини, яка розчинена у водній фазі плазми крові. З цієї фракції речовина здатна проникати крізь стінку судин у тканини. Зв'язана фракція - це та частина речовини, яка перебуває в комплексах з білками плазми і клітинами крові. Ця фракція не здатна надходити до тканин і не має специфічної активності. Вона є своєрідним внутрішньосудинним депо, з якого речовина поступово вивільнюється і переходить у вільну фракцію. Вільна і зв'язана фракції лікарської речовини перебувають у стані динамічної рівноваги.

У крові лікарська речовина зв'язується переважно з альбумінами, рідше з α і ще рідше з β і γ -глобулінами. Переважне зв'язування з альбумінами зумовлене їх високою конформаційною лабільністю і великою площею поверхні. До структури альбумінів входять кислотні (карбоксильні, гідроксильні, сульфгідрильні) і основні (імідазольні, гуанідинові, амінні) групи. Вони зв'язують не тільки йони за допомогою водневих і Ван-дер-Ваальса зв'язків. Вітаміни, гормони, деякі неорганічні речовини зв'язуються в крові зі специфічними білками-посіями (йони заліза - з трансферином, йони міді - з церулоплазміном). Існує зворотна залежність між абсорбцією деяких лікарських речовин у кишках і ступенем насиченості ними відповідних білків. Так, чим більше насичений залізом трансферин (специфічний білок, що транспортує залізо), тим менша кількість елемента транспортується з кишків.

Клінічне значення мають випадки, коли з білками крові зв'язується понад 90 % лікарської речовини (наприклад, дигітоксин, аміназин, бутадіон, пропранолол, фуросемід та ін.). Зв'язана лікарська речовина не здатна взаємодіяти з рецепторами і не має фармакологічного ефекту. Тому зниження концентрації білка в крові - гіпопротеїнемія може сприяти підвищенню специфічної активності й токсичності лікарської речовини внаслідок збільшення її ефективної концентрації в організмі (тяжкі форми вірусного і токсичного гепатиту з порушенням біосинтезу альбумінів у гепатоцитах, захворювання нирок, повне або білкове голодування, різні форми гіпотрофії у дітей). А навіть таке незначне зниження рівня альбумінів - до 30 г/л (у нормі 33-35 г/л) може викликати суттєве підвищення вільної фракції дифеніну. Клінічно значуще збільшення вільної фракції фуросеміду (і, як наслідок, підвищення діуретичного ефекту) відбувається при зниженні кількості альбуміну до 20 г/л.

У деяких випадках вплив лікарської речовини на альбуміни сироватки крові, що завантажені будь-яким фізіологічно активним лігандом, може бути одним із прямих механізмів фармакологічної дії. Це стосується нестероїдних протизапальних засобів, які, впливаючи на транспортні властивості альбумінів, суттєво підвищують рівень вільних ендогенних стероїдів і тироксину в плазмі крові. Вплив лікарської речовини на альбумін слід розглядати як один з первинних етапів фармакодинаміки, що є в деяких випадках пусковим механізмом каскаду реакцій організму на фізіологічно активну речовину. З іншого боку, альбуміни є природною фізіологічною моделлю, за допомогою якої організм «оцінює» потенційну небезпеку ксенобіотиків. Лікарські речовини конкурують між собою за зв'язування з білками плазми крові: одна з них може витіснити із зв'язаної фракції іншу. Наприклад, протимікробні сульфаніламідні здатні витіснити протидіабетичні похідні сульфонілсечовини (бутамід, хлорпропамід), посилюючи цим їхню ефективність. Лікарська речовина може зв'язуватися також з еритроцитами й іншими клітинами крові.

З крові лікарська речовина надходить до органів і тканин. Концентрація речовини в органах з високим рівнем кровопостачання, за інших однакових умов, є вищою, ніж в органах з низьким рівнем кровопостачання. Розподіл лікарської речовини в організмі може бути рівномірним (наприклад, пентоксифілін) і нерівномірним (наприклад, тетрациклін).

Розчинність (полярність) лікарських речовин. Істотне значення в розподілі лікарських речовин має їхня здатність розчинятися в ліпідах, що дає змогу створювати значні їх депо у тканинах. Поряд з речовинами, що відносно рівномірно розподіляються у тканинах (спирт етиловий, сечовина, диметилсульфоксид), є такі, що вибірково накопичуються в жировій тканині, наприклад, похідні барбітурової кислоти, зокрема тіопентал-натрій. Здатність лікарської речовини накопичуватися в жировій тканині визначається коефіцієнтом її розподілу в системі ліпіди - вода.

Якщо в організмі людини надзвичайно велика кількість нейтрального жиру (ожиріння з перевищенням маси тіла до 50 %), важливим фармакологічним чинником є депонування лікарських речовин у ліпоцитах.

Об'єм розподілу в межах 0,05 л/кг означає, що лікарська речовина майже повністю міститься у плазмі крові. Вищі значення свідчать про розподіл лікарської речовини в додаткових просторах (компартаментах) - позаклітинному і внутрішньоклітинному, або про вибіркове накопичення її у певних тканинах чи зв'язування з еритроцитами.

Лікарські речовини можуть накопичуватися у сполучній тканині.

Умовний об'єм рідини, потрібний для розчинення всієї дози введеної речовини до концентрації, що визначається в крові у момент дослідження.

Так, у людини після одноразового прийому акрихіну вміст його в печінці у 2 000, а в м'язах - у 200 разів вищий, ніж у плазмі крові. Головні фармакологічні ефекти вітамінів, гормонів, міорелаксантів виражені з боку тих тканин, в яких вони особливо інтенсивно накопичуються. Проте переважне накопичення речовини у тій чи іншій тканині не завжди свідчить про місце реалізації дії цієї речовини (тетрациклін накопичується в печінці, а побічна токсична дія виявляється значною мірою відносно кісткової тканини і тканин зуба).

Місце накопичення речовини і фармакологічна дія не збігаються. Так, аміназин переважно накопичується в легенях, а діє головним чином на центральну нервову систему, де його вміст є значно меншим. Серцеві глікозиди накопичуються у надниркових залозах, а основний ефект їх полягає в стимуляції міокарда. В аорті, деяких тканинах (кісткова, хрящова) і органах (печінка, нирки, сечовий міхур, слинні залози, підшлункова залоза) лікарські речовини накопичуються зазвичай у високих концентраціях, хоча фармакологічної дії на ці органи, як правило, не чинять. Це пояснюється тим, що дія речовини залежить не просто від накопичення в тканинах, а від її специфічної взаємодії з рецепторами.

Проникнення лікарських речовин крізь біологічні бар'єри. Істотну роль у розподілі лікарських речовин в органах і тканинах відіграють біологічні бар'єри: стінка капілярів, оболонка клітин, гематоенцефалічний, плацентарний тощо.

Крізь стінку капілярів більшість лікарських речовин проникає досить легко. Винятком є білки плазми крові та їх комплекси з лікарськими речовинами. Гідрофільні сполуки проходять крізь пори стінки капілярів і потрапляють до інтерстиційного простору. Через білково-фос-фоліпідні мембрани клітин вони не дифундують і всередину клітин можуть надходити лише за допомогою транспортних систем. Ліпофільні сполуки добре проникають крізь ендотелій капілярів і клітинні мембрани.

Проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр (з крові в головний мозок чи цереброспінальну рідину), лікарські речовини проходять крізь ендотеліальні клітини кровоносних судин і павутинної оболонки мозку. При цьому проникати можуть тільки ті речовини, що перебувають у вільній формі, тобто не зв'язані з білками плазми. Чим вища розчинність речовин у ліпідах, тим швидше вони проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр. Важливе значення має також ступінь йонізації лікарської речовини: з підвищенням його проникнення знижується чи припиняється.

Проникність гематоенцефалічного бар'єра в різних ділянках головного мозку є неоднаковою. У зоні шишкоподібного тіла, задньої частки гіпофіза гематоенцефалічний бар'єр легко проникний.

Проникнення речовин крізь гематоенцефалічний бар'єр залежить також від його стану. Наприклад, при запаленні мозкових оболонок воно посилюється. У дитячому віці, коли гематоенцефалічний бар'єр недостатньо розвинутий, проникність його значно вища, ніж у дорослого. Тому центральна нервова система дитячого організму є більш чутливою до лікарських засобів, особливо тих, яким властива невротропна дія (невролептики, транквілізатори, снодійні тощо).

Проникнення лікарських речовин крізь плацентарний бар'єр здійснюється шляхом дифузії, піноцитозу й активного транспорту, а також залежить від розмірів і конфігурації молекул речовини. Для лікарської речовини з малою молекулярною масою (до 400 D) плацента легко проникна, із збільшенням молекулярної маси (до 1000 D і більше) проникнення утруднене або практично неможливе. На проникність речовин крізь плацентарний бар'єр впливають розчинність їх у ліпідах, ступінь йонізації, здатність зв'язуватися з білками плазми крові. Важливу роль у проникненні речовин крізь плаценту відіграє активність її ферментів, здатних біотрансформувати (окиснювати) ці речовини, а також строк вагітності (др. 32-35 тижнів вагітності проникність плаценти зростає), загальний стан організму (ендокринний дисбаланс, захворювання, що супроводжуються гіпоксією).

1.5.6. Біотрансформація лікарської речовини в організмі.

В організмі більшість лікарських речовин піддається метаболічним (фізико-хімічним, біохімічним) перетворенням, або біотрансформації, з утворенням полярних, тобто водорозчинних, сполук (метаболітів), здатних досить легко виводитися з організму. Ці сполуки, як правило, втрачають фармакологічну активність і стають менш токсичними. Іноді утворені метаболіти є активнішими, ніж введені речовини. Так, ненаркотичні анальгетики бутадіон і ацетилсаліцилова кислота у процесі біотрансформації перетворюються відповідно на оксифенбутазон і саліцилову кислоту, які мають вищу фармакологічну активність, ніж початкові речовини. Лікарські речовини, в тому числі ксенобіотики, піддаються біотрансформації в різних органах і тканинах організму, проте найактивніше - у печінці (особливо коли препарати вводять через травний канал), яка виконує дезінтоксикаційну, бар'єрну, екскреторну та інші функції. Біотрансформація відбувається також у нирках, стінці кишок та ін.

Деякі лікарські речовини - високогідрофільні, йонізовані, окремі ліпофільні сполуки (засоби для інгаляційного наркозу), виводяться з організму різними шляхами (нирками, легенями, через травний канал) у незміненому вигляді.

Розрізняють три основних шляхи біотрансформації лікарських засобів в організмі:

1. Мікросомне окиснення.
2. Немікросомне окиснення.
3. Реакції кон'югації (утворення парних сполук з метаболітами організму) лікарських засобів.

1.5.6.1. Мікросомне окиснення.

Ферментативні реакції біотрансформації відбуваються переважно в ендоплазматичній сітці (ретикулумі) гепатоцитів. Перетворення лікарських речовин у гепатоцитах відбувається у дві фази (етапи). У першій фазі відбуваються окисно-відновні реакції, які каталізуються ферментними системами ендоплазматичної сітки. При цьому лікарська речовина може втрачати свої первинні фармакологічні властивості. У другій фазі відбуваються реакції синтезу, або утворення, парних сполук (кон'югація). Тобто метаболіт, що утворився, зв'язується з різними радикалами (глюкуронової, сірчаної або оцтової кислот, гліцином тощо), утворюючи молекулярну форму, яка видаляється з організму.

Метаболізм лікарських речовин у мембранах ендоплазматичної сітки гепатоцитів відбувається за допомогою поліферментної системи окисно-відновних ферментів, тобто мікросомних оксидаз змішаної функції. Основне значення у цих реакціях має цитохром Р-450, а також нікотинамідні коферменти, флавопротеїди, цитохром В₅ та ін. Назва ферментної системи пов'язана з тим, що при диференціальному центрифугуванні тканинних гомогенатів печінки елементи ендоплазматичної сітки гепатоцитів (чи інших клітин), що мають ферментативну активність, виділяють у вигляді мікросомної фракції.

Реакції мікросомного окиснення:

1. Ароматичне гідроксильовання (фенобарбітал, бутадіон, аміназин, кислота саліцилова, лідокаїн та ін.).
2. Дезамінування (тирамін, фенамін, гістамін).
3. Дезалкілювання (кофеїн, іпроніазид, імипрамін).
4. Ациклічне гідроксильовання (барбітал, мепробамат, хлоралгідрат).
5. Сульфоокиснення (диметилсульфоксид).
6. Реакції відновлення (хлороформ, метоксифлуран).

Першим компонентом у ланцюгу оксидного гідроксильовання є НАДФН-залежний флавопротеїд з молекулярною масою 70 000 D.

Як другий, проміжний, компонент мікросомного дихального ланцюга, що передає електрони з флавопротеїду на цитохром Р-450, може функціонувати цитохром В₅.

Кінцевою ланкою в ланцюзі мікросомного гідроксильовання є цитохром Р-450, що має властивість у відновленій формі утворювати комплекс з СО з максимумом поглинання при 450 нм. Цитохром Р-450 у системі оксидного гідроксильовання виконує дисфункції:

- 1) активує гідрофобні субстрати;
- 2) активує молекулярний кисень, який бере участь у процесі гідроксильовання.

Останніми роками проведено дослідження з вивчення реакції цих ферментів на екзогенні хімічні впливи. Встановлено, що чимало лікарських засобів і серед них біологічно активні сполуки, а також токсичні речовини, канцерогени, пестициди та інші сприяють підвищенню активності мікросомного окиснення шляхом стимуляції індуктивного синтезу цитохрому Р-450 та інших компонентів мікросомного дихального ланцюга. Внаслідок субстратно неспецифічності ферментів оксидного гідроксильовання їх індукція супроводжується активізацією метаболізму значної кількості лікарських і токсичних сполук, що сприяє розвитку толерантності до цих хімічних речовин. Нині відомо понад 250 різних за хімічною будовою і біологічними властивостями речовин, що збільшують швидкість біотрансформації лікарських засобів та інших ксенобіотиків шляхом індуктивного синтезу компонентів ланцюга оксидного гідроксильовання. Індуктори цитохрому Р-450: фенобарбітал, дифенін, нікотинамід, карбамазепін, димедрол, супрастин, кордіамін, пероральні протидіабетичні засоби, стероїдні гормональні препарати та ін. При застосуванні цих лікарських засобів зменшується ефективність тих препаратів, біотрансформація яких відбувається за участю цитохрому Р-450.

Введення лікарських препаратів і отрут, які знижують активність мікросомного окиснення пригніченням електронного транспорту або ушкодженням мембран ендоплазматичної сітки, супроводжується продовженням дії на організм багатьох лікарських засобів і підвищенням їхньої токсичності. До інгібіторів цитохрому Р-450 належать солі важких металів (ртуті, кадмію, свинцю), алопуринол, левоміцетин, метронідазол, олеандоміцин, еритроміцин та ін.

Функціональний стан системи мікросомного окиснення залежить від віку, статі, гормонального статусу, а також супутніх захворювань, при яких порушується метаболізм ксенобіотиків.

У новонароджених активність системи мікросомних оксидаз низька і збільшується лише на 6-8-му тижні після народження. Знижується активність ферментів мікросомного окиснення і метаболізму у процесі старіння.

1.5.6.2. Немікросомне окиснення.

Розрізняють такі шляхи немікросомного окиснення лікарських речовин:

1. Реакція гідролізу (ацетилхолін, новокаїн, атропін).
2. Реакція оксидного дезамінування (катехоламіни, тирамін) - окиснюються MAO мітохондрій до відповідних альдегідів.
3. Реакції окиснення спиртів. Окиснення багатьох спиртів і альдегідів каталізують ферменти розчинної фракції (цитозолу) клітини - алкогольдегідрогеназа, ксантинооксидаза (окиснення спирту етилового до ацетальдегіду).

1.5.6.3. Реакції кон'югації.

Реакції кон'югації (комплексотворення) - це біосинтетичні процеси, в яких лікарські речовини чи їхні метаболіти взаємодіють з метаболітами організму (ендогенними субстратами), такими, як глюкуронова кислота, гліцин, сульфати, глутатіон та інші, і утворюють кон'югати (комплекси). Утворені сполуки виводяться з організму шляхом екскреції.

Розрізняють такі реакції кон'югації:

1. Глюкуруонування. У реакції бере участь активна форма глуккуронової кислоти - уридиндифосфатглюкуронова кислота. Крім лікарських речовин (левоміцетин) та інших ксенобіотиків глюкуруонуванню підлягають такі метаболіти, як білірубін, тироксин, естрон, тестостерон.

2. Гліцинова кон'югація - відбувається з утворенням гіпурових кислот. Ароматичні карбонові кислоти - бензойна, саліцилова, нікотина - утворюють гліцинову кон'югацію.

3. Ацетилювання - основний шлях біотрансформації сульфаніламідів, гідразидів ізонікотіщової кислоти, аніліну та інших ароматичних амінів.

1.5.7. Виведення лікарської речовини з організму.

Завершувальним етапом взаємодії лікарської речовини й організму є виведення (екскреція) її (або її метаболітів) різними органами і тканинами: нирками, печінкою, легеньми, слизовою оболонкою травного каналу, слизовими, потовими, молочними (під час лактації) залозами тощо.

Основним шляхом виведення багатьох лікарських речовин та інших метаболітів з організму є ниркова екскреція, яка охоплює клубочкову фільтрацію, канальцеву секрецію і реабсорбцію.

Фільтрується у ниркових клубочках вода, глюкоза, амінокислоти, білки (з молекулярною масою до 60 000), деякі інші речовини. На швидкість фільтрації впливає ступінь зв'язування речовин з білками плазми крові, оскільки здатність до екскреції зберігає тільки їхня вільна фракція. Можливе порушення клубочкової фільтрації у випадках розладу мікроциркуляції в нирках (колапс, шок, гломерулонефрит тощо).

Шляхом канальцевої секреції з організму виводяться органічні основи (дофамін, хінідин, гістамін), кислоти (фуросемід, бутадіон, пеніцилін). У цих процесах беруть участь специфічні переносники, які є ферментативними системами мембранного транспорту і локалізовані переважно у проксимальних канальцях нефрону. У разі патологічних змін ниркової паренхіми, що призводить до порушення енергетичних процесів, можливі розлади канальцевої секреції.

У процесі виділення речовин з організму деяка частина їх піддається зворотному транспорту, тобто канальцевій реабсорбції, в основі якої лежить механізм активного транспорту. Крім того, у проксимальних і дистальних канальцях нефрону можлива пасивна дифузія нейонізованих форм лікарських речовин (наприклад, слабких кислот і лугів), добре розчинних у ліпідах. На канальцеву реабсорбцію впливає рН сечі. Зміщення цього показника в бік кислої реакції викликає підвищену реабсорбцію речовин, які є слабкими кислотами. Внаслідок цього екскреція таких речовин, як барбітурати, сульфаніаміди, саліцилати, може знижуватися. Якщо реакція сечі лужна, навпаки, підвищується реабсорбція основ (наприклад, деяких ненаркотичних анальгетиків, протигістамінних засобів), що спричиняє зниження їх екскреції.

Процеси ниркової екскреції залежать від віку і наявності патологічних змін в організмі. У дітей, особливо першого року життя, та осіб похилого віку видільна функція нирок, як правило, знижена, що може призводити до затримки клубочкової фільтрації лікарських речовин. При запальному ураженні нирок (наприклад, гломерулонефрит) екскреція речовин знижується, внаслідок чого можлива кумуляція їх і розвиток токсичних ефектів.

Виведення лікарських речовин слинними залозами може відбуватися шляхом дифузії й активної секреції. Крізь слизову оболонку шлунка у просвіт його з крові виділяються алкалоїди і деякі основи, що в кишках можуть частково підлягати зворотному транспорту.

Печінкою з жовцю у дванадцятипалу кишку екскретуються лікарські речовини та їхні метаболіти шляхом фільтрації або активної секреції. При цьому на процес виділення речовин впливає їхня молекулярна маса, зі зниженням якої (менше 300) екскреція утруднюється, фізико-хімічні властивості (наприклад, здатність розчинятися у воді й ліпідах). Високополярні речовини активніше виводяться з жовцю (наприклад, строфантин), ліпофільні частіше реабсорбуються в кишках (наприклад, фенолфталеїн, дигітоксин), здійснюючи кишково-печінковий кругообіг (кишково-печінкова, або ентеропатична, циркуляція). На процеси печінкової екскреції значною мірою впливають функціональний стан гепатоцитів і жовчних шляхів, а також ступінь фіксації лікарських речовин та їхніх метаболітів у печінці.

Через кишки виводяться речовини, що не абсорбувалися з їх просвіту (фталазол, денол), а також ті, що виділені печінкою (з жовцю) і слизовою оболонкою кишок.

Транспорт лікарських речовин і їхніх метаболітів через стінку кишок відбуваються тільки шляхом пасивної дифузії, при цьому особливо активно виділяються ліпофільні речовини.

Легеньми виводяться з організму леткі (ефір для наркозу, фторотан, етанол) і газоподібні (діазоту оксид, циклопропан, карбоген) речовини. Цей процес здійснюється переважно шляхом пасивної дифузії і залежить від глибини і частоти дихання. Деякі леткі речовини, що мають місцево-поздразнювальні властивості (хлор, скипидар та ін.), проходячи крізь легені, можуть викликати їх запалення чи набряк.

Слизовими залозами екскретуються деякі антибіотики, сульфаніаміди, що призначають у випадках бактеріального ураження очей.

Через потові залози виділяються саліцилати, барбітурати та інші лікарські речовини. При цьому можливі небажані ефекти: подразнення шкіри (виділення сполук бром, йоду), дефіцит в організмі вітамінів і мікроелементів.

Молочними залозами в період лактації шляхом пасивної дифузії виділяються різноманітні речовини (антикоагулянти, транквілізатори, цитостатики тощо) у невеликій кількості. Проте концентрація речовин, які мають властивості слабких основ, у молоці матері може досягати значного рівня, небезпечного для здоров'я немовляти. Це зумовлено тим, що реакція молока дещо кисліша (рН 6,4-7) порівняно з реакцією плазми крові (рН 7,4), що призводить до підвищення йонізації основ і екскреції їх у процесі лактації. На виділення молочними залозами лікарських речовин, які не є електролітами, рН середовища не впливає.

Виведення лікарських речовин та їхніх метаболітів через різні системи є заключним етапом фармакокінетичного процесу, що забезпечує повну елімінацію їх з організму.

1.6. Фармакодинаміка.

Фармакодинаміка (грец. *pharmakon* - ліки, отрута, зілля і *dynamis* - сила) вивчає комплекс змін в організмі під впливом лікарських засобів. Головне завдання - вивчення механізму дії лікарських речовин, насамперед первинної фармакологічної реакції.

Фармакологічний ефект - це результат взаємодії між лікарською речовиною і організмом, яка починається з впливу лікарської речовини на мішені, або рецептори, клітини. Далі відбуваються зміни - гальмування (пригнічення) або збудження (стимуляція) функції, обміну речовин у тканинах і органах. Розглядаючи взаємодію лікарської речовини й організму, потрібно визначити поняття первинної фармакологічної реакції, механізм якої ґрунтується на посиленні чи пригніченні біофізичних, хімічних, біохімічних і фізіологічних процесів у клітинах. Для фармакологічного ефекту лікарська речовина повинна вступити у зв'язок з молекулами клітин організму. Такий вплив визначає складний механізм дії лікарських засобів. Існує кілька гіпотез, що пояснюють цей механізм.

Відповідно до окупаційної теорії, за А. Clark, ефект, що викликає лікарський засіб, є пропорційним поверхні рецепторів, які зайняті молекулами цієї сполуки. Максимальний ефект розвивається тоді, коли всі рецептори зайняті молекулами лікарської речовини. Однак дію медіаторів (ацетилхолін, норадреналін, гістамін, серотонін, до-фамін) та деяких інших фізіологічно активних лікарських речовин пояснити за цією гіпотезою неможливо. Такого типу речовини називають агоністами (що протистоять антагоністам). Агоністи мають властивість стимулювати фізіологічні функції.

Складну окупаційну теорію розробив Е. Ariens, доповнивши теорію А. Clark. Е. Ariens висунув припущення, що лікарський засіб має дві не залежні одна від одної властивості: спорідненість з рецептором і внутрішню, або власну, активність. Для антагоністів (інгібіторів) достатньо мати спорідненість з рецептором, тобто міцно фіксуватися на його активних центрах. Агоністи повинні мати як спорідненість з рецепторами, так і внутрішню активність. Остання властивість дає змогу викликати позитивну фармакологічну реакцію.

Утворюється комплекс, який стимулює або пригнічує функціональний стан рецептора, клітини, органа чи організму в цілому. Лікарський засіб утворює кооп-плекс з певною біохімічною структурою організму, наприклад, рецептором ф-адре-ноблокатори: анаприлін, метопролол) або ферментом (наприклад, антихолінергічний засіб армін), внаслідок чого активність рецептора тимчасово пригнічується, а активність ферменту не відновлюється або відновлюється частково. В цьому випадку потрібен новий синтез ферменту.

Спробу подальшого поглиблення зазначених положень проводив R. Stephenson. Він доводить, що максимальний фармакологічний ефект досягається тоді, коли лікарська речовина займає незначну частину рецепторів, оскільки інтенсивність біологічної реакції залежить від кількості зайнятих рецепторів нелінійно. У таких випадках засіб називають високоефективним.

Від усіх попередніх теорій відрізняється гіпотеза W. Paton, відповідно до якої інтенсивність фізіологічної реакції, що викликана агоністом, пропорційна швидкості його взаємодії з рецептором і не залежить від ступеня насичення ним рецептора. На думку автора, якщо лікарська речовина недовго затримується на рецепторі, то вона є стимулятором (агоністом), якщо повільно дисоціює з комплексу з рецептором, - антагоністом.

Цікавим є спостереження Z. Hurwitz і співавторів про активізацію транспортування Ca^{2+} під час реакції агоніста з рецептором. Власне комплекс рецептор - медіатор або формує пори для Ca^{2+} , або є носієм цього йона крізь біологічну мембрану.

Основою первинної фармакологічної реакції є перенесення протонів і електронів з однієї речовини на іншу, що здійснюється за допомогою хімічних зв'язків кількох типів.

Універсальним типом зв'язків є ван-дер-ваальсові, які виникають між будь-якими двома атомами лікарської речовини і біомолекули, коли вони перебувають на дуже близькій відстані (до 0,2 нм). Найбільше значення в дії лікарських засобів мають водневі зв'язки. Вони виникають тільки в тому випадку, коли атом, що бере участь в їх утворенні, розміщений на одній прямій з групою -ОН або -NH і на відстані не більше 0,3 нм. Йонні зв'язки (солеутворювальні) виникають між іонами з різними зарядами і мають певне значення для сполучення лікарської речовини з рецепторами тканин.

Важливу роль у фармакологічних і біохімічних реакціях відіграє йон - дипольний зв'язок, що орієнтує молекули лікарської речовини відносно функціонально активної групи ферменту або рецептора. Для багатьох нейонізованих молекул лікарських засобів властивим є дипольний момент. Деякі атоми мають частковий позитивний або негативний заряд. Таким чином, виникає полярність молекул. Диполь - дипольні зв'язки беруть участь у фіксації лікарської речовини на функціональній групі рецептора.

Найміцнішим зв'язком є ковалентний, що утворюється між двома атомами за рахунок загальної пари електронів. Власне до резонансу електронів між атомами відносять енергію ковалентного зв'язку, яка виникає при взаємодії арсену з SH-міст-кими ферментами, фосфорорганічних речовин з холінестеразою, бісмуту та інших важких металів з білками.

Першочерговим етапом реакції між лікарською речовиною і тканинами організму є абсорбція, в основі якої - утворення ван-дер-ваальсових, або водневих, йонних чи дипольних зв'язків. Ймовірно, лікарська речовина притягується рецептором, потім відбувається орієнтація її молекули і, нарешті, фіксація на рецепторному полі. Таким чином, специфічна відповідь клітини органа або організму в цілому розвивається після абсорбції лікарської речовини на рецепторах. Якщо за абсорбцією відбувається утворення ковалентних зв'язків, то має місце досить міцна фіксація речовини на рецепторі, видалити яку ізотонічним розчином натрію хлориду практично неможливо.

1.6.1. Види дії лікарської речовини.

Розрізняють *пререзорбтивну (місцеву) і резорбтивну дію* лікарських речовин.

Пререзорбтивна дія - це комплекс ефектів, що виникають на місці застосування лікарського засобу. Місцево діють речовини, які застосовують у вигляді присипок, мазей, паст, лініментів, розчинів. Лікарський засіб при місцевому застосуванні може абсорбуватись (транспортуватись) у кров (наприклад, місцевоанестезуючі засоби).

Резорбтивно називають дію лікарських речовин після надходження їх у кров. Так діє більшість лікарських речовин. Наприклад, аміназин спричиняє дію переважно на нервову систему, а дигоксин на серцево-судинну.

Резорбтивна дія є прямою, коли ефект зумовлений безпосереднім впливом речовини на орган-мішень. Наприклад, строфантин підвищує скоротливу здатність серцевого м'яза безпосереднім впливом на нього. Непряма (опосередкована) дія зумовлена зміною функції через вплив на функцію іншого органа. Наприклад, строфантин зменшує задишку і ціаноз, тканин у хворих з недостатністю серця. Це зумовлено збільшенням насосної функції серцевого м'яза, а не впливом на органи дихання.

Пряма і непряма дія може бути протилежно спрямована. Наприклад, кофеїн викликає тахікардію за рахунок прямого стимулюючого впливу на кардіоміоцити і брадикардію внаслідок центрального збуджувального впливу на блукаючий нерв. Одним з різновидів непрямой дії є рефлекторна, коли при подразненні лікарською речовиною рецепторів (рефлексогенних зон) одних органів кінцеві ефекти визначаються з боку інших органів, що пов'язані з першими складними рефлекторними механізмами.

Наприклад, н-холіноміметик лобеліну гідрохлорид, подразнюючи рецептори в ділянці сонної пазухи, сприяє рефлекторному збудженню дихального і судинорухового центрів у довгастому мозку. При сублінгвальному застосуванні валідолу подразнюються рецептори порожнини рота, а рефлекторно розширюються вінцеві судини. Подразнення рецепторів шкіри гірчичниками викликає розширення її судин і рефлекторно судин внутрішніх органів, зокрема бронхів і легень.

Дія лікарських речовин може бути загальною (неспецифічною) або вибірковою (специфічною). Про загальну дію говорять, коли лікарська речовина впливає на більшість органів і тканин організму (наприклад, анаболічні гормональні препарати, біогенні стимулятори).

Якщо ефект виявляється з боку певних структур або органів - це **вибіркова дія**. Так, серцеві глікозиди вибірково впливають на серцевий м'яз, аналептики - на дихальний і судиноруховий центри. Такий поділ є умовним. Адже коли говорять про вибіркову дію, то мають на увазі головний терапевтичний ефект і нехтують іншими, менш виразними ефектами. Тому правильніше говорити про переважну дію.

Переважна дія не завжди пов'язана з накопиченням лікарської речовини в певних органах чи тканинах. Наприклад, серцеві глікозиди накопичуються в надниркових залозах (понад 90 %), але практично не впливають на них, проте мала частина, зосереджена в міокарді, зумовлює терапевтичний ефект.

Головна (основна) дія - це фармакологічна дія, що зумовлює лікувальний ефект. Наприклад, клофелін знижує артеріальний тиск (головна дія) і одночасно і викликає сухість слизової оболонки ротової порожнини, носа (побічна дія).

Розрізняють **оборотну і необоротну дію** лікарських речовин. Оборотна - це коли функція клітин і тканин відновлюється через певний проміжок часу. Так діють місцевоанестезуючі засоби, снодійні, анальгетичні та ін. Необоротна дія зумовлена деструкцією ферментів, клітин і тканин. Так діють фосфорорганічні інгібітори холінестерази (фосфакол, тіофос, хлорофос), які викликають необоротні (деструктивні) зміни ферменту. Необоротний ефект мають препарати проти бородавок, мозолів, пухлин тощо.

Важливою характеристикою фармакодинаміки є вибірковість (селективність) дії. Коли говорять про дію лікарського засобу, то мають на увазі його головний ефект. Наприклад, морфін є беззаспокійливим засобом; крім того, він пригнічує дихальний і кашльовий центри, викликає сонливість, ейфорію, запор, звуження зіниць і т. д. Тому правильніше говорити про фармакологічний спектр дії лікарського засобу.

У клініці вибірковість дії визначають непрямим шляхом. Підсумовують усі випадки небажаної дії і підраховують у відсотках до всіх хворих, яких лікували даним препаратом.

На жаль, токсичні (побічні) явища (головний біль, нудота) інколи розвиваються після тривалого застосування, наприклад, левоміцетину, і зовсім не моделюються в експерименті, що створює значні труднощі для їх прогнозування і запобігання.

Зниження фармакотерапевтичного ефекту може бути результатом коливань фармакологічних показників. Іноді досить легко встановити фармакокінетичні порушення. Наприклад, при патології нирок порушується екскреція, печінки - біотрансформація, внаслідок чого дія таких лікарських засобів підвищується.

1.6.2. Побічна дія лікарських засобів.

Ускладнення лікарської терапії називають по-різному: побічною дією лікарських засобів, лікарською

алергією, непереносністю лікарського препарату, медикаментозною патологією тощо. Небажані реакції, які викликаються деякими лікарськими засобами, можна об'єднати поняттям «побічна дія», або «ускладнення фармакотерапії». У клініко-фармакологічному аспекті побічну дію лікарських засобів доцільно розділити на 7 груп.

1. Алергічні реакції негативного і сповільненого типу найчастіше викликають препарати золота - 30-40 %; пеніцилін - 5-55 %; протитуберкульозні засоби - 8-45 %; протисудомні - 5-20%; вітамінні препарати - 2-3 %; сульфаніламід - 2-19 %; броміди - 4-5 %; препарати йоду - 4-5 %; цефалоспори - 2-4 %; місцевоанестезуючі засоби - 1-3 %; інші - 1-10 %.

Клінічно алергічні реакції виявляються: дерматит - у 45-50 % випадків; еозинофілія - 40-45 %; лейкоцитоз - 20-30 %; лейкопенія - 15-25 %; кропив'янка - 10-20 %; набряк Квінке - 6-10 %; гастрит, ентерит - 5-7 %; астматичний бронхіт, бронхіальна астма - 4-6 %; геморагічний васкуліт - 4-5 %; нефропатія - 4 %; міокардит - 2-3 %; агранулоцитоз - 1-2%; артеріальна гіпертензія - 0,5-1 %; дисфагія - 0,5-1 %; системні захворювання сполучної тканини (колагенози) - 0,5-0,7 %; пневмонія - 0,5-0,6 %; ексудативний плеврит - 0,3-0,6 %; тромбоцитопенія - 0,3-0,5 %; гіпопластична анемія - 0,3-0,4 %; виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки - 0,1-0,2 %; гостра жовта дистрофія печінки, поліневрит - 0,1-0,2 %; синдром Лайєла - 0,03-0,05 %; інші - 0,01-0,1 %. Такі клінічні явища зумовлені алергізацією організму хворих, а також якістю препаратів (технологія виготовлення, тривалість та умови зберігання). Так, тетрацикліни рідко викликають алергічні реакції, та за неправильного зберігання і приймання препарату з простроченим терміном зберігання цей засіб може викликати активну алергічну реакцію.

2. Фармакотоксичні реакції зумовлені абсолютним або відносним передозуванням лікарських речовин, що виявляється симптомами, зумовленими фармакодинамічними властивостями речовин (атропін - сухість у порожнині рота; резерпін - невролептичний ефект у хворих на гіпертензивну хворобу). Клінічно це виразкові ураження слизової оболонки травного каналу, зміна кількості клітин крові, порушення функцій паренхіматозних органів, серцево-судинної системи, розвиток пухлин, вплив на слуховий нерв, на плід, неврогенні та психогенні реакції (гіперреактивність, парадоксальні емоційні психози, галюцинації тощо), неспецифічні властивості лікарського засобу, зокрема вплив на плід під час вагітності (ембріотоксичність, тератогенний ефект, фетотоксичність), а також канцерогенна, мутагенна дія.

3. Зміна імунологічних властивостей організму (ослаблення імунних реакцій - імуносупресія, що виявляється суперінфекцією, частими рецидивами інфекційних захворювань, дисбактеріозом, кандидозом, стафілококовим ураженням шкіри та інших органів). Такі ускладнення викликають антибіотики, сульфаніламід, імунодепресанти, протипухлинні засоби.

Впровадження в медичну практику антибіотиків різного походження і різних механізмів дії сприяло підвищенню ефективності лікування при багатьох інфекційних захворюваннях. Разом з тим перед медициною постали нові проблеми. За останні роки значною мірою збільшився відсоток захворювань, що викликані патогенними грибами роду *Candida*, мікоплазмою, хламідіями, легіонелами, золотистим стафілококом, вірусами. Змінилась не тільки структура госпітальної інфекції, летальність внаслідок якої становить 20-25 %, а й стан організму, особливо функціонування кишківника, печінки, нирок, імунної системи. Збільшилась кількість ускладнень антибіотикотерапії. Серед останніх слід зупинитись на такому ускладненні, як дисбактеріоз. Антибіотики слід призначати з пробіотиком хілаком, який захищає сапрофітну мікрофлору кишківника від їх негативного впливу.

4. Ускладнення, зумовлені генетичними ензимопатіями. При генетичних ензимопатіях ефективність лікарських засобів може суттєво змінюватись. Наприклад, значно подовжується курареподібна дія дитиліну у випадках недостатності бу-тирилхолінестерази, що викликає гідроліз молекули релаксанту. Генетичні ензимопатії можуть призводити до зниження ефективності лікарського засобу. Так, при метилмалонацидемії зменшується активність ціанокобаламіну.

5. Синдром відміни, який розвивається у випадках тривалого застосування і раптової відміни кортикостероїдів, інсуліну, антикоагулянтів, трициклічних антидепресантів, невролептиків, барбітуратів, блокаторів різних рецепторів, клофеліну. Наприклад, у разі раптової відміни (3-адреноблокаторів (анаприлін, окспренолол, атенолол та ін.), що застосовують для лікування хворих на гіпертензивну хворобу, може значно підвищуватись артеріальний тиск з розвитком ускладнень. Щоб запобігти синдрому відміни, такі засоби відміняють поступово. Розробляють нові препарати, що позбавлені цього ускладнення. До цієї групи ускладнень належать також явища лікарської залежності (наркотичні анальгетики, кокаїн, фенамін, алкоголь, транквілізатори тощо).

Кортикостероїди (преднізолон, триамцінолон та ін.) у разі тривалого застосування (бронхіальна астма, ревматизм та інші системні захворювання сполучної тканини), викликають атрофію надниркових залоз внаслідок пригнічення секреції їх природного стимулятора - кортикотропіну. Щоб запобігти атрофії надниркових залоз під час лікування глюкокортикоїдами, вводять кортикотропін або застосовують глюкокортикоїди з мінімальною резорбтивною активністю.

6. Побічна дія хронофармакологічного генезу, а саме значне підвищення або зниження ефективності лікарського засобу протягом доби, місяця, сезону, року, наприклад, глюкокортикоїди доцільно призначати вранці, коли потреба в гормонах збільшується, блокатори H₂-гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин) застосовують на ніч, коли активізується функція залоз слизової оболонки шлунка.

7. Ускладнення внаслідок фізико-хімічної та фармакологічної взаємодії лікарських засобів. Наприклад, препарати кальцію утворюють в кишках важкорозчинні комплекси з препаратами тетрацикліну, значно

зменшуючи хіміотерапевтичний ефект антибіотиків.

Перебіг ускладнень фармакотерапії може бути гострим і хронічним, форма - легкою, середньої тяжкості і тяжкою.

Профілактика побічної дії лікарських засобів є одним із засобів підвищення ефективності лікарської терапії. За дотримання належної обережності і всебічного врахування дії лікарських речовин 70-80 % ускладнень фармакотерапії можна уникнути чи звести до мінімуму.

Щоб запобігти ускладненням фармакотерапії, потрібно дотримуватись таких правил:

1. Обов'язково з'ясовувати у кожного хворого медикаментозний анамнез (переносність лікарських засобів), а в разі потреби проводити спеціальні дослідження для встановлення можливої підвищеної чутливості до призначеного препарату чи його непереносності.

2. Лікарські засоби слід призначати тільки за показаннями, в оптимальних дозах, краще всередину, якщо можливо уникати ін'єкцій.

3. Не слід застосовувати одночасно кілька лікарських засобів з однаковим механізмом дії: поліпрагмазія (лат. polys -багато і грец. pragma - дія) підвищує ризик виникнення побічної дії. За потреби це можливо тільки після попереднього визначення характеру взаємодії одночасно призначуваних хворому препаратів.

4. Скласти обґрунтовану схему - план медикаментозного лікування для кожного хворого. При легких формах захворювання активна фармакотерапія є неприпустимою.

5. Слід враховувати стан тканинних мішеней, з якими буде взаємодіяти лікарська речовина, а також зміни функцій життєво важливих органів і систем (печінки, нирок, органів травлення, системи крові, м'язів), що мають головне значення у біотрансформації призначуваних препаратів. Обов'язково слід враховувати особливості їх дії у дитячому й похилому віці.

6. Необхідно враховувати стадію захворювання і клінічний стан хворого.

7. У разі неадекватної реакції на лікарський засіб слід замінити його іншим. Якщо необхідно призначити тільки цей засіб, потрібно провести запобіжні заходи щодо зменшення негативної реакції на нього.

8. Антибіотики і сульфаніламідні препарати, які найширше застосовують і які часто викликають побічні ефекти, слід призначати з урахуванням етіології захворювання, виду і властивостей збудника, а також його чутливості до призначуваного препарату.

9. Широко застосовувати метод прикриття щодо побічної дії лікарських засобів іншими препаратами. Наприклад, хілак, леворин і ністатин - для профілактики кандидозу, унітіол і препарати калію - для зменшення токсичної дії серцевих глікозидів.

10. Проводити роз'яснювальну роботу, спрямовану на запобігання безконтрольному застосуванню лікарських засобів, самолікуванню, щодо суворого дотримання строків зберігання лікарських засобів.

1.6.3. Молекулярні механізми первинної фармакологічної реакції.

Реакція лікарської речовини з біологічним субстратом - лігандом може відбуватися за допомогою фізичної, хімічної, фізико-хімічної взаємодії. У деяких випадках ефект лікарського засобу зумовлений якимось одним видом взаємодії з клітинними рецепторами. З позиції загальної фармакології, механізм первинної фармакологічної реакції (лікувальна або токсична дія) - це перенесення електронів і протонів лікарських речовин на тканинні рецептори.

У прояві лікувальної і токсичної дії суттєве значення має гідрофобна взаємодія, коли енергія зв'язків є малою, проте велика кількість довгих аліфатичних ланцюгів сприяє утворенню стабільних систем. Гідрофобна взаємодія відіграє роль у стабілізації конформації біополімерів і утворенні біологічних мембран. До того ж лікарський засіб, утворюючи гідрофобні зв'язки, порушує структуру мембран і відповідні біохімічні і біофізичні процеси.

У фармакологічній реакції суттєве значення має середовище (наявність білка, органічних кислот, біометалів, рН, температура тощо), де відбувається взаємодія між лікарською речовиною і рецептором, яка значною мірою може моделювати кінцевий лікувальний чи токсичний ефект.

Більшість органічних сполук мають складну структуру (стероїдні, піримідинові, піролідинові, хінолінові, індолині, пуринові та ін.), що мають різні радикали (метальні, етильні, бутильні, бензильні, фосфатні, амінні, імідазольні та ін.). Такі сполуки мають одно- чи багатовимірну об'ємну форму. Завдяки участі більшості перерахованих чинників лікарська речовина вибірково зв'язується з біологічними лігандами. Наприклад, фізико-хімічними і квантово-фармакологічними дослідженнями встановлено, що фармакологічні властивості агапурина (пентоксифіліну) зумовлені наявністю в молекулі семи функціонально активних груп. Первинна фармакологічна активність залежить не тільки від типу хімічних зв'язків, а й від реакційної здатності структурної і просторової ізомерії як ксенобіотиків, так і біологічного субстрату.

Структурна і просторова ізомерія означає можливість зміни форми молекул лікарської речовини й біологічного субстрату, чим пояснюється значна біологічна активність хімічно малореактивних молекул. Просторова ізомерія поділяється на оптичну і геометричну. Крім того, як хімічна структура лікарської речовини, так і компоненти біомембрани мають ще одну властивість - змінювати свою форму, набуваючи комплеметарності (відповідності) один відносно одного. Інакше кажучи, просторові функціональні групи діючої речовини можуть орієнтуватися і адаптуватися до активних центрів макромолекул біосубстрату, у зв'язку з чим полегшується утворення комплексу лікарська речовина + біоліганд.

Рецепторний механізм. Лікарська речовина, що надійшла в організм, може взаємодіяти з будь-якими складовими частинами біомембрани: амінокислотами, ліпідами, вуглеводами, аденіновими нуклеотидами, нікотинамідними коферментами, біметалами, навіть з водою. У процесі еволюції багатоклітинних організмів

утворились спеціальні клітинні структури, що забезпечують оптимізацію взаємодії між лікарською речовиною і організмом. Ці специфічні утворення на мембрані клітин називаються рецепторами, а лікарські речовини - рецепторними (медіаторними) речовинами.

Вперше поняття «**рецептор**» було введено П. Ерліхом на початку XX ст. Подальшому розвитку рецепторної концепції ефектів лікарських засобів сприяв S.I.N. Langley (1905, 1907), який встановив, що рецептори є об'єктом первинного впливу хімічних сполук на тканини органа.

Медіаторний механізм. За останні десятиріччя найбільш інтенсивно вивчалась роль в організмі адрено-, холіно-, серотоніно- опіатних, гістамінових, дофамінових, ГАМК-ергічних, бензодіазепінових, пуринергічних та інших рецепторів. Показано, що процес передачі імпульсу з нерва на тканину має складний характер, що полягає в синтезі, депонуванні, вивільненні медіатора, взаємодії з рецептором, а також інактивації медіатора. На цій основі створено велику кількість лікарських засобів. Підвищення функції того чи іншого нерва зумовлено міметичним, а пригнічення -блокуючим ефектами. Створені як агоністи (міметики), що діють в одному напрямі, так і антагоністи (блокатори), що діють протилежно. Значний внесок у вивчення медіаторних засобів внесли О.І. Черкес (1960), С.В. Анічков (1980), Ф. П. Тринус (1989), П. В. Сергеев (1996), І.В. Комісаров (1997) та інші вчені.

Існують також інші механізми дії лікарських засобів. Антидоти (унітіол, натрію тіосульфат) виявляють лікувальний ефект утворенням комплексів із солями важких металів (ртуть, свинець тощо), які швидко виводяться з організму. Натрієві солі органічних і вугільної кислот підвищують лужний резерв крові, рН сечі. Детергенти, абсорбуючись на поверхні мембрани мікроорганізмів, порушують її проникність, сприяють виведенню з протоплазми електролітів, амінокислот, призводять до розвитку своєрідного осмотичного шоку і загибелі мікробної клітини. Галоїди, окисники і пероксиди викликають окиснення компонентів мембрани мікроорганізмів і їх загибель. Механізм дії фенолів, формальдегіду, солей важких металів полягає у властивості цих сполук викликати денатурацію білка, порушення функції клітинних мембран і субклітинних структур.

Дія засобів для інгаляційного наркозу зумовлена їх властивістю розчинятись у ліпідах мембран нейронів, порушувати їхні фізико-хімічні властивості, а отже функцію. Крім того, інертні гази можуть змінювати кристалічний стан води, конформацію білка клітин мозку, спричиняючи наркотичну дію. Магнію сульфат має проносну дію, сечовина й магній - сечогінну завдяки зміні осмотичного тиску в кишках і крові. Блокада ключових ферментів (холінестерази, карбоангідрази) має суттєве значення у фармакодинаміці прозерину і діакарбу відповідно.

Кількісні та якісні процеси, що відбуваються при взаємодії лікарської речовини й організму, входять до поняття первинної фармакологічної реакції, яка виявляється у вигляді фармакологічних ефектів, що діагностуються клінічно. При цьому змінюються фізіологічні властивості й обмін речовин у клітинах, органах і системах організму. Наприклад, ацетилхолін, пілокарпін, ацеклідін викликають скорочення гладких м'язів сечоводів, сечового міхура, бронхів, травного каналу, збільшують секрецію слинних залоз, збуджуючи холінорецептори. У той же час в основі однотипних фармакологічних ефектів може мати місце вплив на різні тканинні структури. Так, капотен і папаверин викликають розслаблення гладких м'язів судин. Ефект капотену зумовлений пригніченням активності ангіотензинперетворювального ферменту і зменшенням синтезу судинозвужувального чинника ангіотензину II, папаверину - безпосереднім розслаблювальним впливом на м'язову оболонку стінки судин.

Велике значення у дії лікарських речовин відіграють їх фізико-хімічні властивості. Виявлення зв'язку між хімічними, фізико-хімічними властивостями і дією речовин дає змогу синтезувати фармакологічно активніші і менш токсичні лікарські засоби, глибше розуміти механізм їх дії.

Важливу роль відіграє водорозчинність лікарських речовин, оскільки вони мають взаємодіяти з водою внутрішнього середовища, причому полярність води потребує відповідних полярних властивостей молекул речовини. Для розподілу більших молекул у тканинах важливою умовою є також розчинність їх у ліпідах. Молекули не розчинних у ліпідах сполук можуть мати ефект тільки в разі проникнення їх крізь вузькі щілини клітинних мембран або перенесення всередину клітини за механізмом активного транспорту. Тому такі речовини звичайно є неефективними.

Певну роль відіграє локалізація йонізуючих груп сполук. Так, значна кількість міорелаксантів має два четвертинних атоми азоту, між якими розташовані 10-15 атомів вуглецю. Якщо ж скоротити відстань між четвертинними атомами азоту до 4-6 атомів вуглецю, отримаємо іншу групу сполук - гангліоблокатори.

Суттєвим є також співвідношення йонізуючих груп і вуглеводневої маси молекул лікарської речовини. Як правило, збільшення розмірів молекули пов'язане з блокуючими ефектами, якщо при цьому не збільшується кількість йонізуючих груп. Збільшення молекули лікарської речовини сприяє зв'язуванню її з молекулами живих клітин за рахунок сил притягання, в результаті блокується взаємодія рецепторів з ендogenousними фізіологічно активними речовинами.

Враховуючи те, що лікарські речовини часто відіграють роль імітаторів сполук, які беруть участь у природних процесах обміну речовин, наближення хімічної структури фармакологічних речовин до біологічно активних метаболітів викликає або фізіологічні ефекти, властиві даному метаболіту, або протилежні реакції. Наприклад, метилдофа, залучаючись до синтезу дофаміну, сприяє утворенню несправжнього медіатора - метилдофаміну, який не збуджує дофамінові рецептори, внаслідок чого зменшується пресорний вплив симпатичного відділу нервової системи на судини. Усунення будь-якої функціональної групи з молекули лікарської речовини може значною мірою змінити її дію. Так, якщо в молекулі тіаміну вилучити металеву групу в положенні 2, то активність його різко зменшиться.

Часто речовини, що належать до різних хімічних груп і мають різну структуру, можуть діяти односпрямовано на певні системи організму. Наприклад, снодійний ефект властивий для похідних барбітурової кислоти (фенобарбітал), бензодіазепі-ну (нітразепам), аліфатичних сполук (хлоралгідрат, бромізовал). Іноді фармакологічний ефект прямо залежить від хімічних властивостей не самої лікарської речовини, а її активного метаболіту.

1.6.4. Залежність фармакологічного ефекту від дози лікарської речовини.

Для кількісної і якісної характеристики дії лікарської речовини застосовують такі поняття, як максимальний лікувальний ефект, його варіабельність і вибірковість. Дію лікарського засобу за часом можна поділити на латентний період, час максимального лікувального ефекту, його тривалість. Кожний етап зумовлений певними фізико-хімічними, фізіологічними і біохімічними процесами у клітинах і органах. Так, латентний період визначається головним чином шляхом введення, швидкістю транспортування і розподілу лікарської речовини в органах і тканинах, і меншою мірою - його швидкістю біотрансформації й екскреції. Тривалість дії зумовлена переважно депонуванням, швидкістю виведення лікарської речовини з організму.

Певна доза (або концентрація) лікарської речовини викликає в організмі ефект, який визначається кількісно. Ще в 1887 р. Арндт і Шульц сформулювали правило доз: малі дози збуджують функції живих елементів, середні - посилюють їх, великі - пригнічують і надмірні - паралізують.

Таким чином, ефект лікарської речовини залежить від дози. У деяких випадках існує пряма залежність між дозою, концентрацією і ефектом. Однак на практиці пряма залежність між концентрацією речовини в сироватці крові й ефектом спостерігається рідко у зв'язку з тим, що на лікувальну дію впливають різні чинники з боку лікарської речовини й організму. Так, зниження або підвищення артеріального тиску може бути результатом не тільки дози, шляхів введення, фармакокінетичних параметрів, механізму дії, а й наслідком зміни серцевої діяльності, тону судин, об'єму циркулюючої крові і нервової регуляції рівня артеріального тиску, а також одночасних чи послідовних їх поєднань.

Ефект, викликаний певною дозою лікарської речовини, залежить також від кількості метаболітів, що утворюються у процесі біотрансформації, частки активних ізомерів і швидкості їх метаболізму в печінці, реактивності відповідних рецепторів, характеру захворювань тощо. У зв'язку з цим крива доза - ефект може бути прямою, зігнутою догори або вниз, сигмоподібного типу. Якщо вичленити якийсь один компонент, то крива доза - ефект набуває певного характеру з параметрами, що відображають силу дії і максимальну ефективність. У багатьох біологічних системах із збільшенням дози ефект зростає до певного рівня. Подальше збільшення дози або не викликає зростання ефекту, або, навпаки, зменшує його. В інших випадках певна доза діє за принципом «все або нічого» (наприклад, судоми - є або немає).

Залежно від характеру кривої доза - ефект (розміщення, кут нахилу, форма) можна судити про силу дії лікарської речовини, фармакокінетичні показники (транспорт, розподіл, перетворення, виведення), а також про спорідненість її з рецепторами. Для порівняння сили дії двох засобів і більше використовують відносну силу їхньої дії - визначення еквівалентних (еквівалентних) доз. Характер підйому кривої доза - ефект якоюсь мірою характеризує механізм дії лікарського засобу, а максимальний ефект - внутрішню його активність. Аналіз кривих доза - ефект морфіну і бутадіону переконливо показує, що морфін має достатню внутрішню активність, щоб зняти сильний і слабкий біль, у той час як бутадіон навіть у максимальних дозах здатний без виявлення токсичних проявів зняти больовий синдром лише середньої тяжкості.

У зв'язку з існуванням індивідуальних відмінностей фармакологічні дослідження проводять на великих популяціях біологічних об'єктів. Зазвичай при вивченні кількісної залежності доза —> ефект —> —> відповідь визначають ту дозу, яка викликає ефект у 50 % представників досліджуваної популяції. Це середня доза, яка залежно від досліджуваного ефекту може бути ефективною (ЕД50). Порівнюючи ефективну і летальну дози, можна визначити небезпечність препарату за допомогою терапевтичного. Однак на практиці цей індекс є недостатнім для визначення небезпечності певних лікарських речовин. Припустимо, що дози двох фармакологічних речовин, які викликають наркоз у 99 % піддослідних тварин, дають різну летальність - 1 і 10 %. Логічно думати, що друга речовина небезпечніша за першу. Тому для оцінки небезпечності речовини частіше використовують коефіцієнт, названий фактором надійної безпеки (ФНБ), - відношення дози, яка викликає загибель (у людини - токсичні ефекти) в 1 % випадків, до дози, ефективною у 99 % випадків: У разі зміни дози лікарської речовини змінюється не тільки ефект, а й швидкість досягнення його. Таким чином, доза визначає не тільки кількісні, а й якісні зміни фармакологічного ефекту лікарського засобу.

1.7. Залежність фармакологічного ефекту від лікарської форми.

У медичній практиці лікарські засоби призначають у вигляді певних лікарських форм (розчини, таблетки, свічки, мазі тощо), що може суттєво відбиватися на дії активної речовини. Останнім часом розроблено нові лікарські форми (мікрокапсули, мікродраже та ін.), які забезпечують рівномірний і тривалий терапевтичний ефект. Наприклад, сустанк є мікрокапсульованою формою нітрогліцерину, яка сприяє подовженню його ефекту. Захисні оболонки, що використовують для виготовлення цих форм, підібрані таким чином, щоб активна речовина вивільнювалася в різних ділянках травного каналу. Такі лікарські форми маскують неприємний смак лікарської речовини, забезпечують належну тривалість ефекту, можливість поєднання несумісних компонентів, збереження їх стабільності у разі чутливості до вологи, світла та інших чинників.

Між лікарськими речовинами і основами таких лікарських форм, як мазі, пасти, супозиторії тощо, існують складні взаємозв'язки. У деяких випадках основа втрачає свою індіферентність і перетворюється на важливу складову частину лікарської форми, що значною мірою визначає ефект лікарського засобу. Наприклад,

силікони, порівняно з іншими мазевими основами, найкраще зберігають активність пеніциліну, а кислота саліцилова має більшу кератолітичну дію і краще транспортується при використанні гідрофільно-емульсійних основ.

1.8. Комбінована дія лікарських речовин.

Для підвищення терапевтичного ефекту, скорочення терміну лікування і запобігання ускладненням застосовують різні поєднання лікарських засобів. При цьому підбирають засоби, які впливають на етіологічні чинники, патофізіологічні процеси, регуляторні механізми індивідуально для кожного хворого. Хворим на гіпертензивну (гіпертонічну) хворобу призначають засоби, що впливають на кору великого мозку, підкіркові структури, судиноруховий центр, автономні вузли, м'язи стінки судин чи її рецептори, реніангіотензинову систему, скоротливість міокарда, а також засоби, що зменшують об'єм позаклітинної рідини (сечогінні) тощо. Рациональне поєднання засобів цих груп дає можливість швидше знижувати артеріальний тиск і підтримувати його стабільність, уникати токсичних ефектів.

Іноді лікарські засоби комбінують для ослаблення небажаних ефектів фармакотерапії або щоб запобігти їм. Так, за тривалого застосування тіазидових сечогінних засобів, щоб відновити втрати калію, призначають відповідні засоби (наприклад, панангін) або комбінують похідні тіазиду з калій-зберігаючими сечогінними засобами.

При комбінованому застосуванні лікарських засобів основні ефекти їх, як правило, змінюються. Це відбувається за рахунок взаємодії лікарських речовин на рівні фармакокінетичних процесів (транспорт, розподіл, перетворення, виділення) або сумації їхньої дії, тобто на рівні фармакодинамічних реакцій.

Якщо дві речовини діють в одному напрямі, таке явище називають **синергізмом** (грец. synergos - діючий разом). При цьому кінцевий ефект може бути простою сумою ефектів кожної речовини окремо -сумарна, або адитивна (лат. additio -додавання) дія.

Сумарна дія спостерігається переважно при прямому синергізмі, коли лікарські речовини діють на одні й ті самі рецептори (наприклад, адреналін і норадреналін; місцевоанестезуючі засоби).

Якщо кінцевий результат застосування двох лікарських речовин більший від суми ефектів кожної речовини окремо, то говорять про потенціювання (англ. potentiate - посилювати), або суперадитивну дію.

Ефект потенціювання властивий переважно для непрямого синергізму, коли речовини мають різний механізм дії і впливають на різні рецептори. Цей ефект часто використовують у клінічній практиці, наприклад, під час проведення деяких видів знеболювання, зокрема невролептанальгезії.

Синергізм, особливо суперадитивна дія, дає змогу отримувати значний лікувальний ефект лікарських засобів у менших дозах. Разом з тим він може бути причиною токсичних ефектів. Наприклад, одночасне призначення серцевих глікозидів і препаратів кальцію може різко підвищити токсичність перших. Томі лікар має бути дуже обережним, призначаючи лікарські засоби для комбінованого лікування.

Якщо внаслідок взаємодії двох речовин ефекти однієї з них (чи обох) зменшуються або втрачаються, таке явище називають антагонізмом (грец. anti - протилежний і agon - боротьба, протиборство).

Явище антагонізму широко використовують для усунення негативної дії лікарських речовин, а також лікування при отруєннях.

Розрізняють антагонізм фізичний, хімічний і фізіологічний (функціональний).

Фізичний антагонізм спостерігається при адсорбції різних токсичних речовин сорбентами. Цей принцип лежить також в основі деяких методів очищення крові -гемосорбції, плазмаферезу тощо.

Хімічний антагонізм - між речовинами відбуваються хімічні реакції з утворенням неактивних сполук. Хімічні антагоністи -антидоти (грец. antidotos - даний проти чого-небудь) мають важливе значення у токсикології. Наприклад, антагоністами солей важких металів є унітіол або трилон Б.

Фізіологічний (функціональний) антагонізм реалізується тільки через функціональні системи організму, тобто опосередковується біосубстратом. Залежно від характеру біосубстрату, з яким відбувається взаємодія, фізіологічний антагонізм може бути прямим і непрямим.

Прямий фізіологічний антагонізм - лікарські речовини діють на одні й ті самі рецептори, але у прямо протилежному напрямку.

Антагоністичні відношення між сполуками, які мають подібну структуру (передусім, просторову конфігурацію), називають конкурентним прямим антагонізмом. Таким речовинам властиво конкурувати між собою за ті чи інші рецептори. Наприклад, конкурентний антагонізм існує між вікасолем і непрямими антикоагулянтами (неодикумарин, фенілін).

Неконкурентний прямий антагонізм відбувається між речовинами, які впливають на різні ділянки рецептора. При цьому антагоніст діє поза активним центром рецептора - алостерич-по (грец. alios - інший і stereos - просторовий).

Непрямим антагонізмом називають однотипну дію кількох речовин на різні рецепторні структури, що виконують протилежні функції. Наприклад, спазм гладких м'язів бронхів під час нападу бронхіальної астми, викликаний стимулюючим впливом біологічно активних речовин (гістамін, серотонін та ін.) на відповідні рецептори, можна зняти застосуванням адреноміметичних засобів, що збуджують переважно 32-адренорецептори.

Варіантом комбінованої дії лікарських речовин є синергоантагонізм - прояви тих чи інших ефектів залежно від дози речовин.

Отже, коли лікар одночасно призначає два лікарських засоби чи більше, він має чітко уявляти собі кінцевий результат такого лікування. При цьому слід уникати надмірних призначень (комбінувань) лікарських засобів -

поліпрагмазії.

1.9. Несумісність лікарських речовин.

Комбіноване застосування лікарських речовин може кількісно чи якісно змінювати кінцевий ефект внаслідок несумісності цих речовин. При цьому лікувального ефекту або немає, або він ослаблений, чи спотворений; можливе також посилення токсичних ефектів.

Розрізняють фармацевтичну і фармакологічну несумісність лікарських речовин.

Причиною фармацевтичної несумісності може бути фізична, хімічна або фізико-хімічна взаємодія речовин у процесі виготовлення і зберігання лікарських форм.

Фізична несумісність - це нерозчинність, зміна агрегатного стану та інші перетворення продуктів взаємодії. У результаті змінюються зовнішній вигляд і лікувальні властивості препарату, порушується дозування. Найчастіше нерозчинність спостерігається при виготовленні рідких лікарських форм, адсожція - твердих (іноді рідких), зміна агрегатного стану, наприклад утворення евтектичних (взаєморозплавлюючих) твердих сумішей, залежить від фізичних властивостей компонентів суміші (температури плавлення, криоскопічних констант тощо).

Хімічна несумісність є наслідком хімічних реакцій лікарських речовин. Вона нерідко призводить до втрати лікувальних властивостей препарату, спотворення ефекту або розвитку токсичної дії внаслідок утворення нерозчинних продуктів хімічних реакцій або нових сполук, що мають інші властивості. Ці перетворення найчастіше зумовлені реакціями окиснення, відновлення, гідролізу, нейтралізації тощо.

Разом з тим хімічну несумісність іноді використовують з лікувальною метою, зокрема в токсикології (антидотна терапія). Наприклад, при отруєнні кислотами застосовують слабкі розчини лугів.

Фармакологічна несумісність може виявлятися на рівні транспорту, розподілу, біотрансформації та виведення лікарських речовин - фармакокінетична несумісність або на рівні специфічного ефекту - фармакодинамічна несумісність.

Фармакологічна несумісність може бути прямою, або істинною (наприклад, при взаємодії мускарину й атропіну, які діють прямо протилежно на м-холінорецептори: перший збуджує, другий - пригнічує), і непрямою (наприклад, стрихнін у токсичних дозах пригнічує активність вставних нейронів передніх рогів спинного мозку з розвитком тонічних судом; цей ефект блокується м'язовими релаксантами, зокрема дитиліном, який блокує проведення нервових імпульсів на рівні нервово-м'язових синапсів).

Вивчення механізмів взаємодії лікарських речовин є одним із шляхів підвищення ефективності фармакотерапії і профілактики її ускладнень.

1.10. Види фармакотерапії і вибір лікарського препарату.

Найефективніший шлях боротьби з захворюваннями полягає в тому, щоб не допустити їх розвитку або припинити прогресування. Тому вивчення механізмів **саногенезу** (лат. sanus - здоровий і грец. genesis - походження, розвиток) і розроблення запобіжних заходів є одним з найважливіших завдань медичної науки. Такий підхід визначає профілактичне використання лікарських засобів, спрямоване як на запобігання окремим захворюванням або їх рецидивам, так і на профілактику ускладнень медикаментозного лікування. Прикладом може бути призначення протималарійних засобів здоровим людям у вогнищах малярії, проведення біциліно-профілактики хворим на ревматизм для запобігання рецидивам захворювання тощо.

Якщо захворювання вже розвинулося, то лікування має здійснюватися за кількома принципами. Найраціональнішим є **етіотропне** (грец. aitia - причина і tropos - напрям) лікування, тобто ліквідація причини патологічного стану. Цей вид лікування є найбільш успішним у клініці інфекційних захворювань (застосування протимікробних засобів).

Через те що етіологія багатьох патологічних станів вивчена недостатньо, часто основним стає патогенетичне лікування. У деяких випадках зміни, що виникають під час захворювання, вже самостійно, без участі етіологічних чинників, підтримують його перебіг (хибне коло). Отже, патогенетичне лікування полягає в застосуванні лікарських засобів, які впливають на різні ланки механізму розвитку захворювання (наприклад, капотен для лікування хворих на гіпертензивну хворобу).

Кожне захворювання має певну симптоматику. Деякі симптоми (біль, гарячка, судоми тощо) хворі переносять дуже важко. У таких випадках застосовують симптоматичне лікування. Ліквідація деяких симптомів може полегшити стан хворого і перебіг захворювання, але не може усунути його причини. Тому такий вид лікування є паліативним (франц. palliatif і лат. pallio - прикривати Згладжувати) і не може розцінюватися як осйовний. Іноді усунення симптому має патогенетичне значення. Так, біль є важливою ланкою в розвитку деяких видів шоку (травматичного, кардіогенного тощо), тому зняття больового синдрому при цьому є профілактикою шоку, а також лікувальним заходом.

Часто захворювання супроводжується недостатньою функцією деяких органів і систем. У таких випадках застосовують замісне лікування.

Наприклад, хворим на атрофічний гастрит (зниження секреторної функції шлунка) призначають препарати шлункового соку. Для доповнення недостатньої функції залоз внутрішньої секреції при деяких ендокринних захворюваннях призначають відповідні гормональні препарати (наприклад, хворих на цукровий діабет - інсулін).

У медичній практиці частіше використовують кілька лікарських засобів, які спрямовані на усунення причини хвороби, пригнічення механізмів її розвитку, ліквідацію основних симптомів, доповнення недостатньої функції окремих органів.

Наприклад, при запаленні легень використовують протибактеріальні засоби (етіотропне лікування), дезінтоксикаційні, протизапальні, відхаркувальні (патогенетичне лікування), знеболювальні (симптоматичне лікування). Таке комплексне використання лікарських засобів дає можливість значно скоротити термін лікування і уникнути ускладнень.

Проте не слід вдаватися до надмірних призначень - поліпрагмазії, оскільки це збільшує ризик виникнення небажаних ефектів. У сучасній медицині ця проблема є дуже актуальною.

Вибір лікарського засобу і схеми призначення потребують індивідуального підходу, тобто врахування конкретних етіологічних чинників, механізмів розвитку захворювання, стану хворого. У сучасній фармакотерапії принцип індивідуалізованого лікування є обов'язковим.

1.11. Засоби, що впливають на аферентну іннервацію.

Засоби, що діють у ділянці закінчень аферентних (чутливих) нервів, поділяють на дві групи:

1. Засоби, що знижують чутливість закінчень аферентних нервів або захищають їх від подразнювального впливу різних агентів:

- а) адсорбуючі;
- б) обволікаючі;
- в) пом'якшувальні;
- г) в'язучі;
- д) засоби для місцевої анестезії.

2. Засоби, що стимулюють закінчення аферентних нервів:

- а) подразнювальні;
- б) гіркоти;
- в) блювотні;
- г) проносні;
- д) відхаркувальні.

За ступенем посилення здатності пригнічувати збудливість закінчень аферентних нервів засоби першої групи можна розташувати у певній послідовності: адсорбуючі, обволікаючі, пом'якшувальні, в'язучі, засоби для місцевої анестезії.

Щодо засобів другої групи, то в цьому розділі розглянуто лише подразнювальні засоби, інші представлено в розділах 2 і 6 — засобів, що впливають на систему дихання і травлення.

1.11.1. Адсорбуючі засоби.

Адсорбуючі засоби (адсорбенти, сорбенти) — це речовини з високою поверхневою активністю, що поглинають (адсорбують) різні хімічні сполуки, запобігаючи подразненню нервових закінчень. **Адсорбенти** — це досить подрібнені речовини, що набувають корпускулярної будови (силікагель, вугілля активоване).

Ефект адсорбції зумовлений фіксацією молекул різних речовин на поверхні сорбенту.

До адсорбуючих засобів відносять дві 1 групи речовин: нейтральні сорбенти (**вугілля активоване, альмагель, алюмогель**) і спеціальні — йонообмінні смоли (йоніти різного походження) та ін.

Адсорбуючі властивості мають також I сферичне азотовмісне вугілля — **сферичний карбоніт (СКН), кокосове активоване вугілля (КАВ), сферичний і вуглецевий сорбент (СВС), активовані вуглецеві волокна (АВВ).**

Спеціальні сорбенти використовують для видалення токсичних речовин із крові (гемосорбція), лімфи (лімфосорбція), плазми крові (плазмосорбція) та інших рідин організму.

В основі гемосорбції лежать процеси адсорбції і абсорбції. У 1964 р. одночасно Bock і Vatzidis показали можливість вилучення деяких метаболітів з крові пропусканням її через вугілля активоване, що було з успіхом використано під час лікування хворої з уремією. У подальшому для проведення гемосорбції стали використовувати мікрокапсульовані вугільні I частинки, оточені напівпроникними мембранами.

Сьогодні з цією метою використовують набір різних смол з підвищеною аніоно-катионообмінною ємністю, що забезпечує I можливість видалення з крові певних сполук (селективна гемосорбція).

Гемосорбція є ефективним засобом боротьби з інтоксикацією різного походження: екзогенною (при отруєнні фосфороганічними сполуками, хлорованими вуглеводнями, барбітуратами, транквілізаторами, спиртами, речовинами, що містяться в отруйних грибах тощо); ендогенною (уремія, печінкова кома, гострий панкреатит, перитоніт, опікова хвороба). Гемосорбція також сприяє ремісії деяких аутоімунних процесів і захворювань (кропив'янка, бронхіальна астма, системний червоний вовчак, псоріаз), оскільки дає змогу видаляти комплекси антиген — антитіло, комплемент, клітинні популяції.

Поряд з гемосорбцією використовують адсорбенти для ентеросорбції, тобто введення сорбенту в травний канал, що забезпечує дезінтоксикацію ксенобіотиків та ендогенних токсинів.

Адсорбенти, зокрема вугілля активоване, призначають у випадках метеоризму, а також для ослаблення дії хлороводневої кислоти хворим на гіперацидний гастрит. Дуже дрібні порошки (**тальк, біла глина**) захищають від механічних подразнень ушкоджені ділянки шкіри (попрілість, запальні процеси).

1.11.2. Обволікаючі засоби.

Обволікаючі засоби — це високомолекулярні сполуки, що утворюють у воді колоїдні розчини. Покриваючи тонким шаром поверхню шкіри і слизової оболонки, вони захищають нервові закінчення від подразнювальних впливів. Крім того, обволікаючі засоби мають адсорбуючі властивості, внаслідок чого запобігають контакту шкідливого агента з нервовими закінченнями.

При запальних процесах травного каналу обволікаючі засоби через усунення подразнень слизової оболонки сприяють ослабленню больового синдрому, рефлекторної дисфагії, нудоти, блювання, печії, діареї. Сповільнюючи абсорбцію (всмоктування) токсичних речовин, вони виявляють дезінтоксикаційний ефект. Як обволікаючі засоби використовують **слиз крохмалю** (1: 5), який готують із різної сировини (**зерен кукурудзи, пшениці, рису, бульб картоплі**), **насіння льону, алюмогель**.

Обволікаючі речовини містяться в багатьох лікарських рослинах: **алтеї лікарській, гравілаті річковому, різних видах зозулинця, вівсі посівному, перстачі прямостоячому, солодці голій** тощо.

1.11.3. Пом'якшувальні засоби.

До пом'якшувальних засобів належать ліпіди, які, покриваючи тонким шаром поверхню шкіри чи слизової оболонки, захищають рецептори від подразнень. При цьому вони надають тканинам еластичності. Ці засоби, до яких належать **вазелін, ланолін, свинячий жир, лляна та маслинова олія** тощо, використовують також як основу для виготовлення мазей, паст, лініментів.

Деякі пом'якшувальні засоби (**свинячий жир, ланолін**) легко проникають у глибокі шари шкіри, і їх використовують для полегшення резорбтивної дії лікарських речовин, інші (**вазелін**) вглиб шкіри не проникають, а виявляють місцеву дію

1.11.4. В'яжучі засоби.

До групи в'яжучих засобів належать речовини, які реагують з тканинними білками (ексудати клітинних мембран, слиз), утворюючи альбумінати, викликають перетворення золю на гель і часткову коагуляцію білка. Альбумінати, які у вигляді плівки покривають поверхню шкіри чи слизової оболонки, захищають таким чином нервові закінчення від подразнень, зменшуючи патологічну імпульсацію, в тому числі больового (ноцицептивного) характеру. Крім того, еластична плівка механічно стискує судини, внаслідок чого зменшується проникність їх стінки і сповільнюється процес ексудації. При цьому пригнічується активність ферментів і утворення медіаторів запалення. Таким чином, місцева дія в'яжучих засобів спрямована на зменшення запального процесу.

В'яжучі засоби поділяють на дві групи: неорганічного і органічного походження. До в'яжучих засобів неорганічного походження належать солі деяких металів: **бісмуту нітрат основний, свинцю ацетат, міді сульфат, цинку сульфат, срібла нітрат** та ін. (докладніше див. «Протимікробні засоби»).

В'яжучі речовини органічного походження отримують з лікарської рослинної сировини. Вони містяться у витяжках кори дуба звичайного, коріння дягелю лікарського, трави споришу звичайного, вовчуга польового, звіробію звичайного, квіток цмину пісового, трави та коріння чистотілу звичайного, листя скумпії, брусниці, суцвіть ромашки лікарської, листя та незрілих плодів горіха волоського, плодів ялівцю звичайного, чорниці, листя та насіння каштана звичайного, кореневища перстачу прямостоячого, зміювика та ін. Хоча хімічний склад лікарських рослин різний, більшість з них містять дубильні речовини, які мають в'яжучі властивості.

Особливо широко лікарські рослини застосовують у народній медицині, проте деякі препарати (**кора дуба, листя шавлії, суцвіття ромашки лікарської** та ін.) входять до арсеналу лікарських засобів офіційної медицини.

В'яжучі засоби застосовують місцево при запальних процесах різної локалізації (стоматит, гінгівіт, риніт, кон'юнктивіт, цистит, вагініт, дерматит, ентерит), призначають хворим на виразкову хворобу шлунка (**бісмуту нітрат основний, таблетки «Вікалін»**), опіках (**танін**). Розчином таніну промивають шлунок у випадках отруєння солями алкалоїдів і важких металів (з цими речовинами танін утворює нерозчинні сполуки, які майже не абсорбуються).

1.11.5. Засоби для місцевої анестезії.

Засоби для місцевої анестезії (грец. an — заперечення і aesthesis — чутливість) (місцевоанестезуючі засоби, місцеві анестетики) — це лікарські засоби рослинного походження або отримані синтетичним шляхом, які викликають оборотну втрату спочатку больової, а потім інших видів чутливості внаслідок прямого контакту з електробудливою мембраною нервових клітин, зокрема їх відростків, а також синапсів. В основі анестезуючої дії лежить пригнічення здатності мембрани генерувати потенціал дії сповільнення транспорту йонів і проведення імпульсу нервовими волокнами, а також гальмування аксонного транспорту білків.

Історія місцевого знеболювання сягає глибини століть, коли з цією метою застосовували охолодження льодом, здавлення тканин за ходом нервів, а також різні витяжки з рослин. Лише у 1859 р. Німан і Веклер вилучили з кушової рослини кока **алкалоїд кокаїн**, який згодом стали використовувати в медичній практиці для місцевої анестезії.

Першим анестезію кокаїном запропонував російський лікар В. К. Анрен, який у 1879 р. спостерігав властивості кокаїну в експериментах на тваринах і на собі. Через кілька років перші хірургічні операції із застосуванням кокаїну провели І. Н. Кацауров, А. І. Лукашевич, С. П. Коломнін, В. Ф. Войно-Ясенецький та ін. Проте недостатнє знання токсичності й дозування стало причиною тяжких ускладнень, а в деяких випадках і загибелі хворих. Це спонукало до пошуків менш токсичних аналогів кокаїну.

Після того як у 1892 р. було виявлено, що місцевоанестезуючі властивості кокаїну пов'язані з наявністю в його структурі бензойної кислоти, яка утворює складний ефір з аміноспиртом, синтезовано кілька тисяч аналогів кокаїну за структурою: де Ag — ароматичне або гетероциклічне кільце з різними замісниками атомів водню чи без них; -NC — вторинна або третинна аміногрупа з R2 алкіловим (піперидиновим, морфоліновим та ін.) циклічним радикалом; -x зв'язок між ароматичним ядром та аміноалкільною групою, який може бути ефірним

Отже, для всіх найважливіших місцевоанестезуючих засобів спільним у структурі є:

- 1) ароматичний залишок з ліпо-фільними властивостями;
- 2) аміногрупа, що забезпечує гідрофільність речовини;
- 3) проміжна ланка, яка з'єднує оптимально збалансовані ліпофільну і гідрофільну частини молекули.

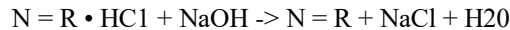
Відповідно до хімічної природи, засоби для місцевої анестезії класифікують на дві основні групи: **складні ефіри і заміщені аміди кислот**.

Складні ефіри Заміщені аміди бензойної кислоти та ацетаніліду (**лідокаїн, аміноспиртів (кокаїн) тримекаїн, ультракаїн, параамінобензойної бупівакаїн**) кислоти (**новокаїн, анестезин, дикаїн**)

Фармакокінетика. Місцевоанестезуючі речовини практично не проникають крізь неушкоджену шкіру; неоднаково проходять ісрізь слизову оболонку різних органів: швидше крізь оболонку трахеї, ніж гортані, і повільніше — сечового міхура; легко абсорбуються при нанесенні на ранову поверхню зі свіжими грануляціями. Використовуючи шлях інфільтрації тканин, абсорбцію (резорбцію) місцевого анестетика можна сповільнити за допомогою судинозвужувальних засобів типу адреналіну.

Біотрансформація місцевоанестезуючих речовин, як правило, залежить від їх хімічної будови. Складні ефіри досить швидко метаболізуються шляхом гідролізу псевдо-холінестеразою у плазмі крові й печінці. Заміщені аміди повільно руйнуються мікросомними ферментами в печінці. Шляхи перетворення місцевих анестетиків у нервових волокнах до кінця не з'ясовано. Можливо, в цьому процесі беруть участь оксидази змішаної функції нервової та інших тканин.

Через наявність у молекулі засобів для місцевої анестезії азоту (в аміноалкільній групі) всі вони є основами, які з кислотами утворюють розчинні солі (рН 4,6). Для реалізації анестезуючого ефекту потрібний гідроліз солі місцевого анестетика з вивільненням основи. Цей процес відбувається у лужному середовищі тканин (у звичайних умовах рН 7,4):



Сіль анестетика Основа анестетика

При запальних процесах у тканинах активність місцевих анестетиків зменшується, оскільки в кислому середовищі (у зоні запалення рН 5-6) гідроліз солей пригнічується, і фармакологічно активна частина молекули (основа), від якої залежить специфічність ефекту, вивільнюється меншою мірою.

Важливою умовою дифузії засобів для місцевої анестезії з місця введення чи аплікації до місця дії є розчинність їх хлоридів у воді.

Фармакодинаміка. Нервова тканина містить велику кількість ліпідів, тому ліпофільність основ місцевих анестетиків, які вивільняються, забезпечує проникнення їх у мембрани нервових клітин. Вважають, що взаємодія з ліпідною фазою мембран визначає гепералізовану {неспецифічну}, а зв'язування з протеїнами мембран — вибіркову (специфічну) дію кожного місцевого анестетика. У мембрані нервової клітини основа перетворюється на йонізовану катіонну форму, після чого набуває здатності зв'язуватися з рецептором. Внаслідок взаємодії місцевих анестетиків з рецепторами мембран нервових клітин заряд мембрани (потенціал спокою) стабілізується. На цю ділянку фіксованого спокою і «наштовхується» хвиля збудження (деполяризації) у нервовому волокні. Стійке місцеве збудження, яке переходить у гальмування {парабіоз, за М. Є. Введенським}, і є фізіологічною основою місцевої анестезії. Нервові структури при цьому втрачають збудливість і провідність.

Особливого значення в механізмі місцевої анестезії надають порушенню проходження Na^+ крізь мембрану всередину нейрона. Анестезуючі речовини у вигляді заряджених катіонів зв'язуються з рецепторами натрієвих каналів, які містяться на зовнішній поверхні мембрани.

Рецептор для місцевого анестетика у натрієвому каналі має аніонну ділянку — для фіксації катіонної частини молекули місцевого анестетика; дипольну структуру — для взаємодії з поляризованою карбонільною групою; гідрофобну ділянку — для підвищення спорідненості з ароматичним кільцем.

Молекула місцевого анестетика, зв'язуючись з рецепторами натрієвого каналу, конкурентно витискує Ca^{2+} , які беруть участь у регуляції проникності мембрани для Na^+ .

Це викликає гальмування активності кальційзалежних фосфоліпаз і АТФ-ази, зниження концентрації продуктів фосфоліпазної активності — **жирних кислот і лізоформ**. Змінюється характер білково-ліпідної взаємодії в мембрані, а отже, структура і функція натрієвого каналу.

Місцеві анестетики блокують не тільки натрієву, кальцієву, а й калієву провідність. Йони магнію посилюють мембраностабілізуючу дію місцевих анестетиків. Поряд з впливом на мембрану аксона, анестезуючі засоби блокують також провідність на рівні синапсу, гальмуючи транспорт медіаторів і Na^+ . У результаті порушується основна функція електрозбудливої мембрани — здатність генерувати імпульси і проводити збудження.

На біохімічному і фізико-хімічному рівнях речовини цієї групи порушують окисно-відновні процеси за рахунок пригнічення активності ферментів (цитохрому С, цитохромоксидаз, дегідрогеназ), утворюють комплекси з АТФ, що зменшує енергозабезпечення процесів обміну речовин.

Місцеві анестетики блокують насамперед дрібні нервові волокна, які мають більшу поверхню мембрани на одиницю об'єму. Спочатку блокується функція автономних нервових волокон, потім волокон больової й температурної чутливості; волокна дотикової (тактильної) чутливості й рухові волокна блокуються останніми. Відновлення функції відбувається у зворотному порядку.

Місцевоанестезуючі речовини, потрапляючи до системного кровообігу, впливають на функції інших систем організму: стимулюють центральну нервову систему, викликають неспокій, тремор, а в токсичних дозах —

судоми, після чого може розвиватися депресія, навіть смерть внаслідок пригнічення дихання.

Кардіодепресивний ефект місцевих анестетиків зумовлений зниженням збудливості і сповільненням провідності у міокарді — зменшується частота і сила скорочень серця. Так, **новокаїнамід і лідокаїну гідрохлорид** застосовують у клініці як активні антиаритмічні засоби. Місцеві анестетики (крім кокаїну) викликають артеріальну гіпотензію головним чином за рахунок прямої дії на стінку судин, а також шляхом блокади судинозвужувального ефекту норадреналіну, ангіотензину, простагландинів. Спазмолітичний ефект препаратів зумовлений їх впливом на гладкі м'язи внутрішніх органів. У великих дозах місцеві анестетики викликають нервово-м'язову блокаду.

Засоби для наркозу, снодійні, транквілізатори, невролептики і наркотичні анальгетики посилюють дію місцевих анестетиків (потенціювання — фармакологічний синергізм), а стимулятори нервової системи, навпаки, зменшують.

Похідні пара-амінобензойної кислоти (**новокаїн, анестезин, дикаїн**) знижують протимікробну активність сульфаніламідних препаратів.

Антихолінергічні засоби підвищують анестезуючу дію новокаїну, сповільнюючи руйнування його псевдохолінергасом плазми крові.

Види місцевої анестезії. Залежно від мети і способу застосування засобів для місцевої анестезії розрізняють такі види місцевої анестезії.

1. Поверхнева, або термінальна, анестезія. Місцевий анестетик, нанесений у вигляді розчину чи мазі на слизову оболонку або шкіру, викликає втрату насамперед больової чутливості. Широко застосовують у стоматології, офтальмології, урології, дерматології, при захворюваннях вуха, горла, носа. Засіб можна наносити також на виразкову, опікову поверхню.

2. Провідникова, або регіонарна, анестезія. Місцевий анестетик вводять поблизу великого нервового стовбура. При цьому втрачається чутливість у ділянці тіла, яка іннервується цим нервом. Застосовують у стоматологічній, хірургічній, травматологічній практиці, при невралгії.

Різновиди провідникової анестезії:

а) епідуральна (перидуральна) — місцевий анестетик вводять в епідуральний простір — над (навколо) твердою оболонкою спинного мозку;

б) субарахноїдальна (спинномозкова) — препарат вводять під павутинну оболонку спинного мозку, що блокує передачу збудження в чутливих, а потім і в рухових корінцях спинномозкових нервів і в синапсах задніх рогів частини спинного мозку.

Провідникову анестезію застосовують у 20-50 % операцій і деяких хірургічних маніпуляцій.

3. Інфільтраційної анестезії досягають пошаровим насиченням тканин слабким розчином місцевого анестетика.

У деяких випадках місцеві анестетики можна вводити в кістку (внутрішньо-кісткова анестезія) або безпосередньо в судини (у вену або артерію).

Вибір препарату для певного виду анестезії визначається його здатністю проникати крізь слизову оболонку, силою і тривалістю місцевоанестезуючої дії, токсичністю.

З точки зору практичного застосування засоби для місцевої анестезії поділяють на такі групи:

- 1) для поверхневої анестезії (анестезин, дикаїн);
- 2) переважно для провідникової та інфільтраційної анестезії (новокаїн, тримекаїн, ультракаїн, бензофуракаїн);
- 3) переважно для епідуральної і суб-арахноїдальної анестезії (лідокаїну гідрохлорид, тримекаїн, бупівакаїн);
- 4) для всіх видів місцевої анестезії (лідокаїну гідрохлорид).

1.12. Складні ефіри бензойної кислоти та аміноспиртів.

Кокаїн — перший засіб, який був використаний для місцевої анестезії. У медичній практиці застосовували кокаїну гідрохлорид. Це гідрохлорид метилового ефіру бензойної кислоти і метилекгоніну, за хімічним складом належить до групи тропану (як і атропін, скополамін).

Крім значної місцевоанестезуючої дії кокаїну гідрохлорид стимулює центральну нервову систему, розширює зіниці, викликає гіперглікемію, підвищує рівень артеріального тиску. Кокаїну гідрохлорид має властивості непрямого адреноміметика і потенціює ефект адреналіну, призводить до ейфорії, усуває відчуття втоми і голоду.

Хронічна інтоксикація кокаїном супроводжується анорексією (зниження апетиту), виснаженням, тремором, галюцинаціями. Крім того, порушуються чутливість і емоційна сфера. Залежність від кокаїну має параноїдну форму і характеризується схильністю до насильства.

У випадках гострої інтоксикації причиною смерті є судоми, рідше — недостатність серця і дихання.

Допомога при інтоксикації: барбітурати, адреноблокатори.

У зв'язку із значною токсичністю і здатністю викликати залежність (кокаїнізм) кокаїну гідрохлорид у медичній практиці не застосовують.

1.12.1. Складні ефіри пара-амінобензойної кислоти.

Відкриття анестезіоформної групи в молекулі кокаїну дало змогу синтезувати простіші за будовою місцевоанестезуючі речовини — ефіри пара-амінобензойної кислоти.

Перевага цих сполук полягає в тому, що вони не викликають лікарської залежності, толерантності і, за винятком дикаїну, менш токсичні, ніж кокаїн.

Анестезин (етиламінобензоат) — найменш активний серед місцевоанестезуючих засобів, погано розчиняється у воді (слабка основа, не утворює з кислотами стійких розчинних солей).

Використовується місцево в мазях, пастах, присипках у разі захворювань шкіри, які супроводжуються свербінням, для знеболювання ран і виразок, у вигляді супозиторіїв при захворюваннях прямої кишки (тріщини, геморой), а також усередину в порошках або таблетках при захворюваннях шлунка, інколи — у випадках блювання вагітних, закачування (морської, або повітряної, хвороби).

Новокаїн (прокаїну гідрохлорид — β -діетиламіноетилового ефіру пара-амінобензойної кислоти гідрохлорид) широко використовують для провідникової та інфільтраційної анестезії, тривалість якої становить 30-60 хв. Великою перевагою новокаїну є низька токсичність. Це стосується і його метаболітів — пара-амінобензойної кислоти і діетиламіноетанолу, що утворюються внаслідок гідролізу естерами (головним чином псевдохолінестеразою) і виводяться нирками у вигляді конюгатів з гліцином і глюкуроновою кислотою.

При реабсорбції або безпосередньому введенні у кров новокаїн чинить загальний вплив на організм: зменшує утворення ацетилхоліну і вивільнення норадреналіну (пресинаптичний ефект), блокує автономні вузли, зменшує спазм гладких м'язів внутрішніх органів, пригнічує секрецію залоз травного каналу, розширює судини, що спричиняє зниження артеріального тиску, збудливості міокарда (протиаритмічний ефект) і нервових клітин головного мозку. Новокаїн пригнічує вісцеральні рефлекси і соматичні полісинаптичні спінальні рефлекси.

Передозування новокаїну викликає рухове збудження, судоми, сповільнення дихання, колапс. У післяопераційному періоді можливі вторинна гіперемія і кровотеча як наслідок застосування адреноміметичних засобів у комбінації з місцевими анестетиками.

У хворих, а також у медичного персоналу можлива алергія до новокаїну.

Дикаїн (тетракаїну гідрохлорид — 2-діетиламіноетилового ефіру пара-бутил-амінобензойної кислоти гідрохлорид) як анестезуючий засіб у 10 разів активніший за кокаїн, але й у 2-5 разів токсичніший за нього. Висока токсичність дикаїну не дає змоги застосовувати його при інших видах місцевої анестезії, крім поверхневої. Дикаїн не викликає звикання, його анестезуючий ефект не зменшується після повторного застосування.

1.12.2. Заміщені амідні ацетаніліду.

Лідокаїн інтенсивно проникає у тканини і швидко діє. В однакових за інтенсивністю дії дозах виявляє таку саму токсичність, як і інші місцевоанестезуючі засоби. Показаний для проведення термінальної, провідникової, інфільтраційної, епідуральної та субарахноїдальної (спинномозкової) анестезії, особливо у випадках підвищеної чутливості до новокаїну та інших місцевих анестетиків з групи складних ефірів. Практично не впливає на тонус судин, при резорбтивній дії виявляє анти-аритмічний ефект.

Побічна дія: тремор, нудота, сонливість.

Тримекаїн (тримекаїну гідрохлорид) за хімічною структурою і фармакологічними властивостями близький до лідокаїну гідрохлориду.

Препарат у 2-3 рази активніший за новокаїн, проте в кілька разів токсичніший за нього. Тримекаїн викликає швидко, глибоко і тривалу (2-4 год) анестезію. Інфільтраційна і провідникова анестезія тримекаїном істотно не впливає на функцію серцево-судинної системи, дихання, кровотворення. При надходженні у системний кровообіг препарат має седативну, снодійну і протисудомну активність, здатність впливати на ритм серця (протиаритмічна дія).

Передозування може спричинити клонічні судоми.

Бупівакаїну гідрохлорид (маркаїн) за хімічною будовою також схожий на лідокаїн. Є одним з найбільш активних і тривало-діючих місцевих анестетиків. Використовується для інфільтраційної, епідуральної та сакральної (каудальної) анестезії.

При передозуванні можливі судоми, пригнічення серцевої діяльності.

Ультракаїн (артикаїну гідрохлорид — метиловий ефір 4-метил-3-[2-пропіламіно-пропіонамідо]-2-тіофенкарбонової кислоти) має швидко і відносно тривалу місцевоанестезуючу дію. Використовується для інфільтраційної, провідникової, субарахноїдальної (спинномозкової) та люмбальної анестезії. Має низьку токсичність. Використовують у стоматологічній практиці в комбінації з адреналіну гідрохлоридом (ультракаїн Д-С, ультракаїн Д-С форте).

Побічна дія: головний біль, диплопія, алергічні реакції.

1.12.3. Подразнювальні засоби.

До групи подразнювальних належать засоби, що збуджують закінчення чутливих нервів. При цьому змінюється функція різних відділів нервової системи — як сегментарного апарату, так і центрів довгастого мозку (дихального, судинорухового). Можливо також, що подразнювальні засоби стимулюють біологічно активні точки шкіри і рефлекторно впливають на гіпоталамус, де починають утворюватися енкефаліни, які знижують інтенсивність больового відчуття.

Подразнювальні властивості мають різні речовини рослинного походження. Поширеним подразнювальним засобом є **гірчичники** — папір, покритий знежиреним порошком насіння гірчиці. Випускають також гірчичники-пакети. Гірчиця містить глікозид синігрин, який під впливом ферменту мірозину, що активується в теплій воді, розкладається з утворенням ефірної гірчичної олії, тіоціаналілу, а також глюкози і калію дисульфату. Ефірна гірчична олія добре розчиняється в ліпідах, тому легко проникає у шкіру, подразнюючи закінчення периферичних нервів. Особливо широко використовують дію гірчичників на сегментарний апарат.

Наприклад, подразнення певних ділянок шкіри грудей збуджує центри симпатичної нервової системи у спинному мозку, завдяки чому посилюється трофічний вплив на легені і поліпшується їх функція.

Значна кількість ефірних олій є **похідними терпену** (гідроароматична сполука). Так, у **терпентиновій олії** (скипидар) міститься пінен, який зумовлює подразнювальні властивості цього препарату. Близьким до пінену є **ментол** (спирт терпенового ряду), який вибірково подразнює холодові рецептори, що викликає місцевий судинозвужувальний рефлекс і зниження збудливості больових рецепторів. Використовують місцево (при невралгії, міальгії, артралгії), а також під язик (у складі валідолу: дія ментолу на слизову оболонку порожнини рота рефлекторно сприяє усуненню спазму вінцевих судин).

До засобів, що впливають переважно на центри довгастого мозку, належить **розчин аміаку** (нашатирний спирт). Вдихання його викликає інтенсивне подразнення закінчень трійчастого нерва, наслідком чого є збудження сітчастого утвору, підвищення тону судин, стимуляція дихання.

Для поверхневої анестезії в офтальмологічній практиці — 0,25-0,5 % і 1-2 % розчини (2-3 краплі); для тривалої анестезії — очні плівки, які містять до 0,00075 г дикаїну; в оториноларингології — 0,5-3 % розчин

В ампулах по 10 і 20 мл 1 % розчину, по 2 і 10 мл 2 % розчину, по 2 мл 10 % розчину; гель 2 % по 30 г у тубах. Для інфільтраційної анестезії — не більше 1000 мл 0,25 % розчину або 500 мл 0,5 % розчину; для провідникової анестезії — до 50 мл 0,5-1 або 2 % розчину; для поверхневої анестезії — не більше 20 мл 1-2 % розчину (рідше 5 % розчину), як протиаритмічний засіб — внутрішньовенно спочатку струминно 0,05-0,1 г протягом 3-4 хв, потім крапельно з розрахунку 0,002 г за 1 хв або спочатку внутрішньовенно струминно 0,08 г і одночасно внутрішньовенно крапельно 0,04 г 0,4 г (4 мл 10 % розчину), потім у м'язи через кожні 3 год 0,2-0,4 г (2-4 мл 10 % розчину)

Порошок; в ампулах по 1, 2, 5, 10, 20 мл 0,25 і 0,5 % розчину і по 1, 2, 5, 10 мл 1-2 % розчину; у флаконах по 200 і 400 мл стерильного 0,25-0,5 % розчину; мазь 5 і 10 %; ректальні суппозиторії (0,1 г). Для інфільтраційної анестезії 0,25-0,5 % розчин; для провідникової — 1-2 % розчин; для перидуральної — 2 % розчин (20-25 мл); для спинномозкової — 5 % розчин (2-3 мл)

Порошок; в ампулах по 10 мл 0,25 % розчину, по 2, 5, 10 мл 0,5-1 % розчину, по 1, 2, 5, 10 мл 2 % розчину, по 1-2 мл 5 % розчину. Для поверхневої анестезії — 2-5 % розчин (в офтальмології — 4-8 крапель, в оториноларингології — 2-3 краплі); для інфільтраційної анестезії — до 1500 мл 0,25 % розчину або до 400 мл 0,5 % розчину; для провідникової анестезії — до 100 мл 1 % розчину або до 20 мл 2 % розчину; для перидуральної анестезії — до 50 мл 1 % розчину або до 20-25 мл 2 % розчину; для спинномозкової анестезії — 2-3 мл 5 % розчину; як протиаритмічний засіб використовується у таких самих дозах і такими самими способами, що й лідокаїну гідрохлорид В ампулах по 1 мл 1-2 % розчину, по 2 мл 4 % розчину Для інфільтраційної анестезії в стоматології по 0,5-2,5 мл 1-2 % розчину; для провідникової анестезії — по 0,5-3,5 мл 4 % розчину

В ампулах по 1 мл 0,5 % розчину; у флаконах по 20 мл 0,25-0,5 % розчину Для спинномозкової анестезії — в ампулах; для інфільтраційної та провідникової анестезії — у флаконах.

Подразнювальні засоби У флаконах по 50 г.

Зовнішньо мазь 20 %, лініменти 40-50 %

У флаконах по 30 мл 10 % розчину; в ампулах по 1 мл 10 % розчину Усередину 5-10 крап, на 100 мл води; зовнішньо 0,5 % розчин — для миття рук, а також для інгаляцій

Порошок; 1 і 2 % олійний та спиртовий розчин; олівець ментоловий. Зовнішньо 0,5 % спиртовий розчин; під язик 2-3 краплі 5 % спиртового розчину.

1.13. Засоби, що впливають на еферентну іннервацію (переважно на периферичні медіаторні системи).

Нервові імпульси передаються в синапсах хімічними посередниками — медіаторами (невротрансмітерами): ацетилхоліном, норадреналіном або іншими ендogenousними біологічно активними речовинами (дофаміном, серотоніном, ГАМК та ін.).

За видом медіатора аксони і синапси периферичних медіаторних систем поділяють на холінергічні, адренергічні, дофамінергічні, серотонін-ергічні, ГАМК-ергічні та ін. Анатомічні поняття «симпатичний» і «парасимпатичний» не завжди відповідають функціональним — «холінергічний» та «адренергічний». Існують, отже, симпатичні— холінергічні та парасимпатичні —адренергічні нервові волокна й синапси. З морфологічної, функціональної і біохімічної точок зору принцип хімічної передачі імпульсів у синапсах адренергічної, холінергічної та інших системах

Передвузловий аксон

Холінорецептори постсинаптичної мембрани: н- (у нервово-м'язовому) чи м- (в інших ефекторних) синапсах.

У механізмі хімічної передачі інформації у структурах центральних та периферичних медіаторних систем виділяють п'ять етапів:

1. Передача за допомогою окремих ферментів, або систем ферментів, що функціонують у пресинаптичних частинах міжневронних або нервово-ефекторних синапсів, які на основі специфічних прекурсорів синтезують відповідні медіатори (ацетилхолін, дофамін, норадреналін, серотонін, регуляторні неuropeптиди та ін.).

2. Система перенесення, яка сприяє депонуванню медіаторів у пресинаптичних пухирцях або гранулах.

3. Механізм, який забезпечує вивільнення з депо і проникнення в синаптичну щілину шляхом екзоцитозу або крізь пори у пресинаптичній мембрані (перетинці) певної кількості квантів медіатора, яка відповідає частоті імпульсів.

4. Специфічні холіно-, дофаміно-, адрено-, серотоніно-, ГАМК-ергічні та інші рецептори, розташовані на

постсинаптичних мембранах, які реагують з відповідними ендogenousними переносниками (трансмiтерами) чи їх синтетичними структурними i (або) функціональними аналогами. Внаслідок цього виникають конформаційні зміни молекул рецептора, i закриті у стані спокою йонні канали постсинаптичних мембран відкриваються. В результаті відбувається дуже короткочасне різке збільшення проникності постсинаптичних мембран для йонів натрію, які мігрують усередину ефекторної клітини, та йонів калію, що проникають із цитоплазми в позаклітинне середовище. Починає діяти потенційне джерело енергії - градієнт концентрації йонів з обох боків постсинаптичної мембрани — i виникає місцева ділянка деполаризації, або постсинаптичний потенціал (потенціал дії). Він генерує нервовий імпульс, який поширюється нервом (при міжпівронній передачі імпульсу), або ініціює специфічну реакцію клітин ефекторного органа (якщо в ній бере участь відповідна ефекторна система, до складу якої входять внутрішньоклітинні посередники (медіатори) другого ряду, циклічні нуклеотиди цАМФ та ферменти — протейінази. Реполаризована клітина втрачає на певний час чутливість до чергових квантів медіатора (стає рефрактерною) i не реагує на нервову імпульсацію.

5. Механізм обмеження або припинення дії медіатора шляхом його біотрансформації відповідними ферментами, що містяться у пресинаптичній частині синапсу (моноамінооксидази) або в зоні постсинаптичної мембрани (ацетилхолі-нестераза i катехолортометилтрансфераза — КОМТ), i частково шляхом активного зворотного захоплення медіатора невроном або збудженням пресинаптичних та інших рецепторів з наступним припиненням надходження медіатора до синаптичної щілини. Припинення дії медіатора сприяє поверненню йонів на свої місця, зниженню проникності постсинаптичних мембран, відновленню початкового потенціалу спокою i реполаризації. Ефекторна клітина знову стає чутливою до нервових імпульсів, невротрансмiтерів та їхніх аналогів-імітаторів.

Речовини, які діють на центральні та периферичні медіаторні системи, модулюють механізми синаптичної трансмісії імпульсів, полегшуючи, утруднюючи чи повністю блокуючи процес біохімічної невротрансмісії. Залежно від кінцевого ефекту, медіаторні речовини поділяють на міметичні або блокуючі (літичні).

Міметичні речовини - це медіатори, їх натуральні або синтетичні імітатори-аналоги та інші сполуки, здатні взаємодіяти з відповідними комплементарними рецепторами i генерувати нервовий імпульс. Під їх впливом виникають симптоми збудження нервових клітин або клітин ефекторних органів, властиві для реакцій на стимуляцію холінергічних, дофамінергічних, адренергічних, серотонінових, гістамінових, ГАМК-ергічних та інших структур, чутливих до адекватних їм лігандів з медіаторною активністю.

Блокуючі речовини - це імітатори-антагоністи, а також інші натуральні чи синтетичні сполуки, які порушують продукцію, депонування, вивільнення медіаторів, перешкоджають їх взаємодії з відповідними (комплементарними) рецепторами або безпосередньо блокують (екранують) їх, викликаючи синдром тимчасової (оборотної) денервації відповідних ефекторних структур (клітин, тканин, органів).

Останнім часом було встановлено існування субпопуляцій (підгруп) рецепторів м-холінергічних (m_1, m_2, m_3, m_4 i m_5) та и-холінергічних типу C_6 — гангліонарних i C_{SH} — нервово-м'язових, а також дофамінергічних (D_1, D_2 та ін.); серотонінових (C_1, C_2, C_3), 5-гідрокситриптамінових (5-НТ, 5-НТ2, 5-НТ3)) гістамінових (H_1, H_2, H_3) та інших, у тому числі неuropeптидних (опіатних, бензодіазепінових).

Установлення хімічної структури трансмітерів i молекул, відповідних (адекватних) їм реактивних біохімічних систем (рецепторів), створює реальну можливість науково обґрунтованого конструювання синтетичних аналогів натуральних (ендогенних) медіаторів чи їх екзогенних імітаторів-агоністів (речовин медіаторної дії), або антагоністів, тобто специфічних лігандів зі збуджувальною або гальмівною (інгібіторною) дією, яким властива вибіркова фармакологічна i лікувальна активність.

За типом медіатора всі передвузлові аксони периферичної медіаторної системи є холінергічними, оскільки імпульси, як у симпатичних i парасимпатичних вузлах, так i в синапсах, межовій частині надниркових залоз, передаються ацетилхоліном. Усі післявузлові парасимпатичні неврони, які формують синапси з клітинами ефекторних органів, i симпатичні неврони, які іннервують потові залози, сім'яні пухирці i частково матку, є холінергічними. До холінергічних належать також аксони соматичних нервів, які іннервують скелетні м'язи i деякі медіаторні системи цереброспінальної осі.

У холінергічних синапсах здійснюється взаємодія молекул ацетилхоліну або інших натуральних чи синтетичних холіноміметиків i холінобло-каторів з макромолекулами холінорецепторів, тобто біохімічний процес холінорецепції.

Холінорецептори — це генетично детерміновані мобільні білкові, ліпопротеїдні чи глікопротеїдні молекули або їх групи, розташовані на зовнішній поверхні постсинаптичних мембран. Їх структура i функції залежать від віку та гормонального стану організму i можуть змінюватись при деяких захворюваннях.

Холінорецептори постійно руйнуються i знову ресинтезуються. У здорової людини тривалість існування холінорецептора становить близько семи днів, а у хворого на міастенію - один. Кількість холінорецепторів на постсинаптичній мембрані однієї клітини досягає $5 \cdot 10^6$, а їх сумарна площа становить 2 % поверхні клітинної мембрани.

Холінорецептори - це гетерогенні структури. Крім двох основних типів, мускаринового i нікотинного, існує декілька їх підтипів. Для кожного типу i підтипу холінорецепторів властива вибіркова чутливість до окремих лігандів i певна спеціалізована, генетично детермінована функція. Проте в цих випадках вторинними внутрішньоклітинними посередниками (кур'єрами, месенд-жерами) у формуванні властивої для певної клітини реакції на збудження холінорецептора є цГМФ, Ca^{2+} , Na^+ , K^+ або продукти обміну фосфатидилінозитулу.

Досі ще не з'ясовано, як у процесі еволюції виникали рецептори різних типів або підтипів, схожі за своєю вибірковою здатністю взаємодіяти з одним спільним медіатором ацетилхоліном, за одночасного збереження

функціональної різноманітності: одні з них тісно пов'язані з аденілат-циклазою, другі — з кальцієвими, треті — з натрієвими чи калієвими каналами.

Природним універсальним медіатором в усіх холінергічних синапсах є ацетилхолін. Синтез його з аміноспирту холіну і активного ацетату (ацетил-коферменту А) каталізує фермент холінацетилтрансфераза, за наявності АТФ як джерела енергії, та Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , а також глюкози і тіаміну.

Ацетилхолін надходить до синаптичної щілини квантами, а кількість вивільненого медіатора визначається частотними характеристиками потенціалу дії і залежить від концентрації позаклітинного Ca^{2+} .

Геміхолін, якому властива висока спорідненість з переносником холіну, затримує його трансмембранний транспорт і зменшує таким чином синтез ацетилхоліну, а ботулотоксин, місцеві анестетики, дефіцит Ca^{2+} або надлишок Mg^{2+} гальмують вивільнення ацетилхоліну з депо.

Незважаючи на те що активні центри м- і н-холінорецепторів відрізняються своїми просторовими характеристиками, ацетилхолін як фізіологічний невротрансмітер завдяки високій еластичності молекули виявляє спорідненість і значну активність стосовно холінорецепторів усіх типів та підтипів.

Збуджуючи м- і н-холінорецептори, ацетилхолін виявляє як м-(мускаринову), так і н-холіноміметичну (нікотину) дію.

Внаслідок взаємодії ацетилхоліну з м-холінорецепторами виникає збудження між-невронних синапсів у центральній нервовій системі, а також м-холінорецепторів усіх виконавчих органів, які отримують після-вузлову холінергічну іннервацію. Судинорозширювальний ефект ацетилхоліну, зумовлений прямою його дією на «відкриті» холінорецептори артерійол, не зв'язаний з нервовими закінченнями. Мускаринові ефекти ацетилхоліну повністю знімаються атропіном та іншими м-холіноблокаторами.

Нікотинова дія ацетилхоліну є результатом збудження н-холінорецепторів між-невронних синапсів гіпофізарно-гіпоталамічної зони головного мозку, а також н-холінорецепторів сонних клубочків, автономних вузлів, мозкової тканини надниркових залоз і нервово-м'язових синапсів скелетних м'язів.

Зміни артеріального тиску (АТ) під впливом ацетилхоліну (АХ) (пряма реєстрація в гострому експерименті):

1 — введення АХ: м-холіноміметичний ефект (перевага збудження м-холінорецепторів серцево-судинної системи) — короткотривала артеріальна гіпотензія;

2 — введення атропіну: блокада м-холінорецепторів;

3 — повторне введення АХ: підвищення АТ (збудження н-холінорецепторів симпатичних вузлів, мозкового шару надниркових залоз, сонних клубочків)

Нікотинові ефекти ацетилхоліну стають помітними на фоні викликаного атропіном фармакологічної блокади м-холінорецепторів, коли після введення ацетилхоліну разом з антихолінестеразним засобом (наприклад, прозерином) виникають тахікардія та артеріальна гіпертензія, як ознаки збудження ацетилхоліном н-холінорецепторів симпатичних вузлів, хромафінних клітин мозкової речовини надниркових залоз (збільшене утворення пресорних катехоламінів) і хеморецепторів сонного клубочка.

Поряд з медіаторною ацетилхолін виконує також метаболічну функцію як місцевий гормон, наприклад в неіннервованих структурах плаценти й у війчастих епітеліоцитах, рух війок яких регулюється ацетилхоліном. Ацетилхолін при застосуванні *per os* є неактивним, а при внутрішньовенному введенні дуже швидко гідролізується холінестеразами крові та печінки і специфічною ацетилхолінестеразою. Гідроліз ацетилхоліну холінестеразами припиняє значний кінетичний ефект ацетилхоліну і створює сприятливі умови для його ресинтезу.

Холінестерази - це неоднорідні ферменти, диференціація яких відбувається на різних специфічних субстратах. У сірій речовині великого мозку, еритроцитах, у плаценті і в холінергічних синапсах міститься справжня, специфічна холінестераза (ацетилхолінестераза, ацетилхолінгідролаза), оптимальним субстратом якої є ацетилхолін, а специфічним - ацетил-(3-метил)холін. Надлишок ацетилхоліну пригнічує її активність. У плазмі крові, білій речовині головного мозку й у тканинах інших органів міститься несправжня, неспецифічна холінестераза (псевдохолінестераза, ацилхолінацилгідролаза), оптимальним субстратом якої є також ацетилхолін, а специфічними - бензоїлхолін, бутирил-холін та інші ефіри холіну. Активність псевдохолінестерази не пригнічується надлишком ацетилхоліну. Функція обох видів холінестерази є неоднаковою: ацетил-холінестераза, що розташована головним чином у пресинаптичних мембранах холінергічних синапсів, здійснює гідроліз медіаторного ацетилхоліну, а псевдохолінестераза, фермент «аварійного запасу», інактивує ацетилхолін крові.

Ацетилхолінестеразі властива висока активність, одна її молекула гідролізує впродовж 1 хв 106 молекул ацетилхоліну, а 1 мг її за годину розщеплює 75 г медіатора. Вона є полімерним білком, на поверхні кожної молекули якого міститься 30 — 50 активних каталітичних центрів. Кожен центр складається з двох функціонально і просторово розділених ділянок — аніонної та естеразної. Відстань між ними становить 0,25 нм, що відповідає відстані між четвертинним атомом азоту і карбонільним атомом вуглецю в молекулі ацетилхоліну. Аніонна, негативно заряджена ділянка (властива лише для холінестераз), взаємодіє з катіонною групою ацетилхоліну. Вона сприяє зближенню субстрату з ферментом і орієнтує молекулу ацетилхоліну в потрібному напрямку. Естеразна ділянка, властива для всіх естераз, реагує з карбонільним атомом вуглецю складно-ефірної частини молекули ацетилхоліну, наслідком чого є розрив його ефірного зв'язку під час гідролізу медіатора.

Усі ці реакції проходять дуже швидко, впродовж кількох десятків мілісекунд і здійснюються у три етапи:

1) утворення фермент-субстратного комплексу (комплексу Міхаеліс-Ментен);

2) розщеплення молекул ацетилхоліну з утворенням холіну, який вивільняється, і ацетильованої форми ферменту;

3) швидкий гідроліз (при наявності води ацетилхолінестерази) з утворенням ацетату і вільного активного ферменту.

Каталітичні центри холінестераз реагують також з іншими речовинами, несправжніми субстратами. Такі речовини здатні лабільно, тимчасово або стійко зв'язуватися з аніонними ділянками, викликаючи оборотну або необоротну блокаду ферменту.

Холінергічні структури вибірково чутливі до численних холінотропних речовин природного і синтетичного походження.

м-Холіноміетики (м-холінопозитивні засоби) збуджують переважно центральні міжневронні синапси (ацетилхолін і його похідні, ареколін) або периферичні нервово-ефекторні синапси виконавчих органів (ацетилхолін, мускарин, пілокарпін, ацеклідін), в яких містяться м-холінорецептори.

н-Холіноміетики збуджують н-холінорецептори структур, іннервованих нейронами, тіла яких розташовані в центральній нервовій системі, в симпатичних і парасимпатичних вузлах у мозковій речовині надниркових залоз, а також у зоні сонного клубочка. н-Холіноміетики можуть діяти переважно на н-холінорецептори центральних міжневронних синапсів (третинні аміни) або холінергічних структур периферичної частини нервової системи (четвертинні амонієві сполуки).

До холіноміетиків належать також блокатори (оборотної і необоротної дії) активних каталітичних центрів ацетилхолінестерази (**антихолінестеразні засоби**). Вони пригнічують ферментний гідроліз ацетилхоліну, сприяючи його накопиченню, і реалізують свої ефекти опосередковано через нього, збуджуючи всі і холінорецептори, незалежно від їх типу і локалізації (м-інхоліноміетики непрямої дії). Безпосередня збуджувальна дія ацетилхолінестерази на холінорецептори I є незначною.

До групи **холіноблокаторів** (холінолітики; холінонегативні, антихолінергічні, атропіноподібні засоби) належать: природні або синтетичні речовини, блокатори переважно периферичних м-холінорецепторів (периферичні м-холіноблокатори, атропін та його препарати, платифілін); блокатори переважно периферичних м- і н-холінорецепторів (периферичні м- і н-холіноблокатори: метацин, фубромеган); блокатори переважно центральних м- і н-холінорецепторів (центрально м- і н-холіноблокатори: амизил, циклодол); блокатори н-холінорецепторів вузлів і морфо-функціонально споріднених з вузлами структур мозкової речовини надниркових залоз і сонних клубочків — гангліоблокатори (бензогексоній, пентамін, пірилен, гігроній), а також селективні блокатори н-холінорецепторів скелетних м'язів, курареподібні засоби, або міорелаксанти антидеполяризуючого — пахікураре (тубокурарин, меліктин) і деполяризуючого — лептокураре (дитилін) типу дії.

За допомогою холінотропних засобів можна регулювати психічну діяльність людини і впливати на функції серцево-судинної, дихальної, травної, сечової, гормональної та інших систем організму.

1.2.1. Засоби, що впливають на функцію холінергічних нервів.

1.2.1.1. Холіноміетичні засоби прямої дії.

Здатність активізувати холінорецептори і викликати симптоми збудження холінергічних структур властива четвертинним амонієвим сполукам (**ацетилхолін, карбахолін, мускарин**) і третинним амінам (**пілокарпін, ацеклідін, ареколін**). З функціональної точки зору серед холіноміетиків є речовини прямої дії (ацетилхолін і карбахолін), які стимулюють безпосередньо м- і н-холінорецептори і викликають синдром загального збудження усіх холінергічних структур організму, і речовини, які збуджують переважно периферичні м-холінорецептори (м-холіноміетики, м-холінопозитивні засоби) і підвищують функцію органів з післявузловою холінергічною іннервацією.

Четвертинні амонієві сполуки мало розчинні в ліпідах, погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і тому діють переважно на периферичні органи. Третинні аміни — ліпофільні сполуки, вони легко проникають у головний мозок і крім периферичних викликають також центральні мускаринові ефекти.

Основними мішенями м-холіноміетиків є м'язи, екзокринні залози і серце.

Механізм стимулюючої дії на гладкі м'язи полягає в підвищенні проникності клітинних мембран для Na^+ (порівняно з K^+) з наступним зниженням мембранного потенціалу, деполяризацією зони м-холінорецептора і посиленням процесів, які завершуються специфічною реакцією відповідних ефекторних клітин. У скоротливому механізмі гладком'язових волокон певну роль відіграють також мобілізація зв'язаного внутрішньоклітинного Ca^{2+} , активація мембранної гуанілатциклази і зростання кількості внутрішньоклітинного медіатора — циклічного 3, 5-гуанозин-монофосфату (цГМФ).

Стимуляція клітин екзокринних залоз (слинних, потових, слізних, бронхіальних, шлункових, кишкових) пов'язана зі збільшенням притоку Ca^{2+} із його внутрішньоклітинних депо. У цьому процесі певне значення має цГМФ.

Гальмівна дія м-холіноміетиків на серце полягає у специфічному збільшенні проникності мембран кардіоміоцитів для K^+ , і зростанні мембранного потенціалу, тобто в гіперполяризації, яка більшою мірою виражена в зоні пазухового вузла, ніж у передсердях і шлуночках. У результаті виникають негативні батмо- і дромотропний ефекти. Оскільки водночас значно скорочується тривалість потенціалу дії і не вистачає часу, потрібного для мобілізації Ca^{2+} і активізації скоротувального механізму, зменшується також амплітуда скорочень серця (негативний інотропний ефект). Надмірне збудження м-холінорецепторів серця може призвести до його зупинки в діастолі.

Ацетилхолін є універсальним медіатором у всіх холінергічних синапсах, проте через дуже швидкий гідроліз

його як лікарський засіб практично не застосовують. Його використовують у фармакологічному експерименті (ацетилхолін-хлорид) разом з антихолінестеразними засобами для системного збудження всіх холінергічних структур організму.

Деяке практичне значення має напівсинтетичний аналог ацетилхоліну - **карбахолін** Ш-(р)-карбамоїл (оксіетил)-три-метиламонію хлорид). Йому властива як мускаринова (артеріальна гіпотензія, гіперфункція екзокринних залоз, підвищення тонуусу гладких м'язів шлунка і кишок й активізація їх перистальтики), так і нікотина (рефлекторна тахікардія) дія. Він стійкий до холінестераз і не руйнується травними соками, тому його можна вводити перорально.

Карбахолін використовують переважно в очних краплях (викликає міоз) і рідко всередину або парентерально, у випадках післяопераційної атонії кишок і сечового міхура, а також при ушкодженнях і захворюваннях спинного мозку (наприклад, у хворих на сирингомієлію).

Рослинного походження алкалоїд третинний амін **пілокарпін** збуджує переважно м-холінорецептори екзокринних залоз (насамперед слинних і потових), міцить сфінктера райдужки, в'язкого м'яза ока, гладкі м'язи стінки шлунка і кишок.

У результаті виникає міоз, міопія, зниження внутрішньоочного тиску, підвищення тонуусу кишок, жовчних і сечових проток, матки. Значно зростає секреція слини, слизу і поту. Пілокарпін не руйнується холінестеразою, тому тривалість його дії значно більша, ніж ацетилхоліну. В очних краплях пілокарпін швидко проникає в тканини ока. Призначають переважно хворим на глаукому й у випадках післяопераційного парезу кишок і сечового міхура.

Вибіркова дія на периферичні м-холінорецептори властива синтетичному деривату оксихінонуклідину **ацеклідину** (3-ацетоксихінонуклідину саліцилат). У середніх дозах він тонізує кишки, сечовий міхур і матку, в більших - викликає брадикардію, артеріальну гіпотензію, слинотечу, бронхоспазм. Міоз і зниження внутрішньоочного тиску виражені більше, ніж після введення пілокарпіну. Міотонічний ефект ацеклідину використовують у хірургічній, урологічній та акушерській практиці, а його здатність викликати міоз і знижувати внутрішньоочний тиск — в офтальмології, зокрема у хворих на глаукому. При місцевому застосуванні ацеклідін швидко проникає у тканини ока; ефект виникає через 30 — 40 хв і триває 3 — 4 год.

Особливу спорідненість з м-холінорецепторами має **алкалоїд мускарин**, четвертинний амін, структурно близький до ацетилхоліну. Як лікувальний засіб його не застосовують. Використовують в експериментах для вибіркового збудження периферичних м-холінорецепторів. Має токсикологічне значення, оскільки міститься в різних видах отруйних грибів, споживання яких викликає гостре отруєння — міцетизм (у нервовій формі, шлунково-кишкової, печінково-ниркової). Отруєння грибами, які містять головним чином мускарин і менше мускаридин (мікоатропін), проявляється зазвичай у клінічній формі мускаринового синдрому (міоз, нудота, слинотеча, блювання, пронос, артеріальна гіпотензія, колапс, збудження, судоми, а в тяжких випадках параліч дихального центру). Іноді при отруєнні мухоморами виникає мускаридиновий синдром, диференціально-діагностичними ознаками якого є мідріаз, тахікардія, ксеростомія (сухість у роті). Симптоми отруєння виникають переважно через 30 хв — 2 год після споживання грибів.

У випадках отруєння блідою поганкою, токсичними компонентами якої крім мускарину є **циклопептиди** (токсальбуміни), **фаллоїдин** і **аманітини**, виникає холероподібна симптоматика: біль у ділянці живота, холероподібний пронос, артеріальна гіпотензія, гостра недостатність кровообігу, ураження нирок (анурія), печінки (гепатаргія) і глибока кома. Летальність досягає 50 % і більше.

Лікування у випадках міцетизму полягає у призначенні м-холіноблокаторів, насамперед атропіну (при мускаридиновому синдромі вони протипоказані) і застосуванні засобів симптоматичної терапії (транквілізаторів, кардіотонічних засобів та ін.). При отруєнні блідою поганкою додатково призначають препарати глікокортикоїдів (преднізолон, гідрокортизон) і пеніциліну, а в дуже тяжких випадках — гемо-перфузію крізь адсорбент (гемодіаліз).

Антагоністами холіноміметиків є анти-холінергічні засоби прямої і непрямой дії. Їх застосовують як антидоти при отруєннях холіноміметиками.

1.2.1.2. Н-холіноміметичні засоби прямої дії.

Більшість холінотропних засобів, що мають спорідненість з н-холінорецепторами, блокують їх. Проте деякі речовини цієї групи діють двофазно — спочатку збуджують і тільки згодом викликають їх блокаду.

н-Холіноміметичні (н-холінопозитивні) засоби — це природні і синтетичні сполуки, у фармакодинаміці яких переважає фаза збудження н-холінорецепторів. Під їх впливом виникає: а) збільшення активності синапсів симпатичних і парасимпатичних вузлів (цей ефект блокується гантіном та ін.). н-Холіноміметики у невисоких дозах тонізують кору великого мозку, проте більша їх кількість стимулює підкіркові структури, зокрема судиноруховий і дихальний центри. Надмірні дози нікотину викликають тремор і судоми центрального походження.

Другою фазою дії н-холіноміметиків є деполаризуючого типу блокада н-холінорецепторів вузлів, надниркових залоз, сонних клубочків і скелетних м'язів.

н-Холіноміметики розподіляють на дві групи: синтетичні, біс-четвертинні амонієві основи, з переважно периферичною дією (дитилін) і третинні аміни (природні алкалоїди), яким властива сильна як центральна, так і периферична дія (**нікотин**, **лобелін**, **цитизин**).

Дитилін (3-диметиламіноетилового ефіру бурштинової (янтарної) кислоти дийодметилат) діє переважно на н-холінорецептори скелетних м'язів, викликаючи стійку деполаризацію і рефрактерність постсинаптичних мембран нервово-м'язових синапсів:

а) Він збуджує н-холінорецептори автономних вузлів, надниркових заглибленими засобами);

б) збудження н-холінорецепторів зони сонного клубочка і мозкової речовини надниркових залоз із наступною рефлекторною стимуляцією дихального і судинорухового центрів і виникненням неврогуморального синдрому (гіперсекреція пресорних катехоламінів, вазопресину, окситоцину, стероїдних гормонів кори надниркових залоз), внаслідок чого виникає скорочення м'язів капсули селезінки, поліцистемія, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, розширення бронхів, пригнічення секреторної і рухової активності шлунка;

в) збудження н-холінорецепторів скелетних м'язів і фібрилярні сипання м'язових волокон;

г) збудження центральних н-холінергічних синапсів (тільки третинними амінами — ніколом і сонних клубочків, але у зв'язку з переважанням курареподібної активності дитилін використовують виключно як міорелаксант короткотривалої дії.

Третинні аміни характеризуються більшою ліпофільністю; вони легко проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, у малих дозах збуджують переважно кору великого мозку, а в більших також підкіркові структури і центри довгастого мозку.

Нікотин (піридин-метилпіролідін) - рідкий безкисневий алкалоїд тютюну (*Nicotiana tabacum*, род. Solanaceae). Високотоксичний. У лікувальній практиці його не застосовують. Легко абсорбується слизовою оболонкою і неушкодженою шкірою. У низьких концентраціях діє прямо і рефлекторно (через хеморецептори сонних клубочків), стимулюючи дихальний центр (гіперпноє), мозкову речовину надниркових залоз (гіперадреналіємія), н-холінорецептори автономних (симпатичних і парасимпатичних) вузлів і нервово-м'язових синапсів. Нікотин у високих дозах викликає тривалу деполяризацію постсинаптичних мембран н-холінергічних синапсів, їх рефрактерність, блокаду вузлів та скелетних м'язів. За систематичного вживання нікотину виникає стан фізичної і психічної залежності. Під час вдихання тютюнового диму в організм крім нікотину проникають також інші високотоксичні і місцевоподразнювальні речовини — леткі кислоти, піридин, канцерогенні смоли, феноли, фурфурол, акролеїн, вуглецю (II) оксид, вуглецю (IV) оксид, синильна, мурашина кислоти, аміак, арсен, полоній та ін.

Нікотин, продукти спалювання тютюну і паперової обгортки цигарок викликають небезпечні розлади серцево-судинної системи внаслідок дії пресорних катехоламінів (звуження судин, відкладання в них холестерину та його ефірів, дрібні вогнищеві некрози стінки судин, втрату ними еластичності, атеро- і артеріосклероз, облітеруючий ендартерит, артеріальну гіпертензію, стенокардію, аритмію), запалення слизової оболонки дихальних шляхів: трахеїт, бронхіт, тютюнову амбліопію, рак легень (мутагенна дія канцерогенних смол), статеву імпотенцію, передчасне старіння шкіри.

З третинних амінів практичне застосування мають **лобелін** і **цититон** (0, 15 % розчин алкалоїду цитизину у воді). Їх використовують як аналептики у випадках пригнічення дихального і судинорухового центрів; для визначення швидкості кровообігу, тобто проміжку часу від моменту внутрішньовенного введення лобеліну або цититону до появи першого глибокого вдиху. Щоб полегшити відвикання від паління, застосовують препарати табекс і лобесил.

Основні показання до застосування лобеліну і цитизину: отруєння вуглецю (II) оксидом, морфіном, асфіксія новонароджених. Рідше їх використовують при інтоксикації засобами для інгаляційного та неінгаляційного наркозу, снодійними та іншими лікарськими засобами, які пригнічують центральну нервову систему при збереженій рефлекторній збудливості центрів довгастого мозку.

1.2.1.3. Н-холіноміметичні засоби непрямої дії.

Інгібітори холінестерази пригнічують ферментний гідроліз ацетилхоліну, внаслідок чого зростає його концентрація в зонах м- і н-холінорецепторів і виникають генералізовані холіноміметичні ефекти. Це засоби оборотної дії (природні алкалоїди — **фізостигмін**, **галантамін** і синтетичні — **прозерин**, **оксазил**) і необоротної (**ФОС** або **алкілфосфати**, **фосфакол**, **армій** та ін.).

Антихолінестеразним засобом оборотної дії (наприклад, **прозерину**) властива висока спорідненість з ацетилхолінестеразою, частково зумовлена їх деякою структурною схожістю з ацетилхоліном, природним субстратом цього ферменту. Як і ацетилхолін, вони взаємодіють спочатку з активними каталітичними центрами холінестераз, проте, на відміну від реакції з ацетилхоліном, естеразна ділянка каталітичного центру ферменту не ацетилюється, а утворює лабільну сполуку з карбаміновою групою антихолінестеразного засобу (прозерину). Фермент тимчасово (від кількох десятків хвилин до кількох годин) втрачає свою специфічну активність, але внаслідок повільного гідролізу блоку-ра поступово відновлює її.

Фізостигмін (езерин), індоловий алкалоїд насіння калабарських бобів, езере (західноафриканської рослини, *Physostigma venenosum*, родини бобових, Fabaceae), є головним представником природних антихолінестеразних засобів оборотної дії. Сприяє накопиченню в організмі ацетилхоліну і викликає ефекти загального збудження всіх м- і н-холінорецепторів. У великих дозах фізостигмін може безпосередньо збуджувати холінорецептори.

Швидко абсорбується у травному каналі, із підшкірних тканин та слизової оболонки, рівномірно розподіляється в організмі, інтенсивно гідролізується холінестеразами. $T_{1/2}$ становить 30 — 60 хв. Метаболізується впродовж 2 год. Після парентерального введення ефект настає через 3 — 8 хв і триває 0, 5 — 2 год. Застосовується переважно при глаукомі, нервово-м'язових захворюваннях, парезі кишків, отруєнні холіноблокаторами.

Інтоксикація фізостигміном супроводжується явищами генералізованого збудження всіх холінергічних структур організму. Як антидоти застосовують м-холіноблокатори (атропін, метацин), гангліоблокатори (бензогексоній) і снодійні засоби (барбітал).

Галантамін — алкалоїд із бульб підсніжників Воронова і звичайного (*Galanthus Woronowi* і *Galanthus nivalis*, із родини амарилісових, *Amaryllidaceae*). Діє подібно до фізостигміну, проте його мускаринові й нікотинові ефекти виразніші й тривають довше. Впливає безпосередньо на м'язи. Добре абсорбується у травному каналі і з підшкірних тканин, легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Застосовується при неврологічних захворюваннях, зумовлених порушенням провідності нервів, у випадках прогресуючої атрофії скелетних м'язів, поліомієліту, гіпотонії кишок і сечового міхура. Є антагоністом міорелаксантів недеполяризуючої дії.

При пероральному застосуванні погано абсорбується у травному каналі (біодоступність близько 2%). Не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Метаболізується головним чином мікросомними ферментами печінки. При внутрішньо-м'язовому введенні 67 % введеної дози виводиться нирками в незміненому вигляді. Використовується для діагностики та лікування у випадках тяжкої міастенії (*myasthenia gravis*), післяопераційної атонії кишок і сечового міхура як антагоніст холіноблокаторів, зокрема міорелаксантів недеполяризуючої дії, і у хворих на глаукому.

Піридостигмін бромід (калімін) -антихолінестеразний засіб оборотної дії, за хімічною будовою близький до прозерину, за активністю поступається йому, але діє довше.

Антихолінестеразні засоби необоротної дії — це синтетичні фосфорорганічні сполуки (ФОС), здатні стійко фосфоровати естеразні ділянки активних каталітичних центрів ацетилхолінестерази і викликати необоротну неконформаційну їх трансформацію. ФОС добре розчиняються в ліпідах, швидко проникають крізь неушкоджену шкіру та слизові оболонки і дуже легко — у центральну нервову систему.

Із речовин цієї групи у медичній практиці (тільки в офтальмології) застосовують **армін** (викликає міоз, знижує внутрішньоочний тиск у хворих на глаукому).

У сільському господарстві ФОС застосовують як інсектицидні засоби (**хлорофос**, **тіофос** та ін.), які при необережному користуванні можуть стати причиною отруєння.

При інтоксикації ФОС збільшується виділення слини, слюзової рідини, слизу, поту, спостерігається нудота, блювання, спазм гладких м'язів органів черевної порожнини, брадикардія, міоз, головний біль, апатія, сонливість, судоми.

Лікування полягає у застосуванні холіноблокаторів (атропін, метацин та ін.) у поєднанні із специфічними антидотами, реактиваторами холінестерази (головним чином, оксимами). Фізичні та хімічні властивості реактиваторів сприяють оптимальній орієнтації їх молекул на молекулах ферменту і зв'язуванню з аніонними ділянками їх активних каталітичних центрів. У подальшому нуклеофільні центри оксиму атакують фосфоровані ФОС-естеразні центри, внаслідок чого відбувається фосфорування оксиму, відщеплення утвореного таким чином комплексу від холінестерази і відновлення її ферментативної активності.

Практично цінними реактиваторами холінестерази оксимної групи є дипіроксим, алоксим, ізонітрозин, які схожі за механізмом реактивування холінестерази, активністю, способом застосування і ефективністю. Реактиватори холі-нестераз призначають у поєднанні з атропіном або іншими м-холіноблокаторами при отруєннях ФОС, а дипіроксим також при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки як засіб, що пригнічує секрецію шлункового соку, зокрема хлороводневої кислоти.

1.2.1.4. Антихолінергічні засоби.

1.2.1.4.1. М-холіноблокуючі (атропіноподібні) засоби.

До цієї групи холінотропних засобів належать блокатори мускаринових (м-холіноблокатори) і нікотинових (н-холіноблокатори) холінорецепторів гангліонарного типу — C_6 (гангліоблокатори, гангліолітики) і н-холінорецепторів нервово-м'язових синапсів типу C_{10} (курареподібні засоби, міорелаксанти).

м-Холіноблокатори — специфічні антагоністи м-холінорецепторів, які знімають ефекти збудження холінергічних нервів, ефекти ацетилхоліну та інших м-холіноміметиків прямої і непрямої дії.

Їх поділяють на такі підгрупи:

1. Алкалоїди рослин із родини пасльонових (*Solanaceae*), *Atropa Belladonna* — беладонна звичайна (красавка), *Datura stramonium* — дурман звичайний, *Hyoscyamus niger* — блекота чорна, та різні види скополії (*Scopolia carniolia*, *Scopolia atro-poides* та ін.), із родини складноцвітних (*Compositae*): *Senecio platyphyllus* — жовтозілля широколисте. До них належать: **атропін, скополамін, платифілін**.

2. Синтетичні третинні (**спазмолітин, тропацин, амізил**) та четвертинні (**метацин, фубромегап**) аміносполуки.

Структурною особливістю м-холіноблокаторів є наявність у катіонній та аніонній частинах їхніх молекул комплементарних ділянок мускаринових холінорецепторів, що сприяє зв'язуванню м-холіноблокаторів з цими рецепторами, блокуванню їх, а також блокуванню взаємодії ацетилхоліну та інших м-холіноміметиків з м-холінорецепторами і утворенню агоніст-рецепторних комплексів, які ініціюють реакцію ефекторів.

Еталонним м-холіноблокатором є **атропін** — рацемічна суміш ліво- і правообертальних оптичних ізомерів алкалоїду гіосціаміну — складного ефіру циклічного аміноспирту тропіну та ароматичної тропової кислоти. Атропін швидко абсорбується з травного каналу, повільніше — з кон'юнктивального мішка і шкіри. Близько 50 % прийнятої дози зв'язується з білками плазми крові. Проникає крізь плаценту. Виявляється в секретах залоз (потових, молочних). Час розподілу атропіну в організмів близько 6 год, а $T_{1/2}$ — від 13 до 38 год. Після внутрішньом'язової ін'єкції близько 80 % атропіну виводиться з сечею впродовж доби, причому 50 % у формі метаболітів, а решта в незміненому вигляді. Біотрансформується в печінці.

На органи, які отримують холінергічну іннервацію, атропін діє неоднаково. Найчутливішими до нього є секреторні органи і гладкі м'язи шлунка, кишок, жовч них шляхів, сечового міхура, особливо за наявності

спазму. Дія атропіну (та інших м-холіноблокаторів) на око спричинює параліч акомодатії (розслаблення війкового м'яза), розширення зіниць (розслаблення сфінктера райдужки, мідріаз), підвищення внутрішньоочного тиску (здавлення масою райдужки фонтанових просторів райдужно-рогівкового кута і зменшення відтоку з очних камер водянистої вологи). Ці ефекти дуже виразні й після місцевої аплікації розчину атропіну сульфату тривають кілька днів. У дозі 1 мін атропіну сульфат викликає брадикардію, зумовлену початковим збудженням центрів блукаючого нерва; 2 мг і більше — тахікардію, як наслідок блокади м-холінорецепторів стимульної (провідної) системи серця. На скоротливість міокарда практично не впливає.

Зменшується виділення слини, слюзової рідини, слизу, поту, знижується лактація, виявляється протиблювотна і протипаркінсонічна дія. У токсичних дозах (наприклад, при отруєнні ягодами беладонни) атропін крім значного холіноблокучого ефекту і неспецифічної побічної дії (почервоніння шкіри внаслідок розширення судин) виявляє також центральну дію, зумовлену блокадою гальмівних процесів (психомоторне збудження, галюцинації).

Симптоми отруєння атропіном — різке почервоніння та сухість шкіри і слизових оболонок, гіпертермія (внаслідок припинення потовиділення), марення, тахікардія — можуть бути прийняті, особливо у дітей, за інфекційну хворобу, наприклад, скарлатину. Диференціально-діагностичне значення у таких випадках має розширення зіниць, які не реагують на світло, атонія сечового міхура і кишок.

Лікування: антихолінестеразні засоби, симптоматична терапія.

Атропін є діючою речовиною галенових препаратів (порошок, настойка, густий і сухий екстракти), виготовлених із листя беладонни, блекоти чи дурману.

Атропін використовують як спазмолітичний засіб у випадках кишкової, печінкової і ниркової кольки, для атропіноко-матозної терапії при психозах, перед наркозом (премедикація), як антидот у випадках отруєння холіноміметиками прямої і непрямої дії, а в поєднанні з антихоліне-стеразними засобами для декураризації (при застосуванні міорелаксантів недеполяризуючої дії) і при міастенії. Показаннями до призначення атропіну сульфату є також виразкова хвороба шлунка, бронхіальна астма, паркінсонізм, інтоксикація серцевими глікозидами. Місцево розчин атропіну сульфату застосовують в офтальмології для розширення зіниць.

Скополамін — складний ефір аміноспирту скопіну і тропової кислоти. Добре абсорбується у травному каналі, легко проникає в усі тканини, зокрема у нервову. Після прийому всередину максимальна концентрація скополаміну в плазмі крові створюється впродовж 1 год. Метаболізується у печінці, виділяється з сечею як у незміненому вигляді (4 — 5 %), так і у формі метаболітів.

Порівняно з атропіном, периферична м-холіноблокуюча дія скополаміну активніша, але менш тривала. Викликає помітне психомоторне збудження і потенціює депривуючий вплив наркотичних анальгетиків, снодійних і засобів для наркозу. Скополамін утруднює проведення імпульсів із низхідними пірамідними шляхами на рухові нерони спинного мозку і блокує холінергічні синапси висхідної частини сітчастого утвору стовбура головного мозку, викликаючи заспокійливий ефект. Пригнічувальна дія скополаміну, зокрема на дихальний центр, переважає збуджувальну. Його протиблювотний і антикінетозний ефекти тісно пов'язані з пригніченням присінкового апарату і блювотного центру, а також зі зменшенням секреторної і рухової активності травного каналу.

Скополамін застосовують у психіатричній практиці як заспокійливий засіб, в анестезіології — для премедикації, в офтальмології — для розширення зіниць. Він входить до складу офіційних таблеток «Аерон», які застосовують для профілактики і лікування кінетозів (морської, повітряної хвороби), а також для лікування хворих із синдромом Меньєра.

Платифілін — алкалоїд жовтозілля широколистого, діє подібно до атропіну. Добре абсорбується у травному каналі. Крім спазмолітичної має пряму міолітичну, папавериноподібну дію; активніше за атропін блокує н-холінорецептори автономних вузлів, проте слабше за атропін впливає на функцію секреторних органів, серця. Застосовують переважно як спазмолітик у випадках кишкової, печінкової і ниркової кольки. Після закапування в око 1 — 2 % розчину платифіліну гідротартрату через 15 — 20 хв виникає мідріаз, що триває 9 — 12 год.

Окрему групу становлять холіоблокатори переважно периферичних м-холінорецепторів. З хімічної точки зору це солі четвертинних амонієвих основ, складні ефіри ароматичних кислот і аміноспиртів з четвертинним атомом азоту. Вони погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і тому майже не впливають на холінорецептори міжнервонних синапсів центральної нервової системи. Поряд з атропіноподібною дією, вони мають і деякі гангліоблокуючі властивості. У великих дозах можуть блокувати вузли і викликати міорелаксацію. Застосовуються переважно при невродистрофічних захворюваннях.

Основним препаратом периферичної м- і н-холіноблокуючої дії є **метацин** (2-диметиламіноетилового ефіру бензилової кислоти йодметилат). Застосовується як бронхорозширювальний засіб, активніший за атропін, у хворих на бронхіальну астму, а також при кишковій, печінковій і нирковій кольці, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, в анестезіології як засіб, що знижує секрецію бронхіальних і слинних залоз і зменшує холінергічні впливи на серце.

Пірензепін (гастрозепін) — селективний блокатор м-холінорецепторів. Пригнічує базальну та стимульовану секрецію кислоти хлороводневої і пепсинну активність шлункового соку, меншою мірою знижує тонус гладких м'язів шлунка. Застосовують для лікування хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічний гастрит з підвищеною секреторною функцією шлунка.

Іпратропію бромід (атровент, ітроп) — синтетичний м-холіноблокуючий засіб з переважним впливом на м-холінорецептори бронхів. Застосовують у формі аерозолу при хронічному обструктивному бронхіті та інших

бронхоспастичних станах, пов'язаних з підвищеною збудливістю блукаючого нерва. Разом з адрено-стимулюючим препаратом фенотеролом випускається у вигляді комбінованого засобу беродуалу.

У фармакодинаміці деяких холінобло-каторів переважає вплив на м- і н-холінорецептори міжневронних синапсів центральної нервової системи. Ця властивість притаманна складним ефірам ароматичних (дифенілоцтової, дифенілпропіонової, бензилової) кислот і третинних аміноспиртів. Як третинні аміни, що несуть менший електричний заряд, вони краще розчиняються в ліпідах, вільно проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і мають більшу, порівняно з периферичними ефектами, центральну м- і н-холіноблокуючу активність.

Після застосування препаратів цієї групи (**спазмолітин, амізил, тропацин, циклодол**) спостерігається запаморочення, стан сп'яніння і заспокоєння (транквілізуюча дія), посилення депривуючих ефектів снодійних засобів, наркотичних анальгетиків і засобів для наркозу, пригнічення умовних рефлексів (блокада холінергічних синапсів висхідної частини сітчастого утвору і деаферентація кори великого мозку), а також зняття ареколінових судом і нікотинових гіперкінезів, пригнічення структур екстрапірамідної системи. Крім центральної синтетичні третинні аміни мають також периферичну дію (місцева анестезія, розширення судин, розслаблення спастично скорочених гладких м'язів як прояв їх атропіно- і папавериноподібної дії, нормалізація ритму серця як наслідок негативної хроно- й інотропної дії). Центральні м- і н-холіноблокатори застосовують як слабкі транквілізатори під час психічного напруження і як мідріатики короткотривалої дії (амізил), при артеріальній гіпертензії, стенокардії, облітеруючому ендартериті, аритмії, спазмі бронхів, кишок, жовчних і сечових шляхів), невродистрофічних захворюваннях і перед наркозом (премедикація).

Циклодол — синтетичний третинний амін з центральною і периферичною холіноблокуючою активністю. У малих дозах гальмує холінергічні структури стовбура головного мозку, у великих — збуджує їх. Знімає спазм гладких м'язів (особливо стінки кишок), зменшує м'язову ригідність, загальну скутість та, меншою мірою, інші ознаки паркінсонізму — тремор, гіперсаливацію, гіперсекрецію сальних залоз. Добре абсорбується у травному каналі, у тканинах швидко підлягає біотрансформації. Основні показання до його застосування: паркінсонізм, екстрапірамідні розлади, викликані невротичними засобами, спастичні стани.

1.2.1.4.2. Н-холіноблокуючі засоби гангліоблокуючі засоби.

Препарати цієї групи блокують проведення нервових імпульсів у синапсах симпатичних і парасимпатичних вузлів, знижують загальний тонус автономної нервової системи. Водночас пригнічується ендокринна функція мозкової речовини надниркових залоз, внаслідок блокади н-холінорецепторів хромафінних клітин, зменшення синтезу і надходження у кров адреналіну, а також блокуються хеморецептори сонних клубочків, з наступним зменшенням рефлекторних збуджувальних впливів на дихальний і судиноруховий центри довгастого мозку.

Переважаюча більшість гангліоблокаторів належить до біс-четвертинних амонієвих (метонієвих) сполук (**бензогексоній, пентамін, гігроній**), причому для гангліоблокуючої дії має значення відстань між двома четвертинними атомами азоту (оптимальною є відстань 0,6 — 0,7 нм). Проте четвертинна структура не є обов'язковою передумовою гангліоблокуючої дії, оскільки аналогічні ефекти викликають і деякі третинні аміни, наприклад, пірилен. Гангліоблокатори як конкурентні антагоністи ацетилхоліну з нульовою внутрішньою активністю, перешкоджають взаємодії медіатора та інших н-холіноміметиків з н-холінорецепторами автономних вузлів, хромафінних клітин надниркових залоз і хеморецепторів сонного клубочка. У великих дозах вони блокують н-холінорецептори центральної нервової системи і нервово-м'язових синапсів.

Блокада н-холінорецепторів симпатичних вузлів спричиняє зниження артеріального тиску внаслідок зменшення систолічного об'єму крові і зниження периферичного опору судин, що може призвести до ортостатичного колапсу. Одночасне «фармакологічне перерізання» парасимпатичних вузлів викликає низку небажаних ефектів: тахікардію, зниження секреції слинних залоз (ксеростомія), перистальтики кишок (атонічний запор, обстипація), тону судин гладких м'язів інших органів, розлади сечовипускання, мідріаз і параліч акомодатції з відповідними розладами зору. Деякі гангліоблокатори (димеколін, пахікарпін) стимулюють скоротливість матки; їх застосовують у випадках слабкості пологової діяльності.

Основним препаратом гангліоблокуючої дії є **бензогексоній** (1,6-біс-(N-ТрН-метиламоній)-гексану дибензолсульфонат). Його практично цінним ефектом є зниження артеріального тиску. У травному каналі абсорбується повільно і лише частково, тому застосовується переважно парентерально. Не проникає крізь гемато-енцефалічний та плацентарний бар'єри. Після внутрішньовенного введення впродовж першої доби з сечею виводиться близько 90 % прийнятої дози препарату. Бензогексоній належить до гангліоблокаторів тривалої дії (3 — 4 год). Після повторного застосування ефективність його зменшується. Він має здатність до кумуляції.

Застосовується при гіпертензивній хворобі I і II ступеня, облітеруючому ендартериті і спазмі периферичних судин, при кишковій, печінковій і нирковій кольці, бронхіальній астмі, набряку легень, для керованої артеріальної гіпотензії.

Найсерйознішим ускладненням може бути ортостатичний колапс.

За хімічною будовою і фармакологічною дією подібним до бензогексонію є **пентамін** (3-метил-1,5-біс-(М,г>І-диметил- етиламоній)-3-азапентану дибромід), який дещо поступається йому за активністю і тривалістю ефекту. Як біс-четвертинна амонієва сполука, він погано абсорбується у травному каналі, не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і плаценту. Слабко зв'язується білками плазми. Виводиться нирками, переважно в незміненій формі. Зменшує перистальтику кишок і скорочення сечового міхура,

пригнічує секрецію слини і шлункового соку, викликає параліч акомодациї. Застосовується, як і інші гангліоблокатори, переважно при тяжких формах артеріальної гіпертензії. Є ефективним при трофічних захворюваннях.

Показання до застосування пентаміну такі самі, як для бензогексонію.

Димеколін активніше, ніж бензогексоній, блокує н-холінорецептори і стимулює м'язи матки (як окситоцин). Застосовується при артеріальній гіпертензії, спазмах периферичних судин, виразковій хворобі шлунка, а також для стимуляції пологів, артеріальної керованої гіпотензії (короткочасного різкого зниження артеріального тиску для зменшення крововитрати під час хірургічних операцій).

Гігроній — біс-четвертинний амін, який короткочасно блокує вузли автономної нервової системи і знижує артеріальний тиск. Його дія настає протягом 2—3 хв після внутрішньовенного введення і триває 15—20 хв. Причиною короткочасності дії гігронію є швидка його біотрансформація в організмі. Застосовується в анестезіології як засіб для керованої артеріальної гіпотензії.

Протипоказаннями для застосування гангліоблокуючих засобів є атеросклероз, недостатність вільного кровообігу, артеріальна гіпотензія, глаукома, зниження функції нирок.

Для запобігання ортостатичному колапсу, одному з типових видів побічної дії гангліоблокаторів, хворим необхідно лежати впродовж 2 год після введення препарату. При передозуванні гангліоблокаторів застосовують analeптики, антихолінестеразні засоби (прозерин), α -адреноміметики (норадреналін, мезатон), м-холіноміметики (карбахолін, ацеклідий).

Через численні побічні ефекти гангліоблокатори мають обмежене застосування у лікарській практиці.

Міорелаксанти (курареподібні засоби)

Міорелаксантами (м'язовими релаксантами), або **курареподібними засобами**, називають речовини, які спричиняють тимчасове оборотне розслаблення або параліч скелетних м'язів. До них належать природні алкалоїди (**курарини**, **меліктин**) і синтетичні речовини з неоднаковими механізмами дії (**дитилін**, **панкуроній**, **ардуан** та ін.). Відомі релаксанти, що пригнічують медіаторну трансмісію нервових імпульсів (які підтримують нормальний тонус скелетних м'язів) у холінергічних міжневронних синапсах, і міорелаксанти, які вибірково блокують механізми проведення імпульсів, що стимулюють скелетні м'язи, на холінорецептори постсинаптичного ущільнення ефекторної (м'язової) клітини. Оскільки в названих структурах локалізовані н-холінорецептори, міорелаксанти відносять до засобів вибіркової н-холіноблокуючої дії. Отже, залежно від місця і характеру первинних фармакологічних реакцій розрізняють міорелаксанти центральної дії і периферичної. Наприклад, деякі засоби розслабляють скелетні м'язи шляхом блокади н-холінергічних синапсів сітчастого утвору спинного мозку і тільки частково блокують центральні тонізуючі імпульси. Відносно слабка їх дія не забезпечує достатньої міорелаксації, тому препарати цієї групи використовують переважно в терапевтичній і неврологічній практиці, при спинномозковому і церебральному паралічах з підвищенням м'язового тону та при інших захворюваннях, які супроводжуються спастичним станом, дистонією і ригідністю м'язів. У таких випадках призначають похідні піперидину (мідокалм, або тольперизону гідрохлорид), ГАМК (баклофен або бензодіазепіну (сібазон, діазепам)).

Переважаюче теоретичне значення мають також речовини периферичної пресинаптичної дії, які розладнують механізми хімічного проведення імпульсів у нервово-м'язових закінченнях. Наприклад, новокаїн, ботулотоксин, а також надлишок Mg^{2+} або дефіцит Ca^{2+} пригнічують синтез ацетилхоліну, його вивільнення і надходження до синаптичної щілини, наслідком чого є зниження тону скелетних м'язів. Проте досить активних і практично значущих препаратів такого типу дії на фармацевтичному ринку немає.

Найбільшу цінність для анестезіології мають міорелаксанти термінальної, периферичної дії. *За механізмом їх поділяють на антидеполяризуючі (недеполяризуючі, конкурентноблокуючі) речовини, або пахікураре, і деполяризуючі, або лептокураре.*

Міорелаксанти не-, або антидеполяризуючої дії (пахікураре). Через конформаційну відповідність н-холінорецепторам нервово-м'язових синапсів, пахікураре конкурують з ацетилхоліном та іонами калію за зв'язок з рецепторним білком. Однак, позбавлені внутрішньої активності, тобто здатності збуджувати рецептор, вони блокують (екранують) його, стабілізують нервово-м'язові закінчення, перешкоджають їх деполяризації, виникненню потенціалу дії і скороченню м'язових волокон. Ефект пахікураре можна припинити препаратами калію або антихолін-естеразними засобами, які сприяють накопиченню медіаторного ацетилхоліну, витісненню ним пахікураре із зв'язку з н-холінорецепторами і відновленню фізіологічної функції нервово-м'язових закінчень. Міорелаксанти в адекватних дозах викликають філогенетично детерміновану послідовність розслаблення м'язів. Спочатку знижується тонус мимічних, ковтальних, м'язів шиї, потім розслаблюються м'язи тулуба, нижніх і верхніх кінцівок. В останню чергу виникає параліч дихальних м'язів грудної клітки і діафрагми. На цьому етапі, у стадії апное, виникається фізіологічний акт дихання, і без штучної вентиляції легень може настати смерть внаслідок механічної асфіксії. Сильнодіючі міорелаксанти (пахікураре) може застосовувати тільки фахівець (анестезіолог, хірург), підготовлений для кваліфікованого проведення інтубації трахеї і штучної вентиляції легень.

Основним представником міорелаксантів недеполяризуючої дії є **тубокурарин**, виділений із стрілової отрути кураре. Як активний компонент стандартизованого, неогаленового препарату «**Інтокострин**» він був уперше використаний для розслаблення скелетних м'язів під час наркозу циклопропаном у 1942 р. **Тубокурарин-хлорид** погано абсорбується у травному каналі, не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і плаценту. Введений внутрішньовенно, діє швидко, впродовж кількох хвилин, а тривалість міорелаксації досягає 20—40 хв. Значна частина препарату біотрансформується у м'язах, 20—40 % його виводиться з сечею у

незмінений формі. У кінці першої доби у крові виявляють лише сліди препарату. Тубокурарин-хлорид застосовується як міорелаксant під час хірургічних втручань на черевній порожнині, грудній клітці, кінцівках, а також як допоміжний засіб проти-судомної терапії при психічних захворюваннях і для зняття м'язового напруження у хворих на правець, при отруєнні стрихніном. Засоби для інгалаційного наркозу (ефір діетиловий, пентран), антибіотики-аміноглікозиди, амфотерицин В, поліміксин В, лінкоміцин, а також хінідин, аймалін, кислота етакринова, фуросемід, сибазон — підвищують нервово-м'язову блокаду, викликану тубокураринхлоридом.

Тубокурарин-хлорид зменшує чутливість міокарда до пресорних катехоламінів, вміст яких у крові значно коливається в умовах інгалаційного наркозу циклопропаном.

Протипоказання: тяжка міастенія, функціональна недостатність нирок, печінки, дихальної системи; обережно призначають немовлятам і дітям молодшого віку. Тубокурарин-хлорид у високих дозах зарахунок блокади н-холінергетичних автономних вузлів може викликати артеріальну гіпотензію, а вивільнений під його впливом гістамін може спричинити бронхо-спазм. При випадковій ін'єкції в артерію викликає некроз тканин. Його можна застосовувати разом з препаратами барбітурової кислоти.

Декураризація проводиться за допомогою антихолінестеразних засобів, наприклад **прозерину**. Його вводять, як правило, внутрішньовенно (2 — 3 мг) після попередньої ін'єкції атропіну сульфату для усунення мускаринових ефектів прозерину. Не слід одночасно вводити повні дози атропіну сульфату і прозерину, оскільки атропін, перед тим як виявити холіноблокуючу дію, викликає короточасне збудження центрів блукаючого нерва. Цей ефект може сумуватися з холіноміметичним ефектом прозерину, внаслідок чого виникає надмірна брадикардія. Враховуючи це, атропіну сульфат вводять за кілька хвилин перед ін'єкцією прозерину. Декураризація досягається також внутрішньовенним введенням 5 — 10 мл 5 — 10 % розчину кальцію хлориду або глюконату та ін'єкцією ефедрину гідрохлориду. У випадках передозування пахікураре і неповної декура-ризації прозерином можлива рекураризація — рецидив міорелаксації навіть через годину після відновлення дихання. У таких випадках проводять повторну термінову інтенсивну декураризацію.

Ардуан (піпекуронію бромід) застосовують так само, як тубокурарин та інші міорелаксанти недеполяризуючої дії: внутрішньовенно у дозах 0,02 — 0,08 мг/кг маси тіла. Повна міорелаксація настає, залежно від дози, через 2 — 3 хв і триває 25 — 90 хв. Підтримувальні дози — 0,02-0,03 мг/кг. Не має негативного впливу на серцево-судинну систему. $T_{1/2}$ 44 хв. Виводиться з організму нирками. Ефект ардуану швидко знімається прозерином.

Подібну до ардуану дію мають **панкуроній (павулон), векуроній (норкурон), атракурій (тракріум)** та ін.

Меліктин — третинна основа, алкалоїд дельфінію із родини жовтцевих (Ra-papculaceae). Абсорбується у травному каналі й подібно до тубокурарину блокує нервово-м'язову провідність. Його антагоністами є антихолінестеразні засоби.

Міорелаксанти деполаризуючої дії (лептокураре) імітують ефекти ацетилхоліну в зоні нервово-м'язових закінчень. Деполаризуючи постсинаптичні мембрани нервово-м'язових синапсів, вони сприяють виникненню потенціалу дії з наступною частковою фібриляцією м'язових волокон. Проте на відміну від дуже короткотривалої ацетилхолінової деполаризації деполаризація, викликана лептокураре, має затяжний характер і нагадує ефект надлишку медіатора. Під впливом лептокураре затримується відновлення різниці потенціалів з обох боків постсинаптичних мембран нервово-м'язових закінчень. Їхні н-холінергетичні рецептори набувають рефрактерності й не реагують скороченням на нервові імпульси і кванти ацетилхоліну. Безпосередньою причиною тривалої деполаризації постсинаптичних мембран є зумовлена лептокураре блокада ацетилхолінестерази і значне накопичення ацетилхоліну. Певне значення має також пригнічення лептокураре розпаду макроергічних фосфатних сполук і розлад енергетичних процесів, які забезпечують біохімічні механізми скорочення міофібрил.

Лептокураре гідролізуються холінестеразами, їхня дія відносно короткотривала. Антихолінестеразні засоби, що сприяють накопиченню ендogenous ацетилхоліну, потенціюють дію лептокураре. Нервово-м'язову блокаду деполаризуючого типу можна знизити ефедрин, тіаміном або кокарбоксілазою, які впливають на енергетичний баланс н-холінергічних синапсів, прискорюють реполаризацію постсинаптичних мембран і відновлюють їхню чутливість до тонізуючих нервових імпульсів.

Із міорелаксантів деполаризуючої дії найбільш відомий **дитилін (лістенон, суксаметонію хлорид)** — хлорид, бромід або йодид дихолінового ефіру бурштинової кислоти. У травному каналі абсорбується повільно і частково. Не проникає крізь плаценту. В організмі підлягає ферментному (псевдохолінестеразою) і лужному гідролізу. Виділяється з сечею у формі активних і неактивних метаболітів, близько 10 % — у незміненому вигляді. $T_{1/2}$ — 2 — 4 хв.

Відносно мала стійкість дитиліну забезпечує добре контрольовану і легко керовану міорелаксацію. У випадках тяжкої недостатності печінки або генетичного дефіциту псевдохолінестерази $T_{1/2}$ дитиліну може зрости до кількох годин. Після внутрішньовенного введення дитиліну в дозі 1 — 1,5 мг/кг повна міорелаксація, якій передують короточасна фібриляція м'язів язика, лиця, шиї, кінцівок виникає впродовж 40 — 60 с, а повне відновлення тонуусу і функції м'язів настає через 5 — 10 хв; міорелаксація виникає через 2 — 3 хв і триває 10 — 30 хв.

Дитилін застосовується при короточасних діагностичних і хірургічних процедурах (ендоскопія, інтубація трахеї перед наркозом, репозиція кісток при переломах, вивихах, кесарів розтин, стоматологічні операції), а також при протисудомній терапії у психіатричній практиці. Антихолінестеразні засоби, новокаїн, новокаїнамід, хінідин, антибіотики-аміноглікозиди, амфотерицин В, тіоТЕФ потенціюють дію дитиліну. Його не

застосовують при міастенії, зниженні активності псевдохолінестерази (захворювання печінки, анемія).

Протипоказаннями є також набряк легень, шок.

Побічна дія: зниження активності сироваткової псевдохолінестерази, брадикардія (особливо у дітей і підлітків) або тахікардія, аритмія, підвищення внутрішньоочного тиску, алергічні реакції. Іноді через 10—12 год після введення дитиліну може виникнути біль у м'язах. Ускладненням застосування дитиліну може бути подвійна блокада, коли міорелаксація деполяризуючого типу змінюється розслабленням м'язів конкурентного типу. Вона виникає після повторного введення малих доз дитиліну. У таких випадках декура-ризацію проводять прозерином.

1.2.2. Засоби, що впливають на адренергічну іннервацію.

Адренергічна іннервація ефекторних органів здійснюється післявузовими симпатичними волокнами, хімічним посередником (медіатором) імпульсів яких є норадреналін. Неврони симпатичних вузлів можуть бути довго- або короткоаксонними. Закінчення аксонів обох типів мають численні розширення, що утворюють синапси з клітинами іннервованих органів.

В адренергічному синапсі розрізняють пресинаптичну (рецептор) і постсинаптичну (іннервована клітина: нервова, м'язова, секреторна, інкреторна) частини, розділені синаптичною щілиною, яка є частиною міжклітинного простору. У різних адренергічних синапсах ширина щілини коливається від 10 до 400 нм. У пресинаптичній частині завершується утворення медіатора — норадреналіну. Розрізняють чотири стадії його синтезу за участю чотирьох ферментів. Стадії, які завершуються утворенням дофаміну, проходять в аксоплазмі адренергічних невронів. Синтезований дофамін активно транспортується до пресинаптичних пухирців, де дофаміноксидаза перетворює його на норадреналін, який накопичується в пухирцях у вигляді комплексів із специфічним білком хромограніном і з АТФ. Місткість внутрішньопухирцевого депо норадреналіну обмежена, і, коли пухирці заповнені медіатором, він частково дифундує в синаптоплазму, утворюючи позапухирцеве депо. У ньому норадреналін перебуває також у комплексі з білками, проте цей зв'язок менш стійкий. При надмірному синтезі медіатора і насиченні всіх місць його накопичення зайвий норадреналін руйнується моноамінооксидазою (МАО) — ферментом, який каталізує процес оксидного дезамінування норадреналіну.

Коли нервові імпульси досягають нервових закінчень адренергічних аксонів, за наявності Ca^{2+} медіатор, накопичений у пухирцях, шляхом екзоцитозу вивільнюється. З кожним імпульсом у синаптичну щілину вивільнюється вміст кількох або навіть кількох десятків пухирців. Ця кількість значною мірою залежить від того, як швидко концентрація норадреналіну в синаптичній щілині досягає граничного значення, за якого він може активізувати пресинаптичні адренорецептори в нервових закінченнях адренергічних аксонів, що за механізмом від'ємного зворотного зв'язку припиняє вивільнення норадреналіну.

Накопичений позапухирцевому депо норадреналін може стати джерелом поповнення медіатора в нових пресинаптичних пухирцях, які утворюються замість використаних. Швидкість синтезу і кількість накопиченого в нервових закінченнях норадреналіну забезпечує передачу нервових імпульсів без виснаження запасів медіатора протягом кількох годин. Це зумовлюється не лише інтенсивним синтезом, а й процесом зворотного захоплення (повертання) медіатора з синаптичної щілини до пресинаптичної частини. Суть процесу полягає в тому, що майже 80 % звільненого норадреналіну переноситься із синаптичної щілини за допомогою транслокази норадреналіну, що міститься у пресинаптичній мембрані, всередину пресинаптичної частини нервового закінчення, поповнюючи позапухирцеві запаси медіатора, який згодом редується у пухирцях. Транслоказа пресинаптичних мембран адренергічних нервових закінчень не є специфічним переносником. Майже так само добре, як норадреналін, вона переносить усередину нервових закінчень адреналін (гормон надниркових залоз) і значно гірше інші речовини, структурно подібні до медіатора, наприклад, тирамін, ефедрин.

Вивільнений нервовим імпульсом норадреналін, дифундуючи в рідині синаптичної щілини, досягає поверхні постсинаптичної мембрани, де певна його кількість біотрансформується катехол-О-метилтрансферазою (КОМТ), тоді як більша частина молекул медіатора взаємодіє з α -або(β)-адренорецепторами, активуючи їх. Активовані адренорецептори здатні утворювати комплекси з деякими іншими мембранними білками: ГТФ-залежними G-білками та аденілатциклазою (АЦ) або з фосфоліпазою C (ФЛС). Утворення потрійного комплексу $\text{AP} \cdot \text{G} \cdot \text{АЦ}$ супроводжується або підвищенням активності АЦ (якщо до комплексу входить Gs-білок) і зростанням внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), або (за наявності в потрійному комплексі Gq-білка) зниженням активності АЦ і зменшенням внутрішньоклітинного вмісту цАМФ. Останній виконує функції вторинного посередника (месенджера), який вмикає численні метаболічні, синтетичні і йонні процеси в клітині.

Утворення комплексу $\text{AP} \cdot \text{Gq} \cdot \text{ФЛС}$ викликає посилення метаболізму фосфо-інозитидів клітинної мембрани, що супроводжується внутрішньоклітинним утворенням інозитол-1,4,5-трифосфату (ІТФ) і діацилгліцерину (ДАГ). Як вторинний посередник ІТФ здатний вивільняти Ca^{2+} із ендоплазматичної сітки клітин. Йони кальцію, вивільнені у м'язових або секреторних клітинах, викликають відповідно скорочення або секрецію.

Білкові молекули адренорецепторів постсинаптичних мембран клітин різних ефекторних органів, які мають адренергічну іннервацію, відрізняються за будовою, молекулярною масою і здатністю утворювати потрійні комплекси з різними G-білками і ферментами (АЦ або ФЛС). У зв'язку з цим адренорецептори поділяють на кілька різновидів. Клітини різних виконавчих органів з адренергічною іннервацією можуть мати обидва типи рецепторів або один.

Рецепція та інші процеси, що здійснюються в синапсі — синтез, депонування, імпульсне вивільнення,

зворотне захоплення і ферментне інактивування норадреналіну — піддаються медикаментозній регуляції. Це дає змогу підвищувати або знижувати функціональну активність адренергічних синапсів. Відповідно лікарські засоби, які впливають на адренергічну іннервацію органів, поділяють на адреноміметичні (адренопозитивні) й адреноблокуючі (адренонегативні).

1.2.2.1. Адреноміметичні засоби.

До адреноміметичних (адренопозитивних) належать речовини, що здатні безпосередньо збуджувати адренорецептори різних типів і викликати реакції ефекторних клітин, тканин та органів, властиві для їх активування медіатором норадреналіном (адреноміметичні засоби прямої дії). До цієї групи належать також речовини, які реалізують властиві їм ефекти опосередковано, через норадреналін, впливаючи на його синтез, вивільнення з депо, зворотне захоплення або інактивацію. Вони посилюють вплив адренергічної іннервації на виконавчі органи. Це адреноміметичні засоби непрямої дії.

1.2.2.1.1. Адреноміметичні засоби прямої дії.

До адреноміметиків прямої дії належать катехоламіни та їх найближчі структурні аналоги. Пряма адреноміметична дія властива також деяким похідним аралкілімідазоліну: **клофеліну, галазоліну, нафтизину**.

Здатні прямо активувати адренорецептори ефекторних клітин, тобто діючи на субсинаптичному рівні, подібно до медіатора норадреналіну, ці засоби імітують вплив симпатичних (адренергічних) нервів на виконавчі органи, викликаючи властиві їм ефекти незалежно від того, чи адренергічні нерви функціонують, чи функція їх пригнічена.

Залежно від особливостей хімічної будови, отже, від ступеня конформаційної відповідності, адреноміметики прямої дії активують виключно (переважно) α - чи β -адренорецептори, або обидва їх типи. Оскільки в клітинах певних органів можуть бути виключно (переважати) α -адренорецептори, а в клітинах інших органів β ", різні адреноміметики викликають нерівнозначні ефекти і, відповідно, застосовуються за різними показаннями. Враховуючи це, адреноміметичні засоби прямої дії поділяють на α -, β - і α - β -адреноміметики.

α -Адреноміметики. До α -адреноміметиків належать **норадреналін** ($\alpha_1 = \alpha_2 \gg \beta_1 > \beta_2$), **мезатон** ($\alpha_1 > \alpha_2 \gg \beta$), **нафтизин** ($\alpha_2 > \alpha_1$), **ксилومتазолін**. Ці препарати зовсім не абсорбуються або погано абсорбуються у травному каналі, оскільки інактивуються у стінки кишківника. При підшкірному і внутрішньом'язовому введенні абсорбція норадреналіну та мезатону утруднена через місцеве звуження судин, тому норадреналін завжди, а мезатон переважно вводять внутрішньовенно. Після одномоментного внутрішньовенного введення ефект норадреналіну настає негайно, проте триває не більше 5 хв у зв'язку з тим, що він швидко поглинається нервовими закінченнями адренергічних аксонів, інактивується КОМТ і виводиться із організму з сечею у вигляді метаболітів. Для продовження дії норадреналіну його застосовують внутрішньовенно крапельно у вигляді екстемпорально приготовленого розведення (з розрахунку 1 мл 0,2 % ампульного розчину на 125 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози). Мезатон і нафтизин не піддаються зворотному захопленню нервовими закінченнями та інактивації КОМТ, але швидко руйнуються в печінці. Тривалість їх дії 1,5-2 год.

Активуючи α -адренорецептори гладких м'язів стінки судин, α -адреноміметики викликають скорочення і звуження артеріол і венул переважно шкіри і внутрішніх органів черевної порожнини (брюшних судин). Звуження артеріол супроводжується підвищенням загального периферичного опору (ЗПО); кров із артеріол і венул переходить у великі магістральні судини, і системний артеріальний тиск (САТ) зростає. Така централізація кровообігу може бути корисною у випадках колапсу, коли через зниження САТ погіршується кровопостачання життєво важливих органів: мозку, серця, нирок. Підвищуючи САТ, знижений під час колапсу (до 80-70 мм рт. ст.), норадреналін і мезатон нормалізують кровопостачання мозку і серця. Артеріоли нирок цими адреноміметиками звужуються.

Збуджуючи α - і β -адренорецептори міокардіоцитів шлуночків серця, норадреналін і мезатон збільшують силу його скорочень. Зростання частоти скорочень серця (внаслідок активування β -рецепторів пазухово-перисердцевого вузла) можна спостерігати на ізольованому серці, проте введення норадреналіну або мезатону в організм супроводжується зниженням частоти пульсу. Брадикардія зумовлена зростанням САТ, наслідком чого є подразнення барорецепторів дуги аорти і рефлекторне збудження центрів блукаючих нервів (аортокардіальний рефлекс).

У зв'язку зі скороченням м'яза — розширювача зіниці, норадреналін (при системному введенні) і мезатон (як при системному введенні, так і після інстиляції його розчину в кон'юнктивальну щілину ока) викликають розширення зіниці (тонічний мідріаз). Вони знижують секреторну активність усіх екзокринних залоз, розслаблюють гладкі м'язи травного каналу і сечового міхура, але збільшують скоротливу здатність матки, викликають скорочення сфінктерів травного каналу і сечового міхура, а також гладких м'язів капсули і трабекул селезінки. Депоновані в селезінці клітини крові виходять при цьому в кров.

Показання. α -Адреноміметики (**норадреналін, гідротартрат, мезатон**) застосовують при гострій судинній недостатності (колапсі) ортостатичної, інфекційної або токсичної природи для призупинення гострої недостатності кровообігу. При інших видах шоку (геморагічному, травматичному) їх застосування протипоказане через погіршення мікроциркуляції в органах і тканинах.

Мезатон можна використовувати для профілактики колапсу, пов'язаного з внутрішньовенним вливанням розчину новокаїнамідів. Нафтизин застосовують місцево під час кровотечі з носа, при риніті.

β -Адреноміметики. До цієї групи належать **ізадрин** ($\beta_1 = \beta_2 \gg \alpha$), **орципреналін** ($\beta_2 > \beta_1$) і **фенотерол** ($\beta_2 \gg$

β_1). З огляду на відсутність спорідненості з α -адренорецепторами та вираженого впливу на них ці препарати не викликають властивих норадреналіну α -адреноміметичних ефектів. Вони не підвищують артеріального тиску, не викликають мідріазу, скорочення гладком'язових структур селезінки, міометрія.

Активуючи β_1 -адренорецептори передсердь і шлуночків серця, р-адреноміметики збільшують частоту і силу його скорочень, стимулюють передсердно-шлуночкову провідність. Позитивні хроно- та інотропний ефекти β -адреноміметиків супроводжуються зростанням хвилинного об'єму крові (ХОК) (серцевого викиду). Таке зростання роботи серця потребує збільшеного забезпечення міокарда киснем: підвищується потреба в ньому.

Кисень використовується серцевим м'язом для посиленого окиснення метаболічних субстратів, які утворюються в ньому внаслідок посиленого глікогенолізу, гліколізу і ліполізу. Активування цих процесів β -адреноміметиками є наслідком збудження β_1 -адренорецепторів серця, підвищення внутрішньоклітинного вмісту цАМФ і активування залежних від цАМФ протейніназ, що спричинює збільшення активності фосфорилази і ліпаз, які каталізують, відповідно, процеси глікогенолізу і катаболізм жирів. Енергія, яка утворюється додатково, витрачається на забезпечення посилених скорочень міокарда. Позитивному інотропному ефектові β -адреноміметиків сприяє також зростання концентрації цАМФ у міокардіоцитах, оскільки полегшує функціонування потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів у мембранах, збільшує надходження Ca^{2+} у міокардіоцити і полегшує актоміозинову взаємодію.

Описаний кардіостимулюючий вплив β -адреноміметиків використовують іноді у випадках гострої недостатності серця, що виникає при шоківих станах. Проте у випадках кардіогенного шоку, в основі якого лежить ішемія міокарда, здатність β_1 -адреноміметиків збільшувати потребу серця в кисні поглиблює ішемію і є вкрай небажаною.

Хоча ізадрин та інші β -адреноміметики збільшують ХОК (β_1 -ефект), САТ після їх застосування не підвищується, оскільки препарати цієї групи одночасно розширюють судини скелетних м'язів (β_2 -ефект). Ця обставина, а також здатність пригнічувати дегрануляцію базофільних гранулоцитів і мастоцитів, що перешкоджає звільненню депонованих в них гістаміну і повільно діючої субстанції алергії, робить ці речовини придатними для лікування хворих на бронхіальну астму та з іншими бронхоспастичними станами.

Орципреналін, фенотерол, салбутамол і тербуталін як β -адреноміметики з переважним впливом на β_2 -адренорецептори, слабо прискорюють серцеві скорочення і найбільше розширюють бронхи.

Орципреналін і фенотерол ефективніше від ізадрину пригнічують ритмічні скорочення матки під час вагітності, внаслідок активування β_2 -адренорецепторів міометрія і зменшують тонус м'язів шийки матки (токолітичний ефект). При прийманні всередину названі препарати легко інактивуються МАО печінки. При інгаляційному чи парентеральному введенні швидко абсорбуються, і їх ефекти виникають протягом 3-10 хв. Вони не підлягають захопленню адренергічними аксонами, проте ізадрин достатньо швидко інактивується КОМТ, у зв'язку з чим тривалість його дії не перевищує 40 хв. Орципреналін діє 4-5, а фенотерол — близько 6-8 год.

Показання. β -Адреноміметики застосовують передусім як бронхорозширювальні та антиалергічні засоби, для лікування хворих на бронхіальну астму і припинення її нападів, хронічний астматичний бронхіт, а також як токолітичні засоби (насамперед фенотерол або партусистен) у випадках загрози пізнього викидня і передчасних пологів. Ізадрин і орци-преналін застосовують у випадках передсердно-шлуночкової блокади і для запобігання нападам Морганї — Адамса — Стокса.

Адреналін є природним гормоном, який утворюється метилюванням норадреналіну і депонується у хромафінних клітинах надниркових залоз. Він діє на α - і β -адренорецептори, виявляючи більшу спорідненість з α_2 -, β_2 - і β_3 -адренорецепторами, порівняно з α_1 - і β_1 -адренорецепторами.

Фармакокінетика адреналіну схожа з фармакокінетикою норадреналіну. Його кардіовазотропна дія при підшкірному введенні у дозі 1 мг (дорослому) триває близько 15 хв. Метаболічні ефекти адреналіну тривають близько 30 хв і більше.

Фармакодинаміка. Активуючи α -адренорецептори, адреналін викликає властиві катехоламінам α -адреноміметичні ефекти: звуження артеріол і венул, підвищення системного артеріального і центрального венозного тиску, розширення зіниць, зниження внутрішньоочного тиску, скорочення гладкої мускулатури капсули і трабекул селезінки і матки. Адреналін пригнічує перистальтику кишків і розслаблює мускулатуру стінки шлунка, збільшуючи проникність для K^+ мембран гладких м'язів цих органів (α_2 -ефект), але підвищує тонус м'язів-стискачів: воротаря, загальної жовчної протоки (Одді), клубово-сліпокишкової заслони і чоловічого сечівника (сц-ефекти).

Системний артеріальний тиск адреналін збільшує внаслідок зростання не лише ЗПО судин, а й хвилинного об'єму крові. Це зумовлено активуванням р-адренорецепторів серця з наступним збільшенням частоти і сили його скорочень, пришвидшенням серцевої провідності і підвищенням збудливості міокарда. У зв'язку із зростанням збудливості та автоматизму серця адреналін може провокувати або викликати тахіаритмію. Він ефективно розширює бронхи (β_2 -ефект), помітно впливає на метаболізм вуглеводів і жирів, активує α_1 - і β_1 -адренорецептори гепатоцитів, посилюючи таким чином гідроліз глікогену з наступним утворенням гексозофосфату і біотрансформацією його на глюкозу, яка надходить у кров і спричинює гіперглікемію.

Адреналін гальмує інкрецію інсуліну Р-ендокриноцитами (інсуліноцитами) панкреатичних острівців (α_2 -ефект), що також сприяє гіперглікемії. Зумовлене адреналіном посилення глікогенолізу в скелетних м'язах супроводжується утворенням молочної кислоти і лактацидемією (β_2 -ефект). У серці через β -адренорецептори, а в клітинах жирової тканини активуванням β_3 -адренорецепторів адреналін стимулює лі-поліз, внаслідок чого в крові зростає вміст вільних жирних кислот.

Показання. Адреналін застосовують для зняття бронхоспазму, при алергічних реакціях негайного типу, зокрема в комплексному лікуванні хворих з анафілактичним шоком, при інсуліновій гіпоглікемії, а також як місцевий гемостатик. Адреналін додають до розчинів місцевоанестезуючих засобів для подовження тривалості інфільтраційної анестезії.

1.2.2.1.2. Адреноміметичні засоби непрямої дії.

До адреноміметичних засобів непрямої дії належать **ефедрин, тирамін.**

Для посилення впливу адренергічної іннервації на внутрішні органи застосовують симпатоміметичний амін **ефедрину гідрохлорид** — фенілалкіламін такої структури (1-1 -феніл-2-метиламінопропанолу-1 -гідрохлорид).

Фармакокінетика. Ефедрин швидко і повністю абсорбується у травному каналі, проте дія його настає повільно (порівняно з адреноміметиками прямої дії), навіть після внутрішньовенного введення препарату. Оскільки ефедрин не інактивується КОМТ і MAO, його адреноміметичні ефекти зберігаються протягом 4-6 год. Ефедрин виводиться з організму нирками, переважно (70 %) в незміненому вигляді. Тривалість $T_{1/2}$ в крові близько 4 год.

Фармакодинаміка. Позбавлений, на відміну від катехоламінів (адреналіну, норадреналіну, дофаміну), фенолових гідроксилів, ефедрин майже не реагує безпосередньо з адренорецепторами клітин виконавчих органів. Він діє переважно на пресинаптичному рівні. Ефедрин переноситься транслоказаю пресинаптичних мембран до нервових закінчень адренергічних аксонів і витискає норадреналін із позапухирцевих депо.

Звільнений ефедрином медіатор виходить, за градієнтом концентрації, за межі пухирців, проникає в синаптичні щілини і, взаємодіючи з адренорецепторами пост-синаптичних мембран, активує їх. Таким чином, ефедрин збуджує адренорецептори не прямо, а опосередковано, через медіатор — норадреналін, який під його впливом вивільняється із пресинаптичних пухирців. Ефедрин викликає ефекти, що виникають внаслідок стимуляції симпатичних нервів: скорочення м'яза — звужувача і розширювача зіниці і мідріаз, прискорення і збільшення сили скорочень серця, скорочення гладком'язових волокон капсули і трабекул селезінки, звуження артеріальних та венозних судин і зростання системного артеріального та центрального венозного тиску, розширення бронхів. На обмін вуглеводів і ліпідів ефедрин суттєво не впливає. Проникаючи крізь гематоенцефалічний бар'єр і полегшуючи функціонування катехоламіноергічних си-напсів мозку, ефедрин збуджує ЦНС і може викликати стан ейфорії. Проте психостимулюючий вплив властивий найбільшою мірою іншому адреноміметикові непрямої дії — фенаміну.

Показання. Ефедрин застосовують для профілактики колапсу під час спинномозкової анестезії, для лікування хворих з бронхоспастичними станами, зокрема хворих на бронхіальну астму, при алергічних реакціях негайного типу як антилібератор гістаміну, місцево при носових кровотечах і риніті. В останньому випадку ефедрин, звужуючи артеріоли слизової оболонки носа, зменшує наповнення кров'ю капілярів і утворення ексудату.

Побічна дія. Повторне і часте застосування ефедрину призводить до вичерпання запасів медіатора в адренергічних нейронах і ослаблення його ефектів. Феномен тахіфілаксії обмежує використання цього лікарського засобу. При систематичному застосуванні до ефедрину виникає психічна залежність.

Дофамін. Формально дофамін можна віднести до α , β -адреноміметиків, оскільки в достатніх концентраціях (дозах) він активує адренорецептори ($\beta_1 > \alpha_1$). Проте він здатний збуджувати дофамінові рецептори (DAR_1 і DAR_2) постсинаптичних мембран, переважно аксонів тих нервових клітин головного (смугасте тіло, гіпоталамус, дно ромбоподібної ямки) і спинного мозку, які утворюють синапси з нервовими закінченнями дофамінергічних аксонів мозку. Разом з тим, клітини окремих виконавчих органів також мають дофамінові рецептори. Тісно взаємозв'язані з активуванням аденілатциклази, DAR , містяться в мембранах гладком'язових клітин стінок брижових і ниркових судин, судин серця і мозку, в гладких м'язах сфінктерів травного каналу і в міокардіоцитах шлуночків серця.

Фармакокінетика. Дофамін не абсорбується з травного каналу, його застосовують тільки внутрішньовенно. Через швидке інактивування КОМТ і MAO печінки його дія є короткочасною. Подібно до інших катехоламінів, дофамін не проникає в мозок крізь гематоенцефалічний бар'єр і тому не впливає на ЦНС.

Фармакодинаміка. Зважаючи на високу спорідненість дофаміну з DAR , його внутрішньовенне крапельне введення зі швидкістю $2-5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ супроводжується насамперед активуванням цих рецепторів. У зв'язку з цим дофамін розширює судини нирок, кишківника, очеревици, серця, поліпшуючи кровообіг у них. Він підвищує також скоротливість міокарда, збільшує систолічний (ударний) і хвилинний об'єм крові (кардіотонічний ефект), не змінюючи проте ні частоти його скорочень, ні потреби міокарда в кисні.

Оскільки дофамін збільшує хвилинний об'єм крові (серцевий викид), одночасно знижуючи ЗПО судин (брижових, ниркових), він підвищує лише систолічний артеріальний тиск, не змінюючи при цьому післянавантаження на серце. Поєднання цих ефектів дає змогу використовувати дофамін при кардіогенному та інших видах (септичному, опіковому, травматичному) шоку, тому що прогресуючий їх перебіг значною мірою зумовлений розладом мікроциркуляції в системі брижових судин і затримкою в організмі Na^+ у зв'язку з погіршенням ниркового кровотоку, а гостра недостатність кровообігу безпосередньо загрожує життю.

У високих дозах ($5-15 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$) дофамін активує також β -адренорецептори серця і збільшує частоту його скорочень, а ще вищі його дози підвищують системний артеріальний тиск, активуючи α -адренорецептори судин.

1.2.2.2. Антиадренергічні засоби.

До групи антиадренергічних (адренонегативних) належать засоби, які пригнічують функцію адренергічних

невронів або тимчасово припиняють вплив симпатичних нервів на виконавчі органи. У зв'язку з тим, що адренонегативна дія може бути зумовлена впливом лікарських речовин на пре- або постсинаптичному рівні, їх поділяють, відповідно, на симпатолітичні та адреноблокуючі засоби.

1.2.2.2.1. Симпатолітичні засоби.

До симпатолітичних засобів належать **резерпін, октадин, орнід**.

Фармакокінетика. Долаючи гематоенцефалічний бар'єр, резерпін виявляє певні невротичні властивості: пригнічує ЦНС, викликаючи млявість, сонливість, депресивний стан. Октадин погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, а орнід зовсім не проникає. Протягом першої доби після введення більша частина введеного резерпіну біотрансформується в печінці й у вигляді метаболітів виводиться з організму нирками. Частина резерпіну, що залишилася в організмі, депонується у жировій тканині і в адренергічних аксонах.

Елімінація октадину здійснюється у три фази: початкову — швидко ($T_{1/2} = 3,5$ год); наступну — повільну ($T_{1/2} = 20$ год) і дуже повільну, тривалість якої становить 5-14 днів. Метаболіти октадину елімінуються з жовчю і сечею. Орнід при прийманні всередину не абсорбується і тому застосовується тільки парентерально.

Фармакодинаміка. Симпатолітичні засоби пригнічують функцію симпатичних нервів, припиняючи процес імпульсного вивільнення норадреналіну із закінчень адренергічних аксонів, конкретні механізми якого неоднакові у препаратів, що належать до різних класів хімічних сполук: до солей бензилалкіламонію (орнід), до похідних гуанідину (октадин) або до індовітичних алкалоїдів (резерпін).

Резерпін (3, 4, 5-триметоксибензоат метилрезерпату) гальмує систему перенесення моноамінів (норадреналіну, дофаміну) крізь мембрани синаптичних пухирців.

У зв'язку з неможливістю проникнення дофаміну усередину пухирців у них зменшується або припиняється синтез норадреналіну. Запаси медіатора у пухирцях не можуть поповнюватись ні з позапухирцевих депо, ні норадреналіном, котрий повертається до пресинаптичної частини аксона із синаптичної щілини. Протягом певного часу адренергічні нерви ще функціонують за рахунок наповнених медіатором пухирців, а нові синаптичні пухирці не накопичують медіатор. Функція адренергічних аксонів починає знижуватися через 8-18 год після введення резерпіну.

Октадин і орнід, сповільнюючи реполяризацію закінчень адренергічних аксонів, перешкоджають проникненню в нервові закінчення Ca^{2+} , необхідних для екзоцитозу і виходу медіатора в синаптичну щілину. Щодо октадину такий спосіб порушення імпульсного вивільнення медіатора є початковим, проте не єдиним.

Головний механізм полягає в тому, що октадин переноситься транслоказою пресинаптичної мембрани всередину аксона і, займаючи транспортну систему, погіршує зворотне захоплення (повернення) норадреналіну. Накопичуючись у нервових закінченнях, октадин вивільняє норадреналін з пухирцевих і позапухирцевих депо. Останній частково руйнується MAO в адренергічних нейронах, частково проникає в синаптичну щілину, чим зумовлена початкова адреноміметична фаза дії октадину. Через 2-3 год з вичерпанням запасу норадреналіну зменшується імпульсне вивільнення медіатора, а разом з тим і ефекти симпатичних нервів.

Зменшуючи симпатичні впливи, симпатолітики посилюють рухову і секреторну функції шлунка і кишок, що іноді супроводжується болем у животі, проносом. Викликають набряк слизової оболонки носа. У разі передозування можливий -ортостатичний колапс.

Показання. Резерпін і октадин використовують переважно як антигіпертензивні засоби, які забезпечують тривале і стійке зниження артеріального тиску. Звикання до них виникає повільно і зумовлене затримкою натрію і води в організмі. Резерпін застосовують також при серцевих аритміях, зокрема при тахісistolічних формах у хворих на гіпертиреоз.

1.2.2.2.2. Адреноблокуючі засоби.

Адреноблокуючі засоби блокують адренорецептори клітин виконавчих органів, які втрачають чутливість до медіатора норадреналіну та інших адреноміметиків і протягом певного часу не реагують на адренергічні імпульси.

На сьогодні відомі лікарські засоби, які блокують одночасно обидва типи адренорецепторів (**лабеталол**), проте більшість адреноблокаторів гальмує переважно або α -, або β -адренорецептори, у зв'язку з чим їх поділяють на α -Адреноблокатори. До цієї групи синаптотропних речовин належать деякі природні речовини, наприклад алкалоїд маткових ріжків **ерготамін**, його напівсинтетична (дигідрована) похідна сполука — **дигідроерготамін** і численні синтетичні засоби, із яких найбільше використовують **фентоламін** (2-[К-паратоліл-Й-(летеоаксифеніл)-амінометил]-імідазоліну гідрохлорид), **празозин**, **доксазозин**.

α -Адреноблокуюча дія властива також деяким препаратам, що належать до інших фармакологічних груп, наприклад **аміназину** і **дроперидолу**, що відомі як невротичні засоби з вираженою α -адреноблокуючою дією. α -Адреноблокуючі властивості має похідна бензодіоксану — **піроксан**.

Фармакокінетика. **Фентоламін і празозин** легко абсорбуються у травному каналі, проте швидко метаболізуються в печінці, утворюючи парні сполуки (кон'югати) — глюкуроніди, або ацетилюючись. Близько 90 % празозину виводиться з калом. Час його напівіснування — близько 3 год.

Фармакодинаміка. Не впливаючи на функцію адренергічних нервів, але блокуючи постсинаптичні α -адренорецептори гладких м'язів судинної стінки, α -адреноблокатори зменшують або цілком припиняють симпатичний судинозвужувальний вплив. Внаслідок зменшеного надходження судинозвужувальних імпульсів тонус гладких м'язів стінки артерій, артеріол, венул і вен знижується, внаслідок чого знижується ЗПО судин і системний артеріальний (переважно діастолічний), а також центральний венозний тиск. α -Адреноблокатори

зменшують вплив симпатичних нервів і адреналіну на матку, на гладку мускулатуру селезінки, м'яз — розширювач зиніці, але не змінюють їх впливу на клітини, які мають β -адренорецептори: міокардіоцити, гладкі м'язи трахеї, бронхів, гепатоцити.

Показання. **Празозин** застосовують для лікування хворих на гіпертензивну хворобу і при розладах периферичного кровопостачання (ендартерит, хвороба Рейно). Празозин є блокатором виключно α_1 -адренорецепторів і тому його судинорозширювальний ефект не зменшується у разі довгочасного повторного використання. Як антигіпертензивний засіб празозин призначають всередину в добових дозах 2-10 мг на 2-3 прийоми.

Доксазозин (кардура) за хімічною будовою близький до празозину, є вибірковим блокатором α_1 -адренорецепторів. Призначають хворим з артеріальною гіпертензією та аденомою передміхурової залози.

β -Адреноблокатори. Препарати цієї групи блокують переважно β_1 - (**атпенолол, гпалінолол, метопролол, ацебуталол, бісопролол**) чи β_2 - (**бутоксамін**) адренорецептори або обидва підтипи цих рецепторів (анаприлін — (+)-1-ізопропіламіно-3-(1-нафтоксид)-2-пропанолу гідрохлорид, **надолол, окспренолол** та ін.).

Фармакокінетика. **Анаприлін і надолол** абсорбуються у травному каналі відповідно на 90 і 30 %.

Максимальної концентрації у крові досягають через 3-4 год, причому значна їх частина (30-90 %) виявляється зв'язаною з білками. Анаприлін на 95 % метаболізується в печінці, тоді як більша частина (75 %) надололу виводиться нирками в незміненому стані. $T_{1/2}$ надололу 18-24 год, тобто у 2-3 рази перевищує $T_{1/2}$ анаприліну.

Фармакодинаміка. Конкурентно блокуючи β_1 -адренорецептори міокардіоцитів, **анаприлін і надолол** і, зокрема, β_1 -кардіоселективні адреноблокатори — **метопролол, атенолол, талінолол, ацебуталол** — усувають вплив симпатичних нервів і циркулюючого в крові адреналіну на серцевий м'яз. Зменшення симпатикоадреналових впливів призводить до зменшення частоти і зниження сили скорочень серця, до зменшення хвилинного об'єму крові (серцевого викиду) і, як наслідок — до зниження потреби серця в кисні.

Одночасно знижується збудливість і провідність міокарда. Зменшенню збудливості міокардіоцитів під впливом анаприліну і надололу сприяє властива їм місцевоанестезуюча дія.

Знижуючи потребу міокарда в кисні, β -адреноблокатори зменшують ступінь гіпоксії та ішемії його, виявляючи таким чином ефективність при ішемічній хворобі серця: стенокардії, інфаркті міокарда, незважаючи на те, що вінцеві судини β -адреноблокатори навіть дещо звужують. Вони знижують також кровообіг у судинах мозку, нирок, скелетних м'язів і підвищують тонус гладких м'язів бронхів.

Оскільки β -адреноблокатори внаслідок ослаблення симпатичних впливів на серце знижують силу і частоту його скорочень, вони зменшують хвилинний об'єм крові і в разі тривалого застосування знижують системний артеріальний тиск. При цьому ЗПО судин звичайно зростає. Антигіпертензивній дії β -адреноблокаторів сприяє зумовлена ними блокада адренорецепторів юктагломерулоцитів юктагломерулярного комплексу нефрону, внаслідок чого зменшується надходження у кров реніну й утворення ангіотензину II, потужного пресорного гуморального чинника.

Здатність β -адреноблокаторів зменшувати збудливість і автоматизм серцевого м'яза практично використовується при серцевих аритміях: синусовій і передсердній тахікардії, миготінні передсердь, шлуночковій екстрасистолії.

β -Адреноблокада гальмує фосфорилазну активність печінки, прискорюючи утилізацію глюкози. У хворих на цукровий діабет β -адреноблокатори посилюють і подовжують викликану інсуліном гіпоглікемію. Одночасно сповільнюється мобілізація глікогену в скелетних м'язах і жирних кислот із жирових депо.

Показання. β -Адреноблокатори застосовують для лікування хворих на ішемічну хворобу серця (стенокардія, інфаркт міокарда). В останньому випадку їх належить застосовувати обережно, враховуючи пригнічення β -адреноблокаторами скоротливої функції серця, яка при інфаркті міокарда вже знижена. Хороший терапевтичний ефект досягається застосуванням β -адреноблокаторів при тахіаритмії. Їх використовують також у комплексному лікуванні хворих на гіпертензивну хворобу.

Адреноміметичні засоби В ампулах по 1 мл 0,1 % розчину; у флаконах по 30 мл. Підшкірно; внутрішньом'язово, інколи внутрішньовенно по 0,3-1 мл 0,1 % розчину; при гострій зупинці серця — внутрішньосецево

В ампулах по 1 мл 0,2 % розчину Внутрішньовенно крапельно 1-2 мл 0,2 % розчину в 500 мл 5 % розчину глюкози (під контролем АТ)

Порошок; в ампулах по 1 мл 1 % розчину. При колапсі — внутрішньовенно повільно під контролем АТ 0,3-1 мл 1 % розчину в 40 мл 40 % розчину глюкози. За потреби дальшого призначення внутрішньовенно крапельно вводять 1-2 мл 1 % розчину в 250-500 мл 5 % розчину глюкози. Підшкірно та внутрішньом'язово — по 0,5-1 мл 1 % розчину; всередину 0,01-0,025 г 2-3 рази на добу. В офтальмології та отоларингології застосовують 0,25-1 % розчини, при глаукомі — 10 % розчин в очних краплях.

Порошок; таблетки по 0,025 г; по 0,01 г для дітей; таблетки по 0,01 г разом з димедролом по 0,01 г для дітей. Усередину по 0,025 г 2-4 рази на добу; підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно струминно повільно (0,5-1 мл 5 % розчину) і крапельно (2 мл 5 % розчину) в 500 мл 5 % розчину глюкози чи ізотонічного розчину натрію хлориду; місцево (2-5 % розчин) у вигляді крапель.

Таблетки по 0,005 г; у флаконах по 100 мл 1 % розчину; в ампулах по 1 мл 0,5 % розчину; в аерозолі по 25 г Аерозольні інгалятори по 10 мл (200 доз)

У флаконах по 10 мл 0,05 і 0,1 % розчину. По 1-2 крап, у носовий хід 2-4 рази на добу; при кровотечах тампони, змочені 0,05 % розчином; при кон'юнктивіті — 1-2 краплі 0,05 % розчину

У флаконах по 10 мл 0,05 і 0,1 % розчину По 1-3 краплі в кожному ніздрю 1-3 рази на день

Дозований препарат (аерозоль) у флаконах по 15 мл (300 доз). Для зняття гострого нападу бронхіальної астми дорослим і дітям шкільного віку призначають 1 дозу аерозолі. Якщо через 5 хв дихання не поліпшується, інгаляцію можна повторити. Наступне застосування препарату — тільки через 3 год. Для запобігання нападу призначають 1 дозу 3 рази на добу, дітям шкільного віку — 1 дозу 2 рази на добу.

Адреноблакуючі засоби.

Таблетки по 0,025 г.

Усередину по 0,05 г 3-4 рази на добу після їди; за потреби дозу збільшують до 0,1 г (дорослим) 3-5 разів на добу. Курс лікування — 3-4 тижні

Таблетки по 0,015 г; ампули по 1 мл 1 % розчину Усередину по 0,015-0,03 г 1-4 рази на добу; підшкірно, внутрішньом'язово по 1-2 мл 1 % розчину

Таблетки по 0,001 і 0,005 г. Усередину. У перші дні по 0,5 мг перед сном, надалі по 1 мг 3-4 рази на добу, поступово збільшуючи дозу, домагаючись гіпотензивного ефекту. Підтримувальну дозу підбирають індивідуально — від 3 до 20 мг/добу, частіше 6-15 мг/добу

Таблетки по 0,001, 0,002, 0,004 г. Усередину, починаючи з 0,001 г 1 раз на добу, поступово підвищуючи дозу до 4-8 мг на день

Таблетки по 0,01 і 0,04 г. Усередину за 15-30 хв до їди, по 10 мг 3 рази на добу з поступовим збільшенням дози до 20-40 мг 3-4 рази на добу (іноді до 200 мг на добу)

Таблетки по 0,05 г та 0,1 г. Усередину по 0,1 г на добу за один прийом. У тяжких випадках дозу збільшують

Таблетки по 0,05 і 0,1 г; в ампулах по 5 мл 1 % розчину. Усередину по 0,1-0,2 г 2-3 рази на день; внутрішньовенно з 0,005 до 0,01-0,015 г

Таблетки по 0,2 і 0,4 г Усередину для профілактики нападів стенокардії (400 мг/добу). При артеріальній гіпертензії в перший день призначають 0,4 г вранці та 0,8 г удень, наступного дня — по 0,4 г вранці й увечері.

1.3. Засоби, що впливають на функцію центральної нервової системи.

Основним механізмом дії засобів, які впливають переважно на функцію центральної нервової системи, є вплив на синаптичну передачу — як вибірково на окремі структури мозку, так і генералізовано. В останні роки суттєвого розвитку набули концепції рецепторної дії цих засобів і пошуку лігандів. Особливої уваги в механізмі їх дії сьогодні надають вивченню стану мембран, біоенергетики, пероксидації ліпідів і антиоксидантного захисту клітини, насиченню тканин мозку киснем тощо.

Засоби цієї групи можуть пригнічувати або стимулювати функцію центральної нервової системи.

Класифікація. *Залежно від характеру дії їх поділяють на такі підгрупи.*

1. Засоби для наркозу:

- а) засоби для інгаляційного наркозу;
- б) засоби для неінгаляційного наркозу.

2. Спирт етиловий.

3. Снодійні засоби.

4. Протисудомні засоби.

5. Протипаркінсонічні засоби.

6. Анальгетичні засоби:

- а) ненаркотичні анальгетики;
- б) наркотичні анальгетики.

7. Психотропні засоби:

а) психодислептики, психотоміметики, або галюциногени (мескалін, псилоцибін, гармін, препарати індійських конопель — марихуана, гашиш; похідні ЛСД — діетиламіду лізергінової кислоти);

б) невролептики (невроплітики, антипсихотичні засоби, або великі транквілізатори) — аміназин, левомепромазин, метеразин, френолон, трифтазин, хлорпротиксен, галоперидол, дроперидол, флуспірилен, пімозид, клозапін, сульпірид;

в) транквілізатори, (анксіолітики, атарактики, антифобіки, або малі транквілізатори) — хлорзепід, сибазон, феназепам, нозепам, лоразепам, мезапам, мепротан, ізопротан, амізил, мебікар, тріоксазин, оксидин, грандаксин, гіндарин;

г) седативні засоби (натрію і калію бромід, бромкамфора, кореневище з коренями валеріани, трава собачої кропиви (пустирник), валокормід, валоседан, корвалол, настій півонії, магнію сульфат);

д) антидепресанти (імізин, амітриптилін, азафен, піразидол, тразодан, цетедрин, літію карбонат, літію оксидутират, літоніт, микаліт);

е) психостимулюючі засоби: психомоторні стимулятори (кофеїн-бензоат натрію, фенамін, меридил, сиднокарб, сиднофен); ноотропні і ГАМК-ергічні засоби (пірацетам, аміналон, фенібут);

є) адаптогени (плоди лимоннику, корінь женьшеня, екстракт левзеї рідкий, екстракт родіоли рідкий, екстракт елеутерококу рідкий, пантокрин).

8. Аналептичні засоби (кордіамін, камфора, сульфокамфокаїн, етимізол, бемеград, цититон, лобелін).

1.3.1. Засоби, що пригнічують функцію центральної нервової системи.

1.3.1.1. Засоби для наркозу.

Засоби для наркозу — це лікарські речовини органічної та неорганічної природи, які при взаємодії з нервовими клітинами мозку викликають стан наркозу. **Наркоз** (грец. narke — присипляти, заціпеніти), або

загальна анестезія (грец. а, an — негативна частка; aisthesis — відчуття) — це оборотне, тимчасове гальмування функцій центральної нервової системи (ЦНС), яке виявляється відсутністю свідомості, втратою больової та інших видів чутливості, зниженням рефлекторної збудливості і розслабленням скелетних м'язів за збереження життєво важливих функцій — дихання і кровообігу.

Історія сучасного хірургічного наркозу починається з 16 жовтня 1846 р. У цей день за пропозицією Мортон (зубний лікар) і Джексона (хімік) відомий хірург професор Уоррен у присутності великої кількості студентів та лікарів Масачусетського головного госпіталю (США) провів хірургічну операцію видалення пухлини з використанням ефіру як засобу для наркозу.

Результати цієї успішної демонстрації після короткого періоду сумнівів і перешкод сприяли швидкому введенню загальної анестезії в хірургію.

Першу операцію під наркозом ефіром у Росії було проведено вже 7 лютого 1847 р. у Москві професором Ф. І. Іноземцевим. А 14 лютого в Петербурзі М. І. Пирогов цілком безболісно протягом 1-2 хв ампутував у жінки молочну залозу, уражену пухлиною. Майже одночасно ефір під час операцій застосували Т. Л. Ванцетті в Харкові (12 і 14 лютого 1847 р.) і В. А. Караваєв у Києві (18 лютого 1847 р.). Результати спостережень були обнадійливими настільки, що стали основою для створення медичної ради при Міністерстві внутрішніх справ для організації досліджень наркозу в Росії. М. І. Пирогов і О. М. Філомафітський (ректор Московського університету) спільно дослідили дію ефіру і відкритого в 1847 р. хлороформу на головний, спинний мозок і периферичні нерви.

З часу першого успішного використання ефіру і хлороформу наркозну дію було виявлено у сотень хімічних речовин, однак тільки деякі з них витримали випробування часом і знайшли застосування в анестезіології.

Класифікація. Засоби для наркозу належать до різних класів хімічних сполук (органічні й неорганічні, ациклічні, гетероциклічні, ароматичні, аліфатичні). Серед них є гази й рідини, тверді речовини. З точки зору практичного застосування засоби для наркозу поділяють на групи залежно від шляху їх введення в організм.

1. Засоби для інгаляційного наркозу.

а) рідкі леткі речовини (ефір для наркозу, фторотан, енфлуран, ізофлуран);

б) газоподібні речовини (діазоту оксид).

2. Засоби для неінгаляційного наркозу (тіопентал-натрій, гексенал, пропанідид, натрію оксибутират, кетамін, мідазолам, пропофол).

Феноменологія наркозу. Згідно з відомим висловлюванням С. П. Федорова, «кожен із нас, потрапляючи на операційний стіл, має повне право вимагати нічого не бачити, нічого не відчувати і нічого не знати про те, що з ним роблять». Усі засоби для наркозу, незважаючи на істотні відмінності за хімічною структурою, фізико-хімічними властивостями і незалежно від шляху їх введення викликають якісно новий, своєрідний стан організму, якому властивий комплекс обов'язкових клінічних ознак: відсутність свідомості (наркозний сон), анальгезія, гіпорексія, міорелаксація, післянаркозна амнезія. Проте стан наркозу, коли стає можливим проведення хірургічних втручань різного ступеня складності й тривалості, розвивається не відразу, а має кілька етапів. Така послідовність стадій наркозу справедлива лише як загальна схема. *Стан наркозу має чотири стадії, або фази: анальгезії, збудження, хірургічного наркозу, пробудження.*

I. Стадія анальгезії (приглушення). Зниження больової чутливості, сплутаність свідомості, порушення координації рухів; тонус скелетних м'язів, рефлекси, дотикова (тактильна) і температурна чутливість збережені.

II. Стадія збудження проявляється тільки при використанні повільно діючих засобів для наркозу і пояснюється зменшенням гальмівних процесів. При цьому спостерігається мовне збудження (хворий може говорити, навіть співати). Рухове збудження супроводжується значними коливаннями артеріального і венозного тиску, ритму дихання, розширенням зіниць, тахікардією.

Спостерігається саливація, іноді блювання. Можлива рефлекторна зупинка дихання, асистолія.

III. Стадія хірургічного наркозу. Втрата свідомості, больової, тактильної та інших видів чутливості, міорелаксація. Втрата реакції рогівки на дотик, кругового руху очей свідчать про досягнення тієї глибини наркозу, коли можна починати операцію.

У стадії хірургічного наркозу виділяють глибину наркозу чотирьох рівнів:

1. **Поверховий наркоз (III1)** — розпізнається за пригніченням ковтального рефлексу. Зіниці звужені, але реагують на світло, рогівковий рефлекс і рухи очей збережені. Дихання стає правильним і глибоким, розслаблення скелетної мускулатури ще не настає. Рефлекси подразнення очеревини, стискача (сфінктера) відхідника збережені. На електроенцефалограмі (ЕЕГ) — змішаний ритм.

2. **Легкий наркоз (III2)** — розпізнається за відсутністю рогівкового рефлексу і реакції зіниць на світло; центральне положення очей. Вегетативні функції організму стабілізуються. Зникають рефлекси з очеревини. Тонус м'язів частково зберігається. На ЕЕГ відмічаються повільні хвилі з частотою 1-3 Гц.

3. **Глибокий наркоз (III3)** — це рівень розширення зіниць і вираженого розслаблення скелетної мускулатури. Властиве ослаблення грудного і переважання діафрагмального дихання на фоні прискорення дихальних рухів. Пульс частішає, артеріальний тиск знижується. На цьому рівні витривалість організму різко знижується (15 хв життя на рівні III1 відповідає 2 год життя на рівні III2).

4. **Надглибокий наркоз (III4)** — рівень діафрагмального дихання. Об'єм вентиляції легень зменшується, артеріальний тиск знижується, зростає дихальна і циркуляторна гіпоксія тканин, насамперед — мозку і серця. З'являється ціаноз шкіри. На цьому рівні наркозу організм перебуває на межі між життям і смертю. На ЕЕГ з'являються зони «електричного мовчання». Цей рівень є критичним. Якщо не припинити наркоз, на цьому

рівні може настати атональна стадія, тобто стадія паралічу ЦНС із зупинкою дихання і смертю.

IV. Після припинення введення засобів для наркозу настає **стадія пробудження** — відновлення всіх функцій організму, але у зворотному порядку: з'являються рефлексі, відновлюється тонус м'язів, відновлюється дотикова і больова чутливість, повертається свідомість. Порушення вищої нервової діяльності можуть спостерігатись протягом 7-25 днів після наркозу.

Аналогічно французькому «Dire adieu, c'est mourir un peu» можна сказати: «Бути під наркозом — це як трішки померти». Яка ж природа наркозу, якими є механізми дії засобів для наркозу?

Фармакодинаміка. Суть біологічної дії засобів для наркозу слід розглядати з урахуванням різних структурно-функціональних рівнів організації живої матерії. Такому підходу у викладенні матеріалу значною мірою можуть сприяти гіпотези і теорії наркозу, які з'явилися в різний час і намагались пояснити механізм загальної анестезії простою фізичною або фізико-хімічною взаємодією засобів для наркозу і молекул або структур клітини (коагуляційна протеїнова, ліпоїдна, адсорбційна теорії, гіпотези суміжного потягу і водневих мікрокристалів, теорії порушення окисних процесів і термодинаміки руйнування мікротрубочок і лабілізації ліпідно-білкової взаємодії). Однак відносно вищих тварин і людини з'ясування природи наркозу має визначатись практичним його використанням — знати суть наркозу для того, щоб керувати цим станом.

Щоб викликати стан наркозу, потрібні дві умови: засіб для наркозу повинен:

- 1) потрапити у кров і
- 2) вступити в контакт з клітинами ЦНС.

Перша з цих умов досягається інгаляційним і неінгаляційним шляхом. Потрапляючи у кров, наркотична речовина частково зв'язується з ліпопротеїдами, клітинами крові. Залишок циркулює, розчиняючись у плазмі крові. Засоби для наркозу потрапляють переважно у тканини, багаті на ліпіди — у мозок і жирову тканину. Саме ліпідотропністю пояснюється здатність засобів для наркозу проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і вступати в контакт з нервовими клітинами. Сила наркотичної дії пропорційна їх ліпідорозчинності.

Місцем первинного фармакологічного ефекту наркотичних речовин є електро-збудлива клітинна мембрана. У мембрані молекули наркотичної речовини можуть проникати у фосфоліпідний подвійний шар, а також у гідрофобні зони мембрани (білків). Відомо, що при активації натрієвих каналів частина фосфоліпиду переходить із високооб'ємної рідкої фази в низькооб'ємну тверду. Наркотична речовина утруднює фазовий перехід, розріджуючи фосфоліпіди, і при досягненні певної її концентрації процес активації натрієвих каналів стає енергетично неможливим. Калієвий струм не змінюється. Однак активація натрієвої провідності перешкоджає генерації потенціалу дії. Крім того, взаємодія засобу для наркозу з гідрофобним шаром «вивільняє» молекули води, а також змінює конформацію і функціональну активність мембранних білків.

Зокрема, протеїніназа, каталізуючи зворотне фосфорування кальцієвих каналів, пригнічується, а кальцієві канали блокуються. Зменшується надходження кальцію усередину клітини. Відомо, що збільшення рівня клітинного кальцію у нервовому закінченні є сигналом до початку секреції медіаторів. Цим пояснюється здатність засобів для наркозу порушувати виділення медіаторів із пресинаптичних пухирців у синаптичну щілину, а отже пригнічувати синаптичну передачу.

Синапси є найчутливішими до дії засобів для наркозу порівняно з іншими частинами нейронів. На сьогодні мембранна, а точніше синаптична теорія механізму дії засобів для наркозу є найбільш науково обгрунтованою. Проте вона не до кінця з'ясовує всі питання механізму їх дії.

Засоби для наркозу в анестетичних концентраціях ослаблюють пресинаптичне виділення, зворотне захоплення і швидкість кругообігу ацетилхоліну (АХ), норадреналіну (НА), серотоніну (СТ), меншою мірою — дофаміну (ДА), гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) і опіоїдних пептидів (ОП). Поряд з цим зміна пресинаптичних механізмів зворотного захоплення і швидкості обміну медіаторів викликає збільшення рівня АХ, НА, СТ, ГАМК, зниження концентрації ДА і ОП у нервовій тканині. Однак ці показники не дозволяють ще думати про напрям функціонування міжнейронної передачі під час наркозу. Анестетичні речовини конкурентно блокують м- і н-холінорецептори, α_1 - і β -адренорецептори, рецептори ДА, N-метиласпартату і глютамату. При цьому збуджуються опіатні, α_2 -адренергічні, ГАМК- і бензодіазепінові рецептори.

Засоби для наркозу в цілому порушують адренергічну, посилюють ГАМК- і опіатну передачу нервових імпульсів. При цьому пригнічуються холіно-, дофаміно- і активізуються серотонінергічні медіаторні процеси. Засоби блокують рецептори збуджувальних медіаторних амінокислот (глютамат, аспартат) і активують — гальмуючих (гліцин, таурин).

Синаптичні утворення центральної нервової системи мають неоднакову чутливість до засобів для наркозу. Це може бути зумовлено багатьма причинами, зокрема поліморфізмом клітин нервової тканини, різноманітністю фосфоліпідів у мембранах, ступенем їх змін під впливом наркотичних засобів, різною чутливістю хімічних синапсів на різних рівнях головного і спинного мозку тощо.

Однією з найбільш аргументованих теорій наркозу, що пояснює механізми послідовної зміни його стадій (фаз) вибірковою чутливістю окремих утворень нервової системи до наркотичних речовин є еволюційна теорія (Г. О. Батрак, С. І. Хрустальов). Використання еволюційного методу для оцінки впливу засобів для наркозу на різні відділи ЦНС дало змогу постулювати положення, згідно з яким «під час наркозу понад усе пригнічуються більш давні малолардні утворення підкіркової ділянки і зберігається функція філогенетично молодших утворень, таких як кора великого мозку і дихальний центр, які забезпечують корелятивні функції і життя організму як цілого».

Первинне активне гальмування еволюційно більш давнього сітчастого утвору стовбура головного мозку викликає, з одного боку, зменшення аферентної стимуляції кори великого мозку, зниження її тону і

відображувальної функції, в результаті — втрату свідомості, з другого — деаферентація кори великого мозку розгалмовує структури підкіркової ділянки. В експерименті виявляється короточасне височастотне зрушення домінуючого ритму біоелектричної активності у мигдалику, морському конику, хвостатому ядрі.

Поширюючись на кіркові та інші структури мозку, високоамплітудна швидка активність формує телецефалічну, а інколи і генералізовану фазу судомного збудження. Клінічно вона виявляється при використанні засобів для наркозу, що діють повільно і мають подразнювальні властивості (наприклад, ефір для наркозу). У механізмах наступного розслаблення скелетної мускулатури лежить пригнічення вищих рухових центрів середнього мозку і мозочка, а також субординаційне гальмування сегментарних рефлексів у поєднанні з прямою дією засобів для наркозу на чутливі елементи спинного мозку.

Особливості фармакодинаміки і фармакокінетики окремих засобів для наркозу наводяться нижче. Вибір засобу потребує детального аналізу індивідуальних особливостей організму хворого.

1.3.1.1.1. Засоби для інгаляційного наркозу.

Викликати стан загальної анестезії можна вдиханням засобів для наркозу — летких рідин, які легко переходять у пароподібний стан, а також інгаляцією газоподібних речовин. Використання засобів для наркозу дає змогу створювати у вдихуваному повітрі потрібну регульовану концентрацію їх. Потрапляючи в альвеоли, анестетична речовина проникає у кров і одночасно виділяється через легені. Швидкість настання наркозу і виведення з нього залежить від розчинності анестетичної речовини в крові, а також від рівня апаратури. Чим менший коефіцієнт розподілу кров/газ, тим швидше настає стан наркозу (**діазоту оксид, ізофлуран, фторотан**), і навпаки (**метоксифлуран, ефір для наркозу**). Із крові анестетична речовина надходить у тканини відповідно до коефіцієнта кров/тканина.

Сьогодні ні один із використовуваних засобів для інгаляційного наркозу не є «ідеальним».

Вважають, що засоби для наркозу повинні мати приємний запах, не ушкоджувати клітинні структури, не порушувати гомеостаз, не викликати ускладнень, мати достатню розчинність у крові і тканинах, забезпечувати швидке введення в наркоз і пробудження, тобто викликати легко керований наркоз достатньої глибини і тривалості.

Ефір для наркозу (етиловий, чи діетиловий, ефір) — летка, із своєрідним специфічним запахом, пекуча на смак, легкозаймиста рідина з температурою кипіння 34-35 °С; 1 мл рідкого ефіру під час випаровування утворює 230 мл пари.

Фармакокінетика. Позитивною якістю ефіру для наркозу є велика широта терапевтичної (наркотичної) дії (від 0,4 до 2 г/л у крові), швидке виведення з організму за достатньої вентиляції легень і пов'язане з цим порівняно просте керування глибиною наркозу. В організмі розподіляється нерівномірно, більше — у тканинах мозку. Не піддається біотрансформації: 90 % виділяється в незміненому вигляді легенями, решта — через нирки, шкіру, травний канал. Подача об'ємної частки 2-3 % парів ефіру для наркозу в періоді підтримання викликає анальгезію, 3-4 % — поверховий наркоз, 5-6 % — виражений (глибокий) наркоз (ІІ2—ІІ3). При цьому для хірургічного наркозу потрібно мати вміст ефіру в крові 1100-1300 мг/л.

Фармакодинаміка. Під впливом ефіру для наркозу артеріальний тиск змінюється мало, частота скорочень серця зростає. У стадії глибокого наркозу пригнічувальна дія на міокард компенсується посиленням продукції адреналіну і норадреналіну, проте чутливість серця до катехоламінів не змінюється. Ефір не має різкого ушкоджувального впливу на паренхіматозні органи, сприяє розслабленню скелетних м'язів.

Побічна дія. Недоліком ефіру для наркозу є неприємне для хворого і тривале (15-20 хв) введення в наркоз з вираженим збудженням. Останнє зумовлено, по-перше, подразнювальною дією ефіру на рецептори верхніх дихальних шляхів, по-друге, безпосереднім впливом на рухові структури центральної нервової системи. Подразнювальна дія ефіру для наркозу на слизові оболонки може викликати блювання, а в післянаркозний період — сприяти виникненню бронхопневмонії. Пригнічує функцію нирок (протеїнурія). Може спостерігатися ацидоз, кетонемія. Вибухонебезпечний.

Фторотан (галотан — 1,1, 1-трифтор-2-хлор-2-бромтан) — легка прозора безбарвна рідина із специфічним запахом, солодка на смак. Температура кипіння 50 °С. Фторотан і суміш його парів з повітрям, киснем, діазоту оксидом, ефіром для наркозу (до 13 %) не займаються і не вибухають.

Фармакокінетика. Фторотан активніший за ефір для наркозу в 4 рази, за діазоту оксид — у 50 разів. Після вдихання об'ємної частки 2-3 % фторотану через 1-3 хв хворий втрачає свідомість, а через 3-5 хв настає глибокий наркоз.

Пробудження — через 5-15 хв. Після-наркозна депресія продовжується 30-60 хв. Близько 60-80 % фторотану виводиться через легені в незміненому вигляді протягом 24 год., 15 % затримується в організмі, насамперед у печінці, де відбувається його деклорування і дебрмування.

Фармакодинаміка. Фторотан не подразнює дихальних шляхів, гальмує секрецію бронхіальних залоз і розширює бронхи, пригнічує гортанний й ковтальний рефлекс, розслаблює жувальну мускулатуру, пригнічує саливацію. При поглибленні наркозу зменшується об'єм вдиху, що компенсується (у початковій стадії) прискоренням дихання.

Побічна дія. Фторотан пригнічує функцію серцево-судинної системи. Кардіодепресивна дія проявляється негативним впливом на міокард і зменшенням хвилинного об'єму крові (серцевого викиду). Внаслідок підвищення тонузу блукаючого нерва сповільнюються передсердно-шлуночкова провідність і пульсу. Знижується тонус симпатичного і підвищується тонус парасимпатичного відділу нервової системи. Депресія симпатичного судинорухового центру, зниження хвилинного об'єму крові, блокада автономних вузлів і зменшення периферичного судинного опору є причинами артеріальної гіпотензії — одного з тяжких

ускладнень наркозу фторотаном. Циркуляторна гіпоксія, яка виникає при цьому, посилюється гіпер-адреналінемією і підвищенням чутливості серця до катехоламінів. Поряд з цим відбувається пригнічення дихального центру і зменшення вентиляції легень, у результаті — поглиблення гіпоксії мозку. На фоні циркуляторної і гіпоксичної гіпоксії пряма дія фторотану на клітини кори великого мозку супроводжується зниженням їх енергообміну, що призводить до виснаження їх функціональної активності.

Фторотан метаболізується в печінці зі утворенням 3-фторхлоретану і дифторхлоретилену, з якими пов'язана його гепатотоксична дія. Частота фторотанового гепатиту становить 1:2500 — 1:10000, причому фторотанового гепатоцелюлярного некрозу — у 30-50 % хворих, що проявляється через 5-20 днів після наркозу. Серед найімовірніших механізмів гепатотоксичності фторотану слід назвати два. По-перше, ушкодження гепатоцитів виникає внаслідок ковалентного зв'язування реактивних проміжних продуктів біотрансформації фторотану з молекулами ліпопротеїдів і білками, що змінює їх третинну структуру і функціональну цілісність. По-друге, порушення кровотоку печінки внаслідок прямої ушкоджувальної дії препарату і особливо його метаболітів на ендотелій судин. Гепатотоксичну дію фторотану поглиблює гіпоксія.

Нефротоксичний ефект може виявлятися тимчасовою олігурією, що пов'язано із зменшенням кровотоку нирок. Фторотан сприяє розслабленню міометрія, легко проникає крізь плацентарний бар'єр. Може використовуватися в комплексі з ефіром для наркозу (**азеотропна суміш**), діазоту оксидом, наркотичними анальгетиками, щоб забезпечити умови для проведення операції.

До рідких галогенізованих летких засобів для наркозу, які за багатьма параметрами фармакодинаміки і фармакокінетики схожі з фторотаном, належать також **енфлуран (етран), метоксифлуран (пентран), ізофлуран**. Вони менш токсичні, особливо якщо виникає потреба повторного наркозу. Енфлуран не викликає брадикардії. Для метоксифлурану властива виразніша міорелаксація й анальгезія, що зберігається і після відновлення свідомості. Проте препарат і його метаболіти можуть спричинитися до тяжких уражень нирок. Ізофлуран менше, ніж інші галогідвмісні засоби, сенсibilізує міокард до катехоламінів.

Діазоту оксид (N₂O; закис азоту — застар.) — газ без кольору і запаху, солодкуватий на смак, не горить, але підтримує горіння.

Фармакокінетика. В організмі не змінюється, ніяких сполук з гемоглобіном не утворює, не розкладається, швидко (через 2-5 хв після надходження) в незміненому вигляді виділяється через легені. При концентрації об'ємна частка 30-40 % у вдихуваній суміші викликає анальгезію, 60-80 % — втрату свідомості. Подальше збільшення концентрації супроводжується гіпоксією. Релаксація скелетної мускулатури недостатня. Наркоз не досягає достатньої глибини.

Фармакодинаміка. Діазоту оксид є найбезпечнішим засобом для наркозу. Його вплив на систему кровообігу, дихальну систему, печінку і нирки незначний. Функцію симпатико-адреналової системи стимулює незначно. У разі тривалого наркозу може підвищитись рівень вуглецю діоксиду, внаслідок чого розвивається гіпоксія, особливо якщо під час наркозу було введено міорелаксанти. У випадках тривалого використання діазоту оксиду (2-4 дні) виникає пригнічення функції кісткового мозку і зменшується кількість лейкоцитів. Як правило, застосовують як компонент комбінованого знеболювання.

1.3.1.1.2. Засоби для неінгаляційного наркозу.

Неінгаляційний наркоз досягається парентеральним, рідше ентеральним введенням засобів для наркозу. Уперше неінгаляційний наркоз був запроваджений у 1847 р. М. І. Пироговим, який запропонував ректальний метод наркозу ефірно-масляною сумішшю. У 1902 р. М. П. Кравков запропонував внутрішньовенно вводити гедонал. Неінгаляційний наркоз набув значного поширення після введення у практику похідних барбітурової кислоти, стероїдів, позбавлених гормональних ефектів, і особливо після синтезу кетаміну й аналогів природних метаболітів.

Із парентеральних шляхів введення засобів для наркозу найбільше поширення має внутрішньовенний. *Перевагами неінгаляційного* (внутрішньовенного) наркозу є швидке настання наркотичного сну, слабо виражена стадія збудження, як правило, відсутність нудоти і блювання, а також безпечність для оточуючих: ці препарати не є вибухонебезпечними, не забруднюють повітря операційної, їх можна ширше використовувати для комбінованого наркозу.

Недоліком неінгаляційного наркозу є утруднення контролю за його глибиною і тривалістю.

Класифікація. *Препарати для неінгаляційного (внутрішньовенного) наркозу за тривалістю дії після одноразово введеної дози поділяють на засоби:*

- а) короткочасної дії (до 10-15 хв) — кетаміну гідрохлорид, пропанідид (сомбревін), пропофол (диприван);
- б) середньої тривалості (20-50 хв) — тіопенталнатрій, гексенал;
- в) тривалої дії (60 хв і більше) — натрію оксидутират.

Кетаміну гідрохлорид — 2-(метил-аміно)-2-(2-хлорфеніл)-циклогексанону гідрохлорид — препарат феніллідінового ряду.

Фармакокінетика. При внутрішньовенному введенні (2-3 мг/кг) ефект настає через 20-60 с і триває 5-10 хв, а при внутрішньом'язовому — через 2-6 хв і триває 15-30 хв. Для підтримання анестезії вводять 1/2-1/4 початкової дози. Біотрансформація препарату відбувається в печінці. Виводиться з організму нирками (91-96 %) у вигляді чотирьох малоактивних метаболітів уже в першу добу. Т_{1/2} близько 2 год.

Фармакодинаміка. Після введення одноразової дози розвивається стан наркозу — повна анальгезія у поєднанні з амнезією. Міорелаксація слабо виражена, можуть спостерігатись мимовільні рухи кінцівок. Ковтальний, гортанний, кашльовий рефлекс зберігаються і навіть посилюються. Препарат дещо підвищує артеріальний тиск, збільшує кількість серцевих скорочень. Може спостерігатись саливація. Підвищується

внутрішньоочний і внутрішньочерепний тиск. Ритм дихальних рухів і просвіт бронхіол не змінюються. Під час введення у наркоз і виходу з нього можуть виникати марення, галюцинації і неприємні сновидіння. Анальгезія після наркозу спостерігається протягом 6-8 год.

Така клінічна картина наркозу кетаміну гідрохлоридом інколи позначається терміном «дисоціативна анестезія». Це означає, що речовини, подібні до нього, пригнічують одні утворення мозку (сім частий утвір середнього і проміжного мозку) і збуджують інші (лімбічна система, кора великого мозку). *Механізм основних клінічних проявів дії кетаміну такий:*

1. Анальгезуюча дія кетаміну визначається властивостями його як агоніста μ -опіатних рецепторів утворень таламуса, агоніста κ -опіатних рецепторів спинного мозку, агоніста рецепторів серотоніну переважно центральної сірої речовини середнього мозку, таламуса і кори великого мозку.

2. Гіпогенпа дія, що викликає розвиток наркотичного сну і післянаркозної амнезії зумовлена холіноблокуючими властивостями на різних рівнях нервової системи: ГАМК-міметичні ефекти переважно на рівнях стовбурових структур мозку, властивості антагоністів — рецепторів збуджувальних амінокислот — N-метил-D-аспартату і глутамату.

3. Збудження системи кровообігу — викликається переважно центральними непрямыми і периферичними α -адреноміметичними властивостями.

4. Психотоміметична дія зумовлена здатністю кетаміну активізувати нігростріарну, мезолімбічну і мезокортикальну дофамінергічні системи мозку, виявляти властивості агоніста α -опіатних і серотонінових рецепторів переважно структур лімбічної системи і кори великого мозку.

Показання: короткочасні операції, що не потребують релаксації м'язів. (При операціях тривалістю понад 10-15 хв слід застосовувати м'язові релаксанти; під час тривалих операцій потрібно комбінувати з іншими засобами для наркозу.)

Побічну дію кетаміну можна зменшити введенням бензодіазепінових транквілізаторів, барбітуратів, невролептиків і агоніста пресинаптичних гальмівних α -адре-норецепторів — клофеліну.

Пропанідид (сомбревін) — пропіловий ефір 3-метокси-4(БІ, N-діетилкарбамоїлетокси)-фенілоцтової кислоти).

Фармакокінетика. При внутрішньовенному введенні дозою 4-10 мг/кг викликає через 10-30 с глибокий сон і короткочасну анальгезію; пробудження — через 3-5 хв. Для продовження наркозу можна повторно вводити 2/3-3/4 початкової дози. В організмі швидко метаболізується шляхом гідролізу холінестеразою плазми крові на неактивні сполуки. Виводиться головним чином нирками і не кумулює.

Фармакодинаміка. Викликає наркоз короткочасної дії (10-15 хв). Після введення пропанідиду можуть спостерігатись мимовільні рухи (посмикування, тремор), деяке зниження артеріального тиску, тахікардія, ларингоспазм, короткочасне тахіпноє з наступним пригніченням дихання. На паренхіматозні органи не впливає.

Показання: короткотривалі операції в амбулаторних умовах, діагностичні дослідження, репозиція уламків кісток, зняття швів.

Протипоказання: ураження нирок, печінки, шок.

Побічна дія. Можуть спостерігатись нудота, блювання, біль голови, посилена саливація, подразнення вен (флебіт, тромбофлебіт). Пропанідид є гістаміно-лібератором, що може бути причиною розвитку анафілактичного шоку.

Пропофол (диприван) — викликає стан наркозу через 30 с після внутрішньовенного введення.

Фармакокінетика. Рівномірно розподіляється у тканинах організму. Біотрансформується переважно печінкою з утворенням неактивних сполук.

Фармакодинаміка. Механізм дії пов'язаний з неспецифічною дією на ліпіди мембран нейронів ЦНС, внаслідок чого порушується функція натрієвих каналів. Крім того, під його впливом активізуються ГАМК-ергічні процеси в мозку. Практично не має анальгезуючої дії; поновлення функцій після його впливу відбувається швидко.

Побічна дія: артеріальна гіпертензія, брадикардія, короткочасне апное.

Гексенал (1,5-диметил-5-(циклогексен-1-іл)-барбітурат натрію), тіопентал-натрій (натрієва сіль 5-(1-метил-бутил)-5-етил-2-тіобарбітурової кислоти + натрію карбонат) є похідними барбітурової кислоти, які мають чітку наркозну дію із слабкою анальгезією. Їх натрієві солі розчинні у воді, але розчини через 2-4 год гідролізуються, тому їх готують безпосередньо перед введенням.

Швидке настання наркозу зумовлюється високою ліпідотропністю барбітуратів і здатністю легко проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр. Короткочасність наркотичної дії тіопентал-натрію і гексеналу (20-40 хв) зумовлена швидким руйнуванням їх у печінці. Біотрансформація барбітуратів здійснюється з утворенням окси-, кето- і карбоксибарбітурових сполук, а також деалкілуванням або руйнуванням барбітурового кільця. Повільне звільнення із ліпідомістких тканин депонованих барбітуратів у плазму крові є причиною тривалої сонливості після виходу із стану наркозу.

Фармакодинаміка. Наркоз настає протягом 1-2 хв після дрімоти і глибокого сну. Спочатку втрачається свідомість, потім знижується рефлекторна дія і м'язовий тонус. Рефлекс з рогівки зберігається до стадії глибокого хірургічного наркозу. Знижується швидкість метаболізму в тканинах мозку, мозковий кровообіг, внутрішньочерепний тиск, зменшується потреба тканин у кисні.

Активне гальмування барбітуратами сітчастого утвору середнього мозку викликає вторинну деаферентанію утворів мозку, розташованих вище, і насамперед кори великого мозку, що спричинюється пригніченням свідомості. Барбітурати пригнічують центр дихання, внаслідок чого він стає менш чутливим до дії вуглецю

діоксиду — ендogenous стимулятора інспіраторних нейронів дихального центру. Гексенал і тіопентал-натрій пригнічують також судиноруховий центр і серце, але сенсителізації міокарда до катехоламінів не викликають. Швидке введення препаратів може призвести до значної артеріальної гіпотензії та аритмії, через те їх слід застосовувати обережно у хворих з патологією серця. Анестезія із застосуванням барбітуратів протипоказана хворим з недостатністю печінки і нирок, у стані шоку, хворим з бронхіальною астмою в анамнезі. Ці засоби не можна застосовувати, якщо немає апаратури для штучної вентиляції легень.

Значне місце в механізмі невротропної наркотичної дії похідних барбітурової кислоти займають медіаторні ефекти. У ділянці синапсів барбітурати посилюють ГАМК- і меншою мірою бензодіазепін-і серотонінергічну передачу нервових імпульсів, але порушують адренергічну і дофамінергічну передачу. Барбітурати є агоністами рецепторів гальмівних (гліцин, таурин), антагоністами збуджувальних (глутамат, аспартат) медіаторних амінокислот. Медіаторні ефекти барбітуратів такі. Засинання після введення барбітуратів може визначатись властивостями агоніста рецепторів ГАМК типу Б, антагоніста α -адренорецепторів, наркотичний сон — α_2 -адреноміметичними і β -адреноблокуючими, а також властивостями агоніста опіатних рецепторів; анальгезія — α_2 -адреноміметичними, β -серотонін-, адрено- і опіатблокуючими властивостями; післянаркозна амнезія — властивостями холіноблокатора, ГАМК- α_2 -адреноміметика.

Натрію оксибутират — уксимасляної кислоти (ГОМК) натрієва сіль є синтетичним аналогом природного метаболіту, виявленого у тканинах мозку. Має седативну, наркозну, антигіпоксичну дію як слабкий анальгетик, активний міорелаксант.

Фармакокінетика. Активність натрію оксибутирату як засобу для наркозу є недостатньою, тому його вводять у великих дозах. Легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, малотоксичними може знижувати рівень АТ. На паренхіматозні органи не впливає. Інколи спричинює гіпокаліємію. Виявляє також гіпотермічну, протисудомну дію, підвищує стійкість до йонізуючого випромінювання, голоду, гіпербаричного кисню. Утилізується в організмі як метаболічний субстрат, 98 % виділяється через легені у вигляді вуглекислого газу.

Основним місцем дії натрію оксибутирату є тканинний метаболізм. І насамперед вуглеводний обмін (адреналін — антагоніст, інсулін — синергіст). Цей позасинаптичний механізм невротропних ефектів доповнюється синаптичним медіаторним компонентом дії. Натрію оксибутират у гіпнотичній і наркотичній дозі підвищує концентрацію ацетилхоліну і дофаміну, Я знижує — серотоніну, не знижує кількість адреналіну, норадреналіну, опіодних пептидів, ГАМК і глутамату у тканинах мозку. Препарат порушує виділення біогенних амінів внаслідок безпосередньої блокади пресинаптичних н-холіно-, ГАМК типу А- і збудження гальмівних α -адренорецепторів, блокує постсинаптичні α -адрено-, дофаміно-, конкурентно — м-холіно збуджує конкурентно рецептори ГАМК.

1.3.1.1.3. Інші види загального знеболювання

Однією з основних умов для ефективного проведення оперативного втручання є адекватний анестезіологічний захист організму хворого від операційної травми, забезпечений мінімальною дією лікарських засобів із арсеналу засобів для наркозу.

Потреба у розробленні, вивченні і впровадженні нових видів загальної анестезії визначається насамперед індивідуальною чутливістю організму хворого, а також недоліками й ускладненнями, зумовленими застосуванням лікарських засобів для анестезіологічного забезпечення операцій. Крім мононаркозу і комбінованого наркозу все частіше використовують інші види загального знеболювання.

Транквіланестезія, транквіланальгезія (атаральгезія) — багатокомпонентне збалансоване загальне знеболювання, що ґрунтується на використанні транквілізаторів переважно бензодіазепінового ряду в поєднанні із засобами для наркозу або наркотичними анальгетиками.

Невролептанальгезія, невролептанестезія — ґрунтується на спільному використанні невролептиків переважно бутирофенонового ряду (стан невролепсії) і наркотичних анальгетиків або засобів для наркозу.

Центральна анальгезія — досягається введенням переважно наркотичних анальгетиків у великих дозах з обов'язковою штучною вентиляцією легень.

Тотальна внутрішньовенна анестезія — досягається введенням неінгаляційних засобів для наркозу з препаратами, що забезпечують надійний рівень вегетативного захисту: невролептиками, транквілізаторами, наркотичними і ненаркотичними анальгетиками.

У флаконах по 20 мл 1 % (1 мл⁻¹⁰ мг) і по 10 мл 5 % розчину (1 мл⁻⁵⁰ мг).

Внутрішньовенно по 2 мг/кг протягом 60 с, внутрішньом'язово — до 6-10 мг/кг. Для подовження наркозу можна повторно вводити 1/2 дози

В ампулах по 1 мл 1 % розчину.

Внутрішньовенно по 4 мл кожні 10 с до появи клінічних ознак наркозу. Середня доза 2-2,5 мг/кг

В ампулах по 10 мл 20 % розчину; у флаконах по 37,5 мл 66,7 % розчину; 5 % сироп у флаконах по 400 мл; порошки — по 1 г Ослабленим хворим вводять по 50-70 мг/кг, фізично міцним — 70-120 мг/кг. Внутрішньовенно крапельно із швидкістю 1-2 мл/хв (з 50-100 мл 5-40 % розчину глюкози) протягом 10-20 хв. Одночасно вводять препарат протягом 1-2 хв з розрахунку 35-40 мг/кг в суміші з 4-6 мг/кг тіопентал-натрію Усередину — порошок розчиняють у перевареній воді, приймають за 40-60 хв до операції з розрахунку 100-200 мг/кг. Для ввідного наркозу у дітей — всередину 150 мг/кг в 20-30 мл 5 % розчину глюкози; внутрішньовенно вводять 100 мг/кг в 30-50 мл 5 % розчину глюкози протягом 5-10 хв, частими краплями. Для стимуляції діурезу вводять дозою 30-50 мг/кг внутрішньовенно повільно (2-3 мл/хв). Для лікувального акушерського наркозу — внутрішньовенно повільно дозою 50-60 мг/кг в 20 мл 40 % розчину глюкози протягом 10-15 хв чи всередину 40-80 мг/кг. Для зменшення невротичних реакцій та нормалізації сну — всередину 5 % сироп чи 5 % розчин, який готують з 66,7

% розчину В ампулах по 10 мл 5 % розчину.

Внутрішньовенно швидко 5 % розчин (5-10 мг/кг); ослабленим хворим похилого віку й дітям — 2,5 % розчин.

1.3.1.2. Снодійні засоби.

До снодійних належать різноманітні за хімічною структурою лікарські засоби, які пригнічують функцію ЦНС і викликають сон, що наближається до фізіологічного.

Історія застосування снодійних засобів умовно поділяється на 4 етапи. Перший етап, пов'язаний із застосуванням рослинних і хімічних (органічних) речовин, спирався на народний досвід і спостереження лікарів. Ефективність засобів, що використовувались у цей період, невелика; об'єктивного аналізу їхньої дії практично не було. Другий етап пов'язується із впровадженням барбітуратів, які за ефективністю і силою дії залишаються найнадійнішими снодійними засобами. Барбітурати примушують спати невтомлену людину навіть увдень.

Після того як у 1903 р. було отримано перший барбітурат — **веронал (барбітал)**, хіміко-фармацевтична промисловість запропонувала сотні нових сполук, із них у практику ввійшло близько 60, а утрималось лише 7. Ці цифри свідчать про незадовільний характер їхньої дії, Ускладнення внаслідок застосування барбітуратів (толерантність і потреба у зв'язку з цим у збільшенні дози, фаза післядії і порушення фази сну, лікарська залежність тощо) стали серйозною перешкодою на шляху їх широкого використання при порушеннях сну — інсомнії, або диссомнії (безсоння — неточний термін).

Наступні етапи зумовлені розвитком психофармакології, сомнологічного вчення і поліграфічних методів дослідження. У 50-х роках з'явилися перші психотропні засоби (**аміназин, мепротан**), які поряд із специфічною психотропною активністю (нейролептичною, транквілізуючою) мали і снодійний ефект. Водночас у 1953 р. було відкрито фазу швидкого сну (ФШС), або фазу «швидкого руху очей під спущеними повіками» що істотно змінює уяву про нейрофізіологію сну. Електрофізіологічні дослідження (реєстрація електроенцефалограми, електроокулограми, електроміограми тощо), які використовуються для вивчення нічного сну, виявились єдино об'єктивними методами не тільки діагностики порушень сну, а й оцінки ефективності снодійних засобів.

Полісомнографічні методи дослідження дали змогу встановити неспроможність барбітуратів як регуляторів структури сну і водночас виявили переваги транквілізаторів — снодійних засобів третього покоління.

Сьогодні транквілізатори вважаються засобами вибору при інсомнії, тому що вони, порівняно з барбітуратами, меншою мірою деформують профіль сну, відрізняються низькою токсичністю і доброю переносністю.

В останні роки з'явилися снодійні четвертого покоління, які мають високу ефективність при розладах засинання і прискорений період виведення, у зв'язку з чим при їх використанні немає постгіпнотичної фази. До їх числа належать **зопіклон** (клас циклопіролонів), класи **тріазолодіазепінів та імідазодіазепінів**. Особливе зацікавлення викликають ендogenousні сполуки, виділені з мозку, що мають моделюючий і програмуючий вплив на сон (**пептид дельтасну, речовина, або субстанція Р, ендорфіни** тощо).

Сомногенні пептиди не можуть сьогодні бути використані як снодійні засоби, оскільки швидко руйнуються пептидазами. Проте їх можна використовувати як прототипи при конструюванні принципово нового класу снодійних засобів — фізіологічних регуляторів сну пептидної природи.

Класифікація снодійних засобів ґрунтується на їхній хімічній будові і має 7 основних груп:

1. **Барбітурати і споріднені з ними сполуки** (фенобарбітал, барбаміл, етамінал-натрій).
2. **Похідні бензодіазепіну** (нітразепам, діазепам, феназепам, флунітразепам).
3. **Сполуки аліфатичного ряду** (хлоралгідрат, бромізовал).
4. **Ноотропні засоби — похідні ГАМК** (натрію оксibuтират, фенібут).
5. **Похідні циклопіролонів** (зопіклон).
6. **Похідні імідазопіридинів** (золпідем).
7. **Похідні етаноламінів** (донорміл).

Крім перелічених симптоматичних снодійних засобів для коригування порушень сну за спеціальними показаннями можна використовувати окремі препарати з інших фармакологічних груп. Це, передусім, *седативні засоби* (калій бромід, натрій бромід, препарати валеріани, собачої кропиви п'ятилопатевої (пустирник), синюхи блакитної та ін.), а також *невролептики* (аміназин, хлорпротиксен тощо) в малих дозах, *антидепресанти з вираженим седативним ефектом* (амітриптилін, азафен, піразидол) та *протигістамінні засоби* (димедрол, дипразин, супрастин).

Незважаючи на численність снодійних засобів, жоден з них не відповідає вимогам бездоганного снодійного, а саме: надійно підтримувати нормальний сон, при порушеннях сну індукувати фізіологічний сон, не створювати побічних ефектів, не викликати постгіпнотичного стану, зниження ефективності при повторному застосуванні, лікарської залежності тощо. Найсуттєвішим недоліком більшості снодійних засобів є те, що сон, який вони викликають, не є фізіологічним.

Нормальний, фізіологічний сон людини має певну циклічну організацію. У здорових людей протягом ночі відбувається від 2 до 6 завершених циклів, у кожному з яких виділяють фазу синхронізованого (ортодоксального, повільного, передньомозкового) і фазу десинхронізованого (парадоксального, швидкого, задньомозкового) сну. Крім того, фазі повільного сну (ФПС) властиво закономірне чергування кількох стадій (рівнів) глибини. Перша стадія — це поштовхоподібні переходи від активного неспання до стану сонливості.

Друга стадія відповідає дрімоті (зникнення альфа-ритму), третя є початком власне сну — поверховий сон («сонні веретена»), четверта і п'ята — це глибокий сон (дельта-сон). Фаза повільного сну триває 1,5 год.

Після цього різко змінюється якість сну — з'являються швидкі рухи очних яблук, пришвидшується дихання, змінюється пульс, виникають хаотичні м'язові скорочення. Глибина сну в цій фазі збільшується, хоч на ЕЕГ реєструється картина, властива періоду неспання. Саме тому фазу швидкого сну (ФШС) називають парадоксальною. Швидкий сон — період сновидінь і активного перероблення інформації — становить 20-25 % загальної тривалості сну. За одностайною думкою вчених, більшість снодійних засобів при їх постійному використанні не можуть відновити нормального профілю сну. Можливо, тільки два препарати можуть гарантувати фізіологічний сон — **натрію оксibuтират і хлоралгідрат**.

Сьогодні сформувалось таке уявлення про фармакологію снодійних засобів (А. М. Вейн, К. Хехт, 1989).

1. Снодійні засоби шляхом редукції ФШС, а також дельта-сну, викликають порушення циклів сну.
2. Припинення приймання снодійних призводить до зростання тривалості ФШС (феномен віддачі). Оскільки під час ФШС підвищуються вегетативні і гормональні функції організму, в цей час зростає небезпека виникнення інсульту та інфаркту міокарда.

3. При постійному застосуванні снодійних засобів подовжуються періоди засинання і нічного пробудження. Отже загальна тривалість неспання стає значно більшою і навіть перевищує її у хворих, які снодійних не приймають.

4. Як правило, ефект снодійних засобів втрачається через два тижні. З цієї причини пацієнти часто самостійно збільшують, дозу, приймають додаткові засоби або посилюють дію снодійних за допомогою алкогольних напоїв, що різко збільшує ризик тяжких ускладнень.

5. У разі тривалого (багаторічного) приймання снодійних засобів виникає лікарська залежність.

6. Деякі снодійні засоби, насамперед барбітурати, повільно виводяться з організму. При повторному застосуванні відбувається накопичення їх або їхніх метаболітів. На найбільшу небезпеку наражаються особи літнього віку, у яких біотрансформація лікарських речовин уповільнена. Ризик лікарської інтоксикації з віком збільшується, у зв'язку з чим застосування барбітуратів після 60 років протипоказане.

7. Усі снодійні засоби мають побічну дію, індивідуально різноманітну і зростаючу при постійному прийманні.

8. Більшість снодійних засобів має побічну дію вже наступного ранку: втома, розбитість, зниження працездатності тощо.

9. Особливо обережно мають приймати снодійні засоби водії. Кумулятивні властивості препаратів спричиняють зниження реактивності і збільшують небезпеку виникнення нещасних випадків.

10. Оскільки ефект снодійних засобів посилюється алкоголем, під час приймання цих препаратів вживання алкогольних напоїв протипоказане.

Таким чином, накопичений досвід щодо ефектів снодійних засобів дає змогу зробити висновок, що призначення снодійних засобів при інсомнії може бути виправдане лише в тих випадках, коли етіотропне лікування неможливе або неефективне, а також тоді, коли всі інші немедикаментозні способи лікування (гігієнічні, фізичні психотерапевтичні тощо) повністю вичерпані.

Нижче наводиться коротка характеристика класичних снодійних засобів. (Властивості інших препаратів, що мають снодійний ефект, описані у відповідних розділах підручника.)

1.3.1.2.1. Барбітурати і споріднені з ними сполуки.

Барбітурати є похідними барбітурової кислоти — сполуки двоосновної маленової кислоти із сечовиною (назва «барбітурова» дана в честь дня Св. Барбари, коли в 1863 р. ця сполука була синтезована німецьким хіміком Байєром). Сама барбітурова кислота не є снодійною, але її похідні, отримані заміщенням двох атомів водню при вуглецевому атомі у п'ятому положенні на різноманітні органічні радикали (фенільні, алкільні, галоїдалкільні, арильні тощо), є ефективними снодійними засобами.

Сьогодні з барбітуратів як снодійні застосовують **фенобарбітал (люмінал), барбаміл (амітал-натрій), етамінал-натрій (нембутал)**. *Барбітурати ультракороткої дії (гексенал, тіопентал-натрій)* застосовують переважно для неінгаляційного наркозу.

Барбітурати у вигляді основ погано розчинні у воді. Добру розчинність мають їх натрієві солі. Тому для прискореної абсорбції при прийманні усередину або ректально до них рекомендується додавати 0,2-0,3 г натрію гідрокарбонату.

Фармакокінетика. Усі барбітурати практично повністю абсорбуються у травному каналі (наприклад, абсорбція фенобарбіталу становить 80 %). У крові вони частково (5-75 %) з'єднуються з білками плазми. Погано абсорбуються різними органами і тканинами, добре проникають крізь тканинні бар'єри. Снодійний ефект розвивається через 30-60 хв. Біотрансформуються у печінці окисненням бічних ланцюгів до неактивних кислот, кетонів, спиртів. Швидкість біотрансформації залежить від структури барбітуратів і значною мірою визначає тривалість їх дії. Барбітурати з циклічними радикалами (наприклад, гексенал), а також сполуки тіо-барбітурової кислоти (наприклад, тіопентал-натрій) швидко інактивуються в печінці і тому їхня дія є короточасною — 10-20 хв. Усі останні барбітурати порівняно мало метаболізуються і повільно виділяються з організму, внаслідок чого відбувається їх кумуляція, а дія триває близько 8 год.

Слід зазначити, що поділ барбітуратів на середньо- і довгодіючі не виправдав себе: у клінічних дослідженнях при застосуванні однакових доз барбамілу, етамінал-натрію, фенобарбіталу суттєвих відмінностей у тривалості їх дії не було. Т_{1/2} більшості барбітуратів становить 12-36 год, фенобарбіталу — 24-96 год, причому повна елімінація терапевтичної дози фенобарбіталу відбувається тільки через 2 тижні.

Виведення барбітуратів прискорює підлужування сечі. Барбітурати (особливо фенобарбітал) є сильними індукторами мікросомних ферментів печінки (цитохрому Р-450 і кон'югуючих ензимів). Одночасно з

посиленням синтезу ферментів окиснення збільшується у 10-12 разів їх активність. Внаслідок цього у процесі комбінованої терапії можлива небезпечна взаємодія з іншими препаратами (антикоагулянтами групи кумарину, кортикостероїдами, пероральними контрацептивами, протиепілептичними засобами, ергокальциферолом тощо). З тієї ж причини після двох тижнів постійного застосування снодійний ефект барбітуратів припиняється (фармакокінетична толерантність).

Снодійний ефект барбітуратів полягає у прискореному засинанні й тяжкому пробудженні.

Фармакодинаміка. Барбітурати діють на пацієнтів як за наявності порушень сну, так і без них. Вони викликають скорочення ФШС і дельта-сну, порушують ритмічність циклів сну. Приймаючи барбітурати, внаслідок пригнічення фази швидкого сну, відповідає модуляцію інтелектуально-еміційних процесів, хворі відзначають погіршення запам'ятовування, втрату гостроти сприймання, гнучкості і рухливості психічних процесів. До того ж, навіть після одноразового прийому барбітуратів спостерігається постгіпнотичний ефект (запаморочення, слабкість, непевна хода, недоладне мовлення, нудота тощо), який посилюється при повторному застосуванні. Після безсонної ночі хворий робить менше помилок, ніж після ночі з прийманням барбітурату перед сном.

Снодійний ефект барбітуратів зумовлений впливом їх на проведення збудження в численних синапсах різноманітних структур мозку. Точками впливу є кора великого мозку, сітчастий утвір, гіпоталамус, лімбічна система, таламус, у яких відбувається недиференційоване гальмування у вигляді мікронаркозу. Останнім часом доведено існування специфічних барбітуратних рецепторів (вважають, що вони, як і бензодіазепінові рецептори, входять до комплексу ГАМК-рецепторів), стимуляція яких підвищує чутливість ГАМК-рецепторів.

Таким чином підвищується активність ендогенної синаптичної ГАМК.

Депримує дія барбітуратів залежить від їх дози. Призначення доз нижчих за гіпнотичні (1/3-1/20 снодійної дози) викликає седативний ефект, що використовується у випадках комбінування барбітуратів з іншими лікарськими засобами, наприклад при вегетативно-судинній дистонії, гіпертензивній і виразковій хворобах для отримання анальгетичного ефекту. Вищі дози барбітуратів мають протисудомну дію.

Фенобарбітал — найактивніший з барбітуратів — є високоефективним і безпечним протиепілептичним засобом (за рахунок етильної групи у п'ятому положенні).

Інтоксикація. Токсичні дози барбітуратів (5-10 г) призводять до глибокого пригнічення ЦНС — наркоз, навіть смерть, внаслідок паралічу дихального і судинорухового центрів. При цьому індивідуальні варіанти надзвичайно великі — можна врятувати людину після прийняття 20 г фенобарбіталу і можлива смерть після прийняття 1,5 г його.

Лікування при гострих отруєннях проводять за загальними принципами: прискорене виведення отрути (промивання шлунка, форсований діурез, введення лужних розчинів, гемодіаліз) і відновлення життєво важливих функцій — дихання, кровообігу (кисень, штучна вентиляція легень, зокрема застосування дихальних апаратів або респіраторів з трахеотомією). **Аналептики (бемегрид, кордіамін)** призначають тільки в разі легких форм отруєння; при тяжких формах вони навіть можуть погіршити стан хворого. Результати лікування, безсумнівно, залежать від прийнятої дози. Іноді 15-20-разова снодійна доза може викликати необоротний стан. Як правило, прогноз сприятливий, якщо протягом 36 годин від моменту отруєння вдається відновити стан, але ще протягом 4 днів після отруєння барбітуратами життя хворого не можна вважати поза небезпекою.

1.3.1.2.2. Похідні бензодіазепіну.

Як уже зазначалось, останнім часом все ширше конкурують з барбітуратами та іншими снодійними засобами при розладах сну транквілізатори. Ці препарати є високоефективними при різноманітних порушеннях сну, насамперед у хворих з невротичними розладами. Особливо широко як снодійні використовують транквілізатори бензодіазепінового ряду, які поряд з гіпноседативною дією мають снодійний ефект.

Снодійний ефект різних транквілізаторів виражений неоднаково, у зв'язку з чим. Їх розподіляють на «денні» і «нічні». До «денних» належить **рудотель**, який малої впливає на стан неспання і не перешкоджає будь-якому виду активної діяльності. До «нічних» транквілізаторів належить **сібазон (седуксен, діазепам, реланіум, валіум), нозепам (тазепам, оксазепам), лоразепам (тавор, ативан), нітразепам (еуноктин, радедорм), феназепам**. Характерною властивістю цих транквілізаторів є виразний гіпнотичний ефект, ще дає змогу використовувати їх як снодійну засоби.

Фармакокінетика. Похідні бензодіазепіну швидко і досить повно абсорбуються у травному каналі. Під впливом похідних бензодіазепіну передусім зникають розлади засинання, властиві для різноманітних невротичних і неврозоподібних станів. Внаслідок загального заспокоєння швидше настає сон, хоча власне снодійного ефекту, подібного до ефекту барбітуратів, коли сон має ніби насильницький характер, більшість похідних бензодіазепіну не мають. Тільки окремим представникам цього класу — **нітразепаму, феназепаму, лоразепаму** — властивий власне снодійний ефект. При їх застосуванні не тільки прискорюється засинання, а й збільшується тривалість і глибина сну практично при всіх неврозах, неврозоподібних станах, психопатіях, а також соматичних захворюваннях з порушеннями сну.

За ступенем зниження терапевтичного ефекту при розладах сну похідні бензодіазепіну можна умовно розташувати в такому порядку: феназепам → нітразепам → лоразепам → хлорзепід → діазепам → оксазепам. Деякі дослідники зазначають, що нітразепам за снодійним ефектом перевищує барбітурати. Сон, який викликають транквілізатори, ближчий за структурою до фізіологічного. Вони слабше, ніж барбітурати, пригнічують ФШС і дельта-сон, продовжують латентний період ФШС і менше порушують ритміку циклів сну.

Похідні бензодіазепіну збільшують загальну тривалість сну, головним чином, за рахунок значного збільшення тривалості III стадії (поверховий сон) і скорочення періоду засинання. Феномен віддачі

(компенсаторне збільшення тривалості швидкого сну) після відміни транквілізаторів менш виражений, але може зберігатися протягом п'яти тижнів.

Точками прикладання транквілізаторів є структури лімбічної системи (гіпоталамус, таламічні ядра та інші структури), які беруть участь у регуляції емоційної сфери людини. Засинання настає внаслідок зниження емоційної реактивності, яка може бути причиною порушення сну. У названих структурах відбувається посилення фізіологічного гальмування, яке викликається ГАМК. Похідні бензодіазепіну сприяють підвищенню рівня ГАМК у тканинах мозку, головним чином, за рахунок пригнічення активності ГАМК-трансамінази. Крім того, існує концепція, згідно з якою похідні бензодіазепіну, викликаючи збудження специфічних БДР, підвищують чутливість ГАМК-рецепторів до ендogenousного медіатора — γ -аміномасляної кислоти. З активацією ендogenousної ГАМК пов'язують також інші ефекти похідних бензодіазепіну — ансіолітичний, снодійний, протисудомний і міорелаксуючий.

Призначаючи похідні бензодіазепіну як снодійні засоби, потрібно визначати чутливість і обережно підбирати дози. Снодійний ефект одного і того самого препарату може бути різним і навіть парадоксальним у різних хворих. Відомі випадки, коли замість очікуваного седативного і снодійного ефектів у хворих виникали пригніченість, неспокій, тривога і поглиблення розладів сну. У цьому плані більшою мірою, ніж інші похідні бензодіазепіну, «перекривають» індивідуальну чутливість і створюють стабільний снодійний ефект феназепам і флунітразепам.

Снодійний ефект транквілізаторів бензодіазепінового ряду розвивається і досягає свого максимуму, як правило, вже в перші 5 днів. Якщо на 10-й день сон не нормалізується, продовжувати лікування немає сенсу. Після 5-10 днів лікування спостерігається лише стабілізація досягнутого раніше ефекту. Тому лікування похідними бензодіазепіну не повинно перевищувати 7-14 днів. Довше їх приймати як снодійні недоцільно, оскільки через 2-3 тижні до них розвивається толерантність, тобто встановлена доза стає не придатною для досягнення снодійного ефекту. Збільшення дози в таких випадках, навіть за нетривалих курсів і певних умов (успадкована схильність, критичні життєві обставини, властивості особистості тощо), підвищують небезпеку виникнення лікарської залежності.

У разі раптового припинення приймання похідних бензодіазепіну розвивається синдром відміни, що характеризується розладами сну. Зростає виразність сновидінь, зокрема жакливих, збільшується кількість швидких рухів очей (ФШС-реакція, феномен віддачі). Для профілактики цих ускладнень слід обмежувати курс лікування похідними бензодіазепіну, поступово знижуючи дози. При застосуванні похідних бензодіазепіну короткої дії (нозепам, тазепам та ін.) можливість ускладнень є мінімальною.

1.3.1.2.3. Снодійні аліфатичного ряду.

До групи снодійних аліфатичного ряду входять галогідовмісні засоби: **хлоралгідрат, бромізовал.**

Хлоралгідрат — 2,2,2-трихлоретан-діол-1,1 — історично перший синтетичний снодійний засіб, запропонований у 1869 р. Лібрейхом.

Фармакокінетика. Хлоралгідрат швидко абсорбується і вільно проникає крізь тканинні бар'єри. У печінці, тканинах і еритроцитах за участю алкогольдегідрогенази перетворюється на трихлоретанол, який власне і створює снодійний ефект. Інший продукт біотрансформації - трихлороцтова кислота — не чинить снодійного впливу. Хлоралгідрат посилює синтез мікосомних ферментів печінки, не кумулює. Метаболіти і кон'югати хлоралгідрату виділяються з сечею. $T_{1/2}$ трихлоретанолу становить 8 год, а трихлороцтової кислоти - близько 100 год. Чутливість до хлоралгідрату підвищується при серцевосудинній патології, захворюваннях печінки, нирок і у людей віком понад 60 років. Тому літнім людям і соматичним хворим хлоралгідрат слід призначати досить обережно: може спричинити коматозний стан.

Фармакодинаміка. Хлоралгідрат свого часу був надзвичайно поширеним засобом. Проте через виражені побічні ефекти заохплення цим препаратом швидко припинилось і тепер застосування його обмежене.

Хлоралгідрат належить до снодійних засобів тривалої дії. У дозі 0,5-1 г він викликає глибокий сон, що триває 6-8 год. На відміну від барбітуратів і транквілізаторів хлоралгідрат не порушує структури сну і, як правило, не має постгіпнотичного ефекту. В малих дозах (0,2-0,5 г) хлоралгідрат діє седативно. У дозі 2-3 г має чіткий протисудомний ефект. У субтоксичних дозах хлоралгідрат викликає наркоз із вираженим пригніченням вазомоторного і дихального центрів.

Токсичність препарату надзвичайно варіабельна: описані випадки смерті після введення 4 г хлоралгідрату і виживання після прийому 30 г. Як правило, гостре отруєння із смертельним кінцем настає при дозах 6-10 г.

Показання: сьогодні хлоралгідрат застосовують переважно як протисудомний засіб у хворих на епілепсію, при отруєннях судомними отрутами, у випадках еклампсії, правця, спазмофілії (у клізмах по 50 мл 3 % розчину).

Побічна дія. Хлоралгідрат має значну подразнювальну дію, тому його призначають усередину або ректально у вигляді неконцентрованих розчинів разом з обволікаючими речовинами (наприклад, крохмалем).

При повторному тривалому застосуванні до хлоралгідрату розвивається толерантність і лікарська залежність.

Бромізовал (бромурал) створює слабкий сомногенний ефект. Часто пропонується як снодійна доза бромізовалу 0,75 г, перевірена з плацебо при порушеннях сну, не створює очікуваного ефекту. Вважають, що сон можна викликати, призначаючи препарат дозою не менше, ніж 2 г.

Таким чином, снодійні аліфатичного ряду мають швидше історичний, ніж практичний інтерес.

1.3.1.2.4. Ноотропні засоби.

Останнім часом як ефективні коректори розладів сну широко застосовуються ноотропні засоби, більшість серед яких є структурними аналогами ГАМК.

Фармакодинаміка. Фармакотерапевтичний ефект ноотропних засобів при різноманітних порушеннях сну пояснюється їх неврометаболічною дією. *Ноотропні засоби (пірацетам, аміналон, натрію оксibuтират, фенібут, баклофен, пантогам)* нормалізують метаболізм клітин центральної нервової системи, активізують енергетичний і білковий обмін, полегшують передачу нервових імпульсів, підвищують стійкість мозку до гіпоксії і токсичних впливів. Ці властивості дають змогу застосовувати їх при будь-яких порушеннях сну, незалежно від етіопатогенетичних механізмів, оскільки інсомнія — це передусім виснаження і дезорганізація біохімічних і неврофізіологічних механізмів, які забезпечують адаптивні функції мозку. З цієї точки зору ноотропні засоби, на відміну від симптоматичних снодійних (барбітуратів), є засобами патогенетичної терапії. Захисні властивості ноотропних засобів дозволяють вважати їх препаратами вибору при інсомнії, викликаній органічним ураженням нервової системи або хронічною інтоксикацією, коли призначення більшості снодійних засобів обмежене через небезпеку тяжких ускладнень.

Найбільшого поширення серед ноотропних засобів як снодійні мають **натрію оксibuтират** (натрієва сіль ГОМК — γ -оксимасляної кислоти) і **фенібут** (γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлорид).

Обидва препарати викликають суб'єктивне поліпшення сну: збільшення тривалості й поглиблення сну з тенденцією до рівномірного збільшення спектра основних стадій і фаз (III, дельта-сон, ФШС). На відміну від інших снодійних, похідні ГАМК не пригнічують ФШС, тому після відміни цих препаратів ФШС-реакції (феномен віддачі) немає.

Снодійному ефекту натрію оксibuтирату і фенібуту значною мірою сприяють седативні, транквілізуючі і міорелаксуючі їх властивості. Причому снодійний і міорелаксуючий ефекти натрію оксibuтирату виражені більше, ніж транквілізуючий (порівняно з фенібутом).

Дози препаратів слід підбирати індивідуально. У випадку недостатності снодійного ефекту їх можна поступово збільшувати з урахуванням суб'єктивної оцінки хворим власного сну. Середньотерапевтична (снодійна) доза натрію оксibuтирату становить 1,5-2,25 г, яку звичайно призначають усередину у вигляді 5 % сиропу (2-3 столові ложки). Лікування фенібутом починають із середніх або високих доз (0,5-0,75 г), далі дозу поступово знижують. Курс лікування продовжується 3-4 тижні.

Обидва препарати добре абсорбуються, легко проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, мають низьку токсичність і добру переносність.

1.3.1.2.5. Снодійні засоби різних хімічних груп.

Зопіклон (імован) належить до похідних циклопіролу. Крім снодійного має психотропний ефект.

Відзначається високим рівнем спорідненості з ГАМК-рецепторним комплексом. $T_{1/2}$ 3,5-6 год, не кумулює в організмі. Добре переноситься, не викликає післядії та ефектів відміни.

Побічна дія: алергічні реакції, нудота, блювання.

Золпідем (івадал) є похідним імідазопіридину. Зменшує тривалість засинання, кількість нічних прокидань, збільшує тривалість сну. Менше, ніж барбітурати, сприяє розвитку звикання й лікарської залежності, менше порушує структуру сну.

Побічна дія: рідко біль у животі, алергічні реакції, головний біль.

Доксиламін (донорміл) належить до класу етаноламінів з групи блокувальників Н-рецепторів. Крім снодійного має седативний та м-холіноблокуючий ефекти. Скорочує час засинання, підвищує якість і тривалість сну, не змінюючи фаз.

1.3.1.3. Спирт етиловий.

Спирт етиловий, або етанол (C_2H_5OH), — речовина, що має загальний пригнічувальний вплив на центральну нервову систему (нагадує ефект засобів для наркозу).

Пререзорбтивна дія — подразнювальна, в'яжуча, припікаюча, анестезуюча, протимікробна. Механізм виникнення цих ефектів зумовлений згортанням білків і дегідратацією тканин. Протимікробна дія розвивається досить швидко: відбувається денатурація білків цитоплазми мікроорганізмів. Звикання до спирту етилового у мікробів не виникає. При застосуванні для дезінфекції рук спирт етиловий виявляє досить значний ефект. Протимікробна дія збільшується при підвищенні його концентрації від 10 до 70 %. У концентрації понад 70 % спирт етиловий утворює плівку на поверхні шкіри {дубильна дія}, абсорбція його припиняється, протимікробна дія зменшується.

Фармакокінетика. При застосуванні всередину спирт етиловий швидко абсорбується вже слизовою оболонкою порожнини рота. Близько 20 % абсорбується у шлунку, 80 % у тонкій кишці. Спирт подразнює слизову оболонку шлунка. У осіб, які постійно і багато вживають алкогольні напої, блювотного рефлексу немає. Через 5 хв після вживання всередину спирт етиловий можна виявити у плазмі крові. У концентрації 10-20 % абсорбується краще, ніж 30-40 % (внаслідок дубильної дії та місцевого звуження судин). Теплі розчини і розчини, що містять CO_2 , також абсорбуються краще.

Розподіл спирту етилового відбувається прямо пропорційно гідратації тканин і обернено пропорційно вмісту ліпідів, продовжується протягом 1-1,5 год. Спирту етиловому властива органотропність, наприклад, у тканинах мозку його міститься більше, ніж у крові, він також концентрується в секреті передміхурової залози, яєчках, сім'яній рідині, добре проникає крізь плаценту.

Біотрансформація спирту етилового здійснюється шляхом окиснення (90 %), 10 % виводиться у незміненому вигляді через легені, нирки, потові залози, 70-80 % окиснюється в печінці. *Цей процес*

здійснюється трьома шляхами.

1. В гепатоцитах за допомогою алкогольдегідрогенази до ацетальдегіду (3/4 об'єму). Це основний шлях у здорових людей.

2. За допомогою мікосомних ферментів печінки без алкогольдегідрогенази за участю цитохрому Р-450. Ця система значно активізована у осіб, які зловживають алкогольними напоями.

3. За допомогою каталази, оксидаз і пероксидаз. Цим шляхом метаболізується 10-15 % спирту етилового, у хворих на алкоголізм — значно більше.

Звикання до алкоголю зумовлене підвищенням активності детоксикації. При тривалому вживанні спирту етилового відбувається індукція ферментів печінки, що викликає зростання інактивації алкоголю. Суперактивація ферментів нестійка, толерантність змінюється підвищеною чутливістю організму до спирту етилового.

Ацетальдегід, що утворився, окиснюється альдегіддегідрогеназами тканин за наявності кисню, НАД, КоА до ацетил-КоА. У осіб, які зловживають алкогольними напоями, цей процес уповільнений. Подальше перетворення ацетил-КоА: залучається до енергетичного обміну (затримується окиснення пірувату, розвивається лактацидемія, ацидоз), синтезу жирних кислот (жирова дистрофія печінки тощо), холестерину (розвиток атеросклерозу).

Ацетальдегід має прямий шкідливий вплив на організм. Він сприяє вивільненню катехоламінів із депо, накопиченню НАДН і НАДФН, що порушує обмін катехоламінів. Взаємодія ацетальдегіду з серотоніном викликає психічні порушення, галюцинації.

Кінцеві продукти окиснення спирту етилового — CO_2 і H_2O .

Фармакодинаміка. Резорбтивна дія передусім поширюється на центральну нервову систему, потім на серцево-судинну, дихальну, травну, впливає на діурез, обмін речовин.

Щодо впливу спирту етилового на центральну нервову систему розрізняють три стадії:

I стадія — **збудження**. Відбувається ослаблення процесів гальмування, з'являються ейфорія, самовпевненість, знижена реакція на навколишнє середовище, неможливість виконувати точні дії, зменшення витривалості.

II стадія — **пригнічення**, зменшується відчуття страху, помірна анальгезія, снодійний ефект, наркотична дія. Спирт етиловий не використовують як засіб для наркозу через малу наркотичну широту і тривалий період збудження.

III стадія — **агональна**. Вплив на автономну нервову систему зумовлений вивільненням катехоламінів з надниркових залоз і симпатичних нервів.

У I стадії вивільнення катехоламінів під впливом спирту етилового викликає підвищення артеріального тиску, тахікардію, підвищення потреби міокарда в кисні, напади стенокардії.

У II стадії артеріальний тиск знижується. Спостерігається специфічна зміна периферичних судин (параліч судин лиця, кон'юнктиви). Пригнічення судинорухового центру викликає параліч судин шкіри. Збільшується тепловіддача.

Спирт етиловий у малих дозах збуджує дихання, в більших — пригнічує, при тяжкій інтоксикації настає параліч дихального центру.

У концентрації до 4 % спирт етиловий підвищує ферментативну здатність шлункового соку, 20 % і вище — пригнічує секрецію, понад 50 % — значною мірою подразнює, припікає слизову оболонку, пригнічує рухову здатність.

Спирт етиловий є протиплазматичною отрутою, негативно впливає на клітини печінки (викликає алкогольний цироз). Збільшує діурез. Негативно впливає на статеві органи, на репродуктивну функцію. У хворих на алкоголізм діти народжуються з психічними і фізичними вадами. Ступінь інтоксикації спиртом етиловим зумовлена вмістом його у крові людини: 1-2 г/л — сп'яніння; 3-4 г/л — інтоксикація; 5-8 г/л є смертельною концентрацією.

При гострому отруєнні спиртом етиловим розвивається стан коми: шкіра стає холодною, липкою, червоніє лице, кон'юнктива, знижується температура тіла, неодноразове блювання, мимовільне виділення сечі та випорожнення. Хронічна інтоксикація (алкоголізм) розвивається у випадках регулярного вживання спирту етилового. Розвивається психічна і фізична залежність з абстинентним синдромом. Порушується психічна діяльність, знижується інтелект, розумові здібності, вражаються периферичні нерви. Відбувається руйнівний вплив на внутрішні органи (гастрит, цироз печінки, жирова дегенерація міокарда, нирок). Розвивається психічна і фізична деградація особи.

Лікування при гострому отруєнні. Негайне промивання шлунка кілька разів (алкоголь може виділятися слизовою оболонкою шлунка), очисна клізма. Введення сорбентів, гіпертонічного розчину глюкози з інсуліном, 4 % розчину натрію гідрогенкарбонату. Стимуляція дихання, кровообігу, зігрівання тіла. Симптоматичні засоби.

При хронічному отруєнні застосовують: тетурам (дисульфірам), що блокує окиснення спирту і затримує процес метаболізму на стадії утворення ацетальдегіду. При цьому у хворого розвивається відразу до алкоголю.

Ефект нетривкий. Тетурам пролонгованої дії (**еспераль**) підшивають під шкіру живота. Тривалість ефекту 4-6 місяців. Інколи для вироблення негативного умовного рефлексу використовують блювотні засоби (наприклад, **апоморфін**) одночасно з призначенням спирту етилового. Для комплексного лікування хворих на і алкоголізм можна використовувати метод психотерапії. Сьогодні ефективних засобів для лікування хворих на алкоголізм немає.

Показання до застосування спирту етилового — дезінфекція шкіри, інструментарію, лікування при опіках, обтирання, компреси. Застосовують для інгаляцій під час набряку легень (як піногасник). Для резорбтивної дії також використовують у випадках гангрені, абсцесу легень, як антидот при отруєнні спиртом метиловим (внутрішньовенно).

1.3.1.4. Протисудомні засоби.

Класифікація. Протисудомні засоби поділяють на дві групи:

- 1) протиепілептичні;
- 2) протипаркінсонічні.

Протисудомну активність мають засоби, що пригнічують ЦНС, зокрема виникнення і (або) поширення судомних розрядів, що генеруються в різних відділах центральної нервової системи і передаються на посмуговані м'язи. До них належать засоби для загальної анестезії, невролептики, снодійні, транквілізатори, а також м'язові релаксанти. Проте такі засоби застосовують у клінічній практиці лише для зняття гострих нападів судом різного генезу, коли виникає загроза життю пацієнта. Для профілактики і запобігання розвитку судом застосовують особливу групу засобів, які призначають на тривалий час (часто на все життя) у період між нападами для гальмування поширення судомного збудження і охоплення ним багатьох структур («судомної групи») ЦНС.

1.3.1.4.1. Протиепілептичні засоби.

Засоби цієї групи знімають або запобігають виникненню судом при досить поширеному (близько 1 % населення) захворюванні - **епілепсії**.

Це захворювання є наслідком виникнення в корі великого мозку або підкіркових мозкових центрах (чорна речовина, мигдалики та ін.) вогнища збудження, яке передається на нервові та м'язові системи, що призводить до розвитку епілептичних судомних нападів чи епілептичного стану. Причину епілепсії не з'ясовано, тому основні лікарські засоби спрямовані на усунення судомного нападу або його профілактику.

Головною клінічною ознакою епілепсії є раптовий напад клонічних або тетанічних судом із втратою свідомості. Клонічним судомам властиве періодичне скорочення і розслаблення м'язів, а тонічним, або тетанічним, - одночасне скорочення м'язів - згиначів і розгиначів, що супроводжується напруженою позою з закинutoю головою, виділенням кров'янистої слини внаслідок прикушування язика. Такі судоми класифікують як великі напади (*grand mal*). Під час малих нападів (*petit mal*) свідомість втрачається на дуже короткий час, інколи цього не встигає помітити навіть сама хвора людина. Дуже часті напади іноді переходять в епілептичний стан. Як правило, ця патологія підтверджується характерними епілептичними хвилями-піками (розрядами) на електроенцефалограмі (ЕЕГ), що дає змогу точніше визначити локалізацію вогнища збудження. Під час судомного нападу лікарських засобів хворому не вводять, а після його закінчення підбирають індивідуальну протирецидивну фармакотерапію.

За хімічною будовою протиепілептичні засоби можна класифікувати:

похідні:

- барбітурової кислоти (фенобарбітал, бензонал, бензобаміл, гексамідин та ін.);
- янтарної (бурштинової) кислоти (етосуксимід, пуфемід та ін.);
- хлорпропіонової кислоти (хлоракон, фенакон та ін.);
- піримідину (гідантоїн та ін.);
- гідантоїну (дифенін);
- бензодіазепіну (клоназепам та ін.);
- іміностильбену (карбамазепін).

Вперше у 1857 р. добрі наслідки у хворого з катанестичною епілепсією отримав Чарлз Локок, призначивши хворому **калію бромід**. Проте при тривалому застосуванні броміди накопичуються в корі великого мозку (матеріальна кумуляція) і призводять до хронічного отруєння (бромізм). Дійсний успіх у лікуванні хворих на епілепсію було отримано після запровадження у 1912 р. в лікарський арсенал фенобарбіталу.

Серед протиепілептичних засобів важливе місце займає також похідна сполука гідантоїну — **дифенін (фенітоїн)**. Винайдений у 1938 р. Меррітом та Путаємом, він і досі застосовується у психіатричній практиці як високоефективний засіб щодо більшості форм епілепсії.

За клінічними показаннями протиепілептичні засоби можна розділити на такі групи:

- 1) для профілактика нападів, тобто такі, що застосовують між нагодами;
- 2) для зняття епілептичного нападу;
- 3) що застосовуються у випадках епілептичного стану;
- 4) для усунення психомоторних еквівалентів.

Сучасний вибір протиепілептичних засобів досить широкий.

Дифенін за хімічною структурою є похідною сполукою гідантоїну (суміш 5,5-дифенілгідантоїну і натрію гідрогенкарбонату), який був відкритий Байером у 1861 р. Це білий кристалічний порошок, відносно добре розчинний у воді та органічних розчинниках. Реакція його слабо-кисла. Випускається для приймання всередину в таблетках.

Фармакокінетика. Біодоступність дифеніну коливається в межах 68-95 %. У кислому середовищі шлунка дифенін майже не йонізується, тому його основна кількість абсорбується (всмоктується) у тонкій кишці. Максимальна концентрація в крові досягається через 4-12 год. У крові дифенін зв'язується з білками плазми майже повністю (90-93 %), але цей зв'язок нестійкий і вже через 1,5-2 год концентрація в крові і

цереброспінальній рідині, куди дифенін добре проникає, вирівнюється. Послідовність проникнення дифеніну в тканини така: спочатку (в перші 4 год) найвища концентрація досягається в печінці, слинних залозах, нирках, а потім у мозку, м'язовій та жировій тканинах. Терапевтичний рівень коливається в межах 8-20 мг/л.

Дифенін у печінці метаболізується до неактивних сполук, які можуть циркулювати в печінково-кишковому колі кілька разів. $T_{1/2}$ становить 12-36 год, основний шлях елімінації — нирки. У деяких хворих, особливо з порушенням функцій нирок і печінки, виведення може затягуватись до 5-7 днів.

Фармакодинаміка. Основним механізмом дії дифеніну є пригнічення не самого епілептичного вогнища в корі мозку або в підкіркових структурах, а зменшення іррадіації епілептичних розрядів на інші мозкові центри і черві еферентні нерви — на м'язову систему. Поряд з цим препарат зменшує збудливість нервових клітин і підвищує поріг для вторинних слідових розрядів, які зумовлюють підтримання епілептичної актамності у вогнищі. Ймовірно, такий ефект зумовлений пригніченням НАДН-дегідрогеназної активності в мітохондріях нервових клітин, значним зменшенням споживання кисню в них, а отже, недостатнім енергетичним забезпеченням епілептичних розрядів. Не менше значення має знижене проникнення кальцію в нервові клітини і йонізація його в клітинах, які продукують медіатори та гормони, спроможні провокувати розвиток епілептичних розрядів.

Дифенін ефективно пригнічує поширення епілептичних імпульсів, не змінюючи при цьому нормальної функції нервових клітин. Препарат значно ослаблює, а в разі тривалого приймання може повністю запобігати розвитку великих нападів судом у хворих з фокальною, або вогнищевою, епілепсією.

Показання: епілепсія різних форм, тобто великі напади, епілептичний стан, часткова, або парціальна, її форма; профілактика судом після травм і неврохірургічних операцій на мозку.

Протипоказання: виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, тяжкі порушення функцій печінки, нирок, декомпенсація серцевої діяльності, захворювання кровотворної системи.

Побічна дія: триада симптомів (ністагм, диплопія, атаксія), гіперплазія ясен.

Карбамазепін (5-карбамоїл-5Н-дибензоазепін) належить до групи іміностильбенів або дибензазепінів, що є трициклічними сполуками, близькими до антидепресанту імізину. Білий порошок, погано розчинний у воді і добре — в органічних розчинниках. Практично нейтральна нейонізуюча молекула.

Фармакокінетика. При прийманні всередину добре абсорбується в шлунку і тонкій кишці. Біодоступність 60-85 %. Максимальна концентрація в крові реєструється через 2-8 год. Зв'язується з білками крові на 75-78 %. Рівномірно розподіляється у тканинах організму, крім мозкових клітин, куди надходить лише 20-30 % речовини. Терапевтична концентрація у плазмі крові — 6-10 мг/л. Біотрансформація здійснюється в печінці, а метаболіти, практично неактивні за винятком карбамазепінепоксиду, виводяться головним чином через травний канал (до 30 %) і нирки (1-2 %). Карбамазепін стимулює власну біотрансформацію, що зумовлює зниження концентрації при подальшому прийманні. У хворих на епілепсію, які постійно приймають засіб, $T_{1/2}$ скорочується до 10-12 год, замість 7-9 діб (на початку лікування).

Фармакодинаміка. Карбамазепін, на відміну від дифеніну, який пригнічує поширення епілептичних розрядів у мозку, діє переважно на нервові клітини спинного і довгастого мозку. Його протисудомна активність менша від дифенілу майже в 3 рази. Карбамазепін нормалізує обмін речовин, активує холін- та адренергічну медіаторні системи, має високу антидепресивну дію. Він значно пригнічує активність Na^+ , K^+ -АТФази, знижує підвищений рівень цАМФ, що розглядається як основний механізм його протиепілептичного ефекту. Після його прийому у хворих зростає мотивація до лікування, підвищується настрій, інтерес до навколишнього, зменшується депресія, страх, іпохондрія.

Показання: усі форми епілепсії, особливо «скронева» форма з ауруо, міоклонічні й тоніко-клонічні судоми лицевих м'язів.

Протипоказання: вагітність, бронхіальна астма, захворювання крові, порушення функцій печінки, нирок.

Побічна дія. Звичайно побічні реакції з'являються на першому тижні після початку лікування, частіше у людей похилого віку у вигляді нудоти, анорексії, блювання, запаморочення, атаксії, алергічних реакцій. Іноді відбувається навіть посилення судом, особливо у дітей. Рідко — жовтяниця, зміни картини крові (тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія тощо), периферичний неврит.

Взаємодія. При поєднанні карбамазепіну з дифеніном може підвищуватись рівень останнього в плазмі крові внаслідок затримки його метаболізму.

Дифенін і фенобарбітал, зменшують рівень карбамазепіну в плазмі крові за рахунок прискорення його біотрансформації.

Натрію вальпроат - натрієва сіль вальпроєвої (дипропілоцтової) кислоти. Білий, дуже гігроскопічний кристалічний порошок, добре розчинний у полярних розчинниках (вода, етанол, метанол) і дуже погано - в низькополярних (ацетон, хлороформ, бензол).

Фармакокінетика. Після прийому перед їдою швидко і майже повністю (70-100 %) абсорбується у шлунку і тонкій кишці. У разі попереднього розчинення біодоступність підвищується на 10-15%. Але не слід розчиняти таблетку в мінеральній воді, оскільки може утворитись кислота вальпроєва, і розчин помутніє, хоча активність його при цьому не зменшується. Через 1-3 год досягається пік концентрації у плазмі крові, де натрію вальпроат на 90 % зв'язується з білками, а 10 % його перебуває в йонізованій формі. Накопичується переважно у структурах ЦНС, де є велика кількість ГАМК- 1 трансамінази (мозочок та ін.). До інших рідин і тканин організму проникає погано: у цереброспінальну рідину - 12 %; сли- I ну — 0,4-4,5 %, молоко годувальниці -5-10 %.

Основна частина натрію вальпроату метаболізується в печінці до неактивних похідних, які виводяться через

нирки й кишки. $T_{1/2}$ близько 10 год. Тільки близько 3 % залишає організм у вигляді кислоти пропіонової, яка може спричинити помилково позитивні результати на кетонурію, а також на глюкозу сечі.

Фармакодинаміка. Головним чином блокує фермент гамма-аміномасляну трансаміназу (ГАМК-Т), яка забезпечує перетворення ГАМК на янтарний (сукцинатний, бурштиновий) напівальдегід у циклі ГАМК, що тісно пов'язаний з циклом Кребса. Внаслідок пригнічення ферменту накопичується більша кількість гальмівного медіатора ГАМК, що призводить до зниження активності надмірно збуджених нервових клітин в епілептичному вогнищі. Натрію вальпроат не знижує, а навіть підвищує пильність людини, в тон час як барбітурати її значно пригнічують. У хворих, схильних до депресивних реакцій, натрію вальпроат підвищує настрій, покращує психічний стан, зменшує страхи, не викликаючи гіпногенного ефекту.

Показання: епілесія, особливо у дітей.

Протипоказання: вагітність, годування груддю, захворювання печінки, підшлункової залози, геморагічний діатез, підвищена чутливість до препарату, вживання алкоголю; не слід приймати препараті водіям та іншим особам, робота яких потребує підвищеної уваги.

Побічна дія: зменшення апетиту, нудота, біль у животі, блювання, діарея іноді - порушення функції печінки, підшлункової залози (частіше через 2-13 тижнів після початку приймання препарату; не потребує припинення лікування, але потребує уважного спостереження за станом пацієнта); випадання волосся (0,5 %), (потім воно відростає, але вже кучеряве, а не пряме).

Взаємодія. Натрію вальпроат у поєднанні з дифеніном і фенобарбіталом витісняє зі зв'язку з білками обидва препарати і значно підвищує вміст їх вільних фракцій у крові. У деяких випадках препарат на фоні іншого протиепілептичного засобу може призводити до збудження організму.

Етосуксимід (α -етил-аметилсукцинимід) є похідним бурштинової кислоти і має елементи структурної подібності до дифеніну і триметину. Біла кристалічна сполука, добре розчинна у воді й органічних розчинниках типу етанолу. Має властивості слабкої кислоти.

Фармакокінетика. При пероральному введенні повністю абсорбується. Його біодоступність становить майже 100 %. Пік концентрації у плазмі крові досягається через 1-4 год. Дуже мало зв'язується з білками плазми крові, що дає йому змогу легко проникати в інші рідини організму. Концентрація його в цереброспінальній рідині та слині майже така сама як у плазмі крові. Препарат легко долає плацентарний бар'єр. У тканинах розподіляється майже рівномірно (у мозку до 90-94 % рівня у плазмі крові), за винятком жирової тканини, де його найменше.

Біотрансформації в печінці підлягає близько 80 % препарату. $T_{1/2}$ становить 35-56 год у дорослих і 29-33 год — у дітей. У кількості 10-20 % виводиться через нирки без змін.

Фармакодинаміка. Етосуксимід зв'язується з ГАМК-трансферазою, що призводить до зменшення її активності. Це дає змогу накопичуватись у ЦНС природному гальмівному медіатору ГАМК і пригнічувати судомну готовність нервових клітин. Крім того, при тривалому прийманні зменшує активність Na^+ , K^+ -АТФази мозку. Препарат не пригнічує пік-активність в епілептогенному вогнищі і не зменшує амплітуду хвиль-піків (розрядів) на ЕЕГ. Етосуксимід головним чином зменшує розвиток малих форм епілепсії і є майже неефективним при великих судомних нападах.

Показання: малі та міоклонічні форми епілептичних нападів, у хворих на епілеpsію етосуксимід комбінують з іншими протисудомними препаратами.

Протипоказання: вагітність, захворювання крові, печінки, нирок, неврит та інші захворювання зорового нерва.

Побічна дія: нудота, блювання, рідше діарея, іноді головний біль, сонливість, запаморочення, атаксія; у випадках тривалого застосування — созинофілія, нейтропенія, агранулоцитоз; порушення функції нирок; алергічні реакції.

Фенобарбітал - див. «Снодійні засоби».

Як протисудомний засіб викликає седативний і снотворний ефекти, які за тривалого приймання дуже позначаються на працездатності людини. Проте низька вартість препарату і порівняно низька токсичність залишає його в арсеналі протисудомних засобів.

Фармакодинаміка. Протиепілептичний ефект фенобарбіталу ґрунтується на його властивості пригнічувати функціонування вставних невронів переважно в сітчастому утворі середнього мозку. В основі депримуючої дії лежить здатність препарату знижувати збудливість мембран шляхом уповільнення доступу всередину клітин Na^+ . Внаслідок цього гальмується вивільнення з депо ацетилхоліну, зменшується активність ацетилхолінестерази, накопичується ГАМК і серотонін.

Показання: великі судоми, абортівні напади (з переважно клонічними формами), епілептичний стан, психомоторні еквіваленти; застосовують у вигляді моно- і комбінованої терапії.

Взаємодія. Протисудомна дія фенобарбіталу зменшується у випадку поєднання його з препаратами раувольфії. Навпаки, центральні ефекти посилюються під впливом амітриптиліну, ніаламіду, діазепаму, хлордіазепоксиду. Одночасне призначення з аналептиками і психостимуляторами спричиняє взаємне ослаблення ефекту.

Клоназепам — (7-нітро-2,3-дигідро-5-(орто-хлорфеніл)-1Н-1,4-бензодіазепін-2-ОН) належить до похідних бензодіазепіну (структурно близький до транквілізаторів групи діазепаму).

Фармакокінетика. Швидко і майже повністю абсорбується після прийому через рот, біодоступність становить 90 %. Пікова концентрація у плазмі крові досягається через 1-4 год після прийому. Терапевтичний ефект починається через 30-60 хв. У крові зв'язується з білками на 85 %. При добовій дозі 6 мг терапевтична

концентрація клоназепаму в плазмі крові становить 25-75 мкг/л. Біотрансформація в організмі проходить як через окисні, так і відновні реакції, внаслідок чого розпадається з виділенням основного метаболіту — 7-аміноклоназепаму.

Препарат добре проникає крізь плацентарний бар'єр і в материнське молоко. $T_{1/2}$ — 24 години.

Фармакодинаміка. Має транквілізуючу, релаксуючу, ансіолітичну, протисудомну дію. Остання у клоназепаму є вищою, ніж у інших препаратів цієї групи. Клоназепам одночасно діє безпосередньо на кіркові та підкіркові епілептогенні вогнища, а також перепиняє поширення судомних розрядів на інші ділянки мозку. Підвищує активність природної гальмівної системи ГАМК на пре- і постсинаптичній мембранах нервових клітин; отже, процеси гіперкомпенсаційного збудження пригнічуються фізіологічним способом без порушення функцій мозкових структур.

Показання: малі судомні, міоклонічні напади, епілептичний стан і судомні напади у немовлят, форми епілепсії, які супроводжуються простою або складною симптоматикою, що не піддаються лікуванню іншими засобами.

Протипоказання: новонародженим і недоношеним дітям, хворим на міастенію, тяжкі розлади функції печінки, нирок, тяжка дихальна та легенево-серцева недостатність.

Побічна дія: на початку лікування розлади поведінки, неспокій, дратівливість, агресивність, втома, м'язова слабкість, порушення рівноваги, непевність ходи, запаморочення, дизартікуляція; іноді толерантність до клоназепаму, втрата апетиту, парез або параліч зорових м'язів з диплопією та загальними розладами зору; психічна та (або) фізична залежність, особливо в разі тривалого лікування препаратом у великих дозах.

Взаємодія. Алкоголь, який вводиться в організм одночасно з клоназепамом, може змінювати його властивості. Барбітурати і карбамазепін прискорюють метаболізм клоназепаму, тому зменшують його концентрацію в крові.

Останнім часом з'явилась група препаратів нового покоління, зокрема, **ламотриджин, вігабатрин, тіагабін, фелбамат** та ін. Вони мають різний механізм дії, але кінцевий ефект полягає у зниженні рівня збуджувальних (глутамінова кислота) чи накопичення гальмівних медіаторів (ГАМК, гліцин) у ЦНС.

Так, **ламотриджин (ламіктал)** пригнічує потенціалзалежні натрієві канали і вивільнення збуджувальної глутамінової кислоти, яка проковує судомну активність. **Вігабатрин (сабрил)** необоротно пригнічує ГАМК-трансферазу, сприяючи накопиченню гальмівної медіаторної системи, де ключовою сполукою є γ -аміномасляна кислота. **Тіагабін (габітріл)** є, на відміну від необоротного блокатора ГАМК, його функціональним блокатором. **Фелбамаг**, навпаки, стимулює іншу гальмівну систему, де головною сполукою є амінокислота — гліцин.

1.3.1.4.2. Протипаркінсонічні засоби.

Описаний у 1817 р. англійським лікарем Паркінсоном «тремтливий параліч» зовні виявляється спочатку безперервним своєрідним тремтінням пальців і кистей рук. При подальшому розвитку хвороби до тремтіння дистальних відділів кінцівок додаються судоми проксимальних частин кінцівок і голови, а потім з'являється ригідність лицевих м'язів (підвищення м'язового тону), яка зумовлює маскоподібність лица.

У патогенезі паркінсонізму основним є порушення функції якнайменше двох систем мозку — холінергічної та дофамінергічної медіації, що призводить до розвитку тонічних і фазних дискінезій.

Виходячи з патогенезу паркінсонізму, головними групами препаратів для лікування хворих вважають засоби:

- 1) що пригнічують функцію холінергічної системи (циклодол, скополамін та ін.);
- 2) що активізують функцію дофамінергічної системи (ліводопа, мідантан та ін.);
- 3) комбіновані (наком, мадопар та ін.).

Засоби, що пригнічують функцію холінергічної системи.

Циклодол (1-феніл-1-циклогексил-3-(М-піперидино)-пропанолу-1-гідрохлорид) належить до групи холіноблокаторів. Це білий дрібнокристалічний порошок, гіркий на смак, мало розчинний у воді та спирті.

Фармакокінетика. Добре і швидко транспортується після прийому всередину, легко долає гематоенцефалічний бар'єр. Дія настає через годину, максимальний терапевтичний ефект триває 2-3 год, загальна тривалість дії 6-12 год. Виводиться з сечею без суттєвих змін.

Фармакодинаміка. Викликає центральну і периферичну холіноблокуючу дію. Зменшує м'язову ригідність, загальну скутість, відновлює здатність до координованих рухів. Мало впливає на тремтіння, але помітно зменшує слинотечу, меншою мірою — потовиділення і сальність шкіри. Має стимулюючий ефект на ЦНС, що полегшує перебіг депресивних станів і, як правило, підвищує розумову здатність.

Показання: хвороба Паркінсона, особливо після енцефаліту, атеросклеротична та сифілітична форми, хвороба Літля, спастичний параліч, зумовлений ураженням екстрапірамідної і пірамідної систем, лікування і профілактика екстрапірамідних порушень, що виникають у процесі неврологічної терапії аміназином та іншими похідними фенотіазину, галоперидолом, резерпіном та іншими депресивними засобами.

Протипоказання: глаукома, фібриляція передсердь, захворювання печінки, нирок, серця, гіпертензивна хвороба, атеросклероз.

Побічна дія: сухість слизової оболонки ротової порожнини, тахікардія, порушення акомодатії, підвищення внутрішньочного тиску, запор, паралітична непрохідність кишок, затримка сечі, алергічні реакції при підвищеній чутливості до препаратів цієї групи (особливо після 60 років).

Взаємодія. Посилює холіноміметичні ефекти трициклічних антидепресантів. Одночасне призначення з ліводопою порушує її транспортування. Виявляє антагонізм при взаємодії з β -адреноблокаторами.

Засоби, що активізують функцію дофамінергічної системи. Дослідженнями останніх років доведено, що для лікування хворих на паркінсонізм можна використовувати засоби, які впливають на різні етапи метаболізму дофаміну, сприяючи підвищенню його кількості в синапсах до нормального фізіологічного рівня.

Ліводопа — лівообертальний ізомер діоксифенілаланіну (L-ДОФА) утворюється в організмі з тирозину і є попередником дофаміну.

Фармакокінетика. Із шлунка і дванадцятипалої кишки резорбується близько 20-30 % прийнятої дози. Максимального рівня у плазмі крові досягає через 2-3 год після прийому. Розподіляється в усіх органах і тканинах, крім головного мозку, оскільки майже (близько 1 %) не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Початок терапевтичної дії виявляється лише через тиждень після початку лікування, а максимальний пік активності - через 25-30 днів.

У тканинах підлягає декарбоксилюванню, переамінуванню, кон'югації та О-метилуванню. У результаті декарбоксилювання ліводопа утворюється дофамін. Швидкість руйнування синтезованого L-ДОФА залежить від вмісту в тканинах піридоксину (віт. В₆), який є кофактором ферментів, що метаболізують препарат. T_{1/2} у плазмі крові близько 3 год.

Виводиться переважно нирками, при цьому підвищується екскреція з сечею дофаміну, норадреналіну, адреналіну, а елімінація ДОФА, навпаки, знижується.

Фармакодинаміка. В організмі ДОФА утворюється з тирозину і є попередником дофаміну та норадреналіну. Після введення препарату збільшується вміст катехоламінів, посилюється адренергічна медіація. В результаті підвищується рухливість, збільшується об'єм рухів, зменшується тремтіння, покращується перебіг психічних процесів, відновлюється здатність до концентрації уваги. Поповнюється запас ендогенних катехоламінів у мозку, серці, печінці, легенях та інших органах при їх виснаженні в умовах дії надзвичайних подразників.

Показання: хвороба Паркінсона, симптоматичний паркінсонізм (за винятком паркінсонізму, викликаного лікарськими засобами, зокрема невролептиками), особливо — акінезія, менше — м'язова ригідність. Меншою мірою піддаються корекції ліводопа дрижання та інші гіпер-кінетичні явища паркінсонізму. Ефективний у випадках ідіопатичної та васкулопатичної форм паркінсонізму, функціональної статевої слабкості.

Протипоказання: тяжкі порушення функції серцево-судинної системи, гіпертензивна хвороба, захворювання крові, тяжкі ураження печінки, нирок, ендокринних залоз, початковий період вагітності, період лактації, дітям до 12 років.

Побічна дія: втрата апетиту, нудота, блювання, підвищення збудливості нервової системи або депресія, безсоння, мідріаз, посилення тремтіння. У випадках побічної дії дозу препарату знижують і призначають у поєднанні з іншими протипаркінсонічними засобами. При одночасному застосуванні з інгібіторами MAO може виникнути різка артеріальна гіпертензія.

Взаємодія. У поєднанні з протипаркінсонічними засобами групи холіноблокаторів призводить до потенціювання ефекту. Не можна поєднувати з інгібіторами моноаміноксидази (MAO-B), оскільки остання інактивує дофамін, і така комбінація може викликати різку артеріальну гіпертензію, а також з піридоксином, який знижує активність препарату.

Мідантан (1-амідоадамтану гідрохлорид) — білий кристалічний порошок, гіркий за смаком. Розчиняється у воді, краще — у спирті.

Фармакокінетика. Після прийому всередину максимальна концентрація у плазмі крові визначається через 4 год. T_{1/2} 10-28 год. Постійна терапевтична концентрація досягається через 4-7 днів від початку лікування. Добре проникає в мозкову тканину, де стимулює виділення дофаміну з нервонних депо. Виділяється головним чином нирками в незміненому вигляді.

Фармакодинаміка. Спочатку препарат було запропоновано як противірусний засіб. При паркінсонізмі механізм його дії пояснюється підвищенням чутливості дофамінергічних рецепторів і зростанням екскреції медіатора з нервонних депо. Тому навіть при зменшенні синтезу дофаміну в мозкових структурах (наприклад, в основних вузлах) утворюються умови для нормалізації неврофізіологічних процесів.

Мідантан здатний гальмувати також генерацію імпульсів у рухових нейронах ЦНС. Він блокує глутаматні NMDA-рецептори, що розташовані в кіркових нейронах і знижує нисхідні екстрапірамідні впливи на м'язову мускулатуру, що зменшує симптоми паркінсонізму. Вважають, що препарат пригнічує також NMDA-рецептори клітин чорної речовини середнього мозку, зменшуючи пропускну здатність кальцієвих каналів і запобігаючи деструкції нейронів. Крім того, в механізмі дії мідантану має значення його холіноблокуючий ефект.

Показання: хвороба Паркінсона, симптоматичний паркінсонізм (післяенцефалічний, цереброваскулярний), особливо в тих випадках, коли ліводопа протипоказаний, екстрапірамідні порушення, що виникають внаслідок лікування хворих невролептиками.

Протипоказання: вагітність, тиротоксикоз, гострі та хронічні захворювання печінки, нирок. Слід з обережністю застосовувати при порушенні функцій ЦНС, що супроводжуються галюцинаціями та епілептичними судорогами.

Побічна дія: диспепсичні явища, дратівливість, запаморочення, головний біль, інсомнія, при перевищенні дози — ортостатична артеріальна гіпотензія, галюцинації.

Взаємодія. Одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази та піри-доксином зменшує ефективність мідантану.

Комбіновані засоби. Призначення препаратів ліводопа та інших лікарських засобів сприяє підвищенню рівня катехоламінів не тільки в мозкових тканинах, а й у периферичних органах, що небажано порушує їх функцію. Для гальмування надмірного декарбоксилювання дофаміну в позамозкових тканинах та збільшення

фракції ліводопа, що проникає в головний мозок і, разом з тим, зниження загальної дози ліводопа, доцільно призначати препарати ліводопа в поєднанні з інгібіторами ДОФА-декарбоксилази. Інгібітори ДОФА-декарбоксилази стимулюють абсорбцію ліводопа в кишках за рахунок пригнічення його метаболізму мікроорганізмами в порожнині кишок, а також підвищують концентрацію в плазмі крові й полегшують проникнення в мозок. Для запобігання побічних явищ призначають інгібітори ДОФА-декарбоксилази периферичної дії (наприклад, карбідопа, бенсеразид, сибезид та ін.) і β -адреноблокатори.

Наком — комбінований препарат, одна таблетка якого вміщує 250 мг L-ДОФА (ліводопа) і 25 мг карбідопа.

Фармакокінетика. Більшість (66-74 %) абсорбується у верхніх відділах тонкої кишки, але діючі речовини повільно вивільняються з лікарської форми в шлунку. Найвища концентрація ліводопа у плазмі крові досягається через годину після прийому препарату. T_{1/2} становить 45 хв для ліводопа.

Фармакодинаміка. Оскільки у хворих на паркінсонізм спостерігається недостатність дофаміну в структурах ЦНС, то введення ліводопа компенсує цей дефіцит, а карбідопа блокує ДОФА-декарбоксилазу, що одночасно зменшує руйнування вже синтезованого або введенного ззовні дофаміну. Тому спільне введення і самого медіатора, і блокатора ферменту, який його руйнує, зумовлює значне підвищення ефективності лікування.

Показання: паркінсонізм (за винятком паркінсонізму медикаментозного походження).

Протипоказання: хворим, що приймають наком, не можна призначати препарати — інгібітори MAO, декомпенсовані захворювання ендокринних залоз, нирок, печінки, серця, психози, тяжкі психоневрози. Протипоказаний хворим до 25 років (утворення кісток має бути закінченим) і вагітним жінкам. У хворих на інфаркт міокарда в анамнезі, з вінцевою недостатністю або порушенням ритму серця треба періодично контролювати стан серцево-судинної системи, дотримуватись обережності у випадках наявності виразки шлунка, остеопорозу.

Побічна дія: на початку лікування — анорексія, серцево-судинні порушення, помірна лейкопенія, тромбоцитопенія.

Взаємодія. Наком може потенціювати дію симпатоміметичних засобів. Невролептики і піридоксин є його антагоністами.

Мадонар — комбінований засіб, який містить 100 мг ліводопа і 25 мг бенсеразиду.

Фармакокінетика. З капсули діючі речовини вивільняються у шлунку, а абсорбуються у верхніх відділах тонкої кишки. Терапевтична концентрація в крові досягається через 60-90 хв після прийому. T_{1/2} для ліводопа становить 45 хв.

Фармакодинаміка. Введення ліводопа компенсує дефіцит дофаміну в структурах ЦНС, а бенсеразид блокує ДОФА-декарбоксилазу, що зменшує руйнування наявного у тканинах дофаміну. Це призводить до значного підвищення дофаміну в мозкових структурах і зниження його в периферичних тканинах, що значно підвищує ефективність лікування, зменшує побічну дію і токсичність.

Показання: паркінсонізм, симптоматичний паркінсонізм (за винятком медикаментозного).

Протипоказання: тяжкі захворювання ендокринних залоз, нирок, печінки, серця, психози, психоневрози, вік до 25 років.

Побічна дія: інсомнія, відчуття неспокою, депресія, наявність хореєподібних та атетозних рухів, лейкопенія, тромбоцитопенія.

Взаємодія. Підвищує ефекти симпатоміметичних засобів. Нейролептики і піридоксин є антагоністами мадонару.

1.3.1.5. Анальгетичні засоби.

Анальгетики (грец. *an* — заперечення, відсутність ознаки і *algos* — біль) — це лікарські засоби, що зменшують або повністю усувають відчуття болю. Інші форми чутливості, а також свідомість зберігаються. Біль є суб'єктивним переживанням, що виникає під час руйнівних, шкідливих подразнень. Він є біологічно важливим захисним механізмом, сигналом небезпеки, що сприяє збереженню організму. Проте біль надзвичайної сили, або хронічний, стає патогенним чинником, що порушує функції різних систем організму. Тому усунення болю має важливе біологічне і медичне значення.

Механізм формування болю складається із взаємодії двох протилежних систем: *власне больової (ноцицептивної) та системи протиболю (антиноцицептивної)*.

Первинні шляхи формування больового відчуття реалізуються під час подразнення периферичних нервових закінчень, чутливих до хімічних речовин — больових рецепторів (ноцицепторів), які є хеморецепторами. Такі речовини виникають при ушкодженні тканин; до них належать брадікінін, гістамін, серотонін, простагландини та речовина P (поліпептид, що складається з 11 амінокислот). Подразнення больових рецепторів, розташованих у шкірі, слизових оболонках, викликає первинний, поверхневий епікритичний біль, короточасний і гострий.

Подразнення больових рецепторів, розташованих у м'язах, суглобах, окісті, формують глибинний біль, що відрізняється за тривалістю і здатністю до поширення в інші зони. Нарешті, подразнення больових рецепторів внутрішніх органів — очеревини, плеври, ендотелію судин, оболонок мозку — супроводжується виникненням вісцерального протопатичного болю, дифузного, що поєднується з тяжкими вегетативними проявами.

Збудження від рецепторів поширюється нервовими мієлінізованими волокнами групи A (поверхневий біль) і немієлінізованими — C (глибинний біль). У спинному мозку воно надходить до нейронів бічної проміжної речовини і задніх рогів, а потім у складі спинномозково-таламічного шляху протилежного боку досягає таламуса, де формується відчуття болю. Філогенетично молода система, яка пов'язана з бічними центрами, відповідає за відчуття гострого поверхневого болю, а присередня (архаїчна) — за формування глибинного болю.

Біль великої сили супроводжується збудженням сітчастого утвору (через сітчасто-спинномозковий шлях або при поширенні імпульсів від центрів таламуса). Остаточне формування больової реакції здійснюється у вищих центрах кори великого мозку. Внесок лімбічної системи становить властиве для болю негативне емоційне забарвлення.

Система власне болю тісно пов'язана та урівноважена з системою протиболу. Потрібно розрізняти як невронні, так і гуморальні чинники системи протиболу.

До невроинних чинників належать структури нервової системи — центральна речовина середнього мозку, ядра шва, гігантоклітинне ядро сітчастого утвору, соматосенсорна зона кори великого мозку. Під час подразнення цих структур спостерігається беззаспокійливий ефект.

Гуморальними чинниками є кілька поліпептидів, що були виділені з мозку (вперше знайдені в 1975 р. J. Hughes та співавт. і одночасно Н. Teschemacher та співавт.). До них належать пентапептиди: мет-і лейенкефалін (залежно від вмісту метіоніну або лейцину), β-ендорфін (складається з 31 амінокислоти з метенкефаліном наприкінці вуглецевого ланцюжка), динорфін (складається з 17 амінокислот). Прекурсорами цих поліпептидів є проенкефалін А (містить 6 копій метенкефаліну і одну — лейенкефаліну), продинорфін (містить лейенкефалін, динорфін та їх малі фрагменти), пропіомеланокоортин (містить β-ендорфін та метенкефалін). Невропептиди, дія яких нагадує фармакодинаміку морфіну, отримали назву морфіноподібних. Це ендogenousні ліганди опіатних рецепторів, відкритих у 1973 р. S. H. Snyder. Установлено кілька типів і підтипів опіатних рецепторів, що відповідають за виявлення різних процесів в організмі.

Найзначнішу роль у реалізації беззаспокійливого ефекту відіграють χ-рецептори. Підтип μ містить високоафінні рецептори, що забезпечують анальгезію, μ-пов'язані з пригніченням дихання, впливом на травний канал, формуванням фізичної залежності. Активізація μ-рецепторів регулюється енкефалінами. ε-Рецептори реагують переважно з β-ендорфінами, δ-рецептори пов'язані також з виникненням анальгезії. Агоністом їх є лейенкефалін. χ-Рецептори мають відношення до формування анальгезії як на сегментарному, так і на супраспінальному рівні, а також до заспокоєння, міозу, фізичної залежності. Агоністом їх — кетоциклозацин.

Збудження α-рецепторів викликає дисфорію, галюцинації, тахікардію. Залежно від участі різних рецепторів у процесі формування больових імпульсів визнається різний рівень захисної больової реакції чи анальгезії.

Усі анальгетики можна поділити на дві великі групи: наркотичні та ненаркотичні. В основу класифікації покладено принцип наявності високого наркотичного потенціалу, що виявляється у виникненні наркоманії, здатності за надмірної дози викликати наркоз.

1.3.1.5.1. Наркотичні анальгетики.

Наркотичні анальгетики це лікарські засоби природного (рослинного і тваринного), напівсинтетичного і синтетичного походження, що мають значний беззаспокійливий ефект з переважним впливом на ЦНС, а також здатність викликати психічну і фізичну залежність (наркоманію).

Класифікація засобів цієї групи визначається характером їхньої дії. Вони поділяються на агоністи, тобто беззаспокійливі засоби, їх антагоністи і синергоантагоністи (часткові антагоністи), їх також можна систематизувати залежно від джерел отримання: рослинні, тваринні, синтетичні.

Класифікація наркотичних анальгетиків Агоністи

1. Рослинного походження:

- а) галенові препарати (порошок та екстракцію);
- б) неогаленові препарати (омнопон);
- в) алкалоїди (морфіну гідрохлорид, кодеїну фосфат).

2. Тваринного походження (похідні енкефалінів, ендорфінів).

3. Синтетичні і напівсинтетичні (етилморфіну гідрохлорид, меперидин, промедол, фентаніл, трамадол, піритрамід).

Синергоантагоністи (пентазоцину гідрохлорид і лактат, иалорфіну гідрохлорид, бупренорфін, буторфанол).

Антагоністи (налоксон, налтрексон).

Примітка. Налорфін поєднує властивості як агоніста наркотичних анальгетиків (усунення болю), так і антагоніста (підвищення артеріального тиску, стимуляція дихання тощо).

За хімічною структурою наркотичні анальгетики можна розподілити на похідні фенантрени (морфін, кодеїн, омнопон); фенілпіперидину (промедол, фентаніл); морфіну (налоксон); бензоморфану (пентазоцин).

Еталоном групи наркотичних анальгетиків є **морфін**. Його отримують з опію. Тому препарати цієї групи мають також назву *опіатів* (що містяться в опію) і *опіоїдів* (їх синтетичних аналогів). Наркотичні анальгетики іноді називають морфіноподібними засобами.

Опій (грец. opos — сік) — це молочний сік з недостиглих коробочок снодійного маку (*Papaver somniferum*), висушений на повітрі. Опій може вміщувати до 10-20 % морфіну. Деяка кількість його міститься у маковій соломці і, можливо, в інших видах маку.

Опій є одним із найстародавніших лікарських засобів. Про його застосування знайдено записи у єгиптян і шумерів (4000-5000 років тому). Про цей засіб розповідають Гіппократ, Авіценна.

Опій є складною сумішшю мінеральних і органічних речовин: алкалоїдів, білків, слизу, пектинів, кислот, каучуку, барвників. Головними сполуками опію є алкалоїди. Це дугоподібні речовини, що містять азот і можуть утворювати солі з кислотами. З опію отримано понад 20 алкалоїдів. **Алкалоїди (основи)** — це неполярні сполуки, не розчинні у воді; їхні солі набувають полярних властивостей: розчиняються у воді і використовуються у рідкій лікарській формі.

Новогаленовий препарат опію (очищений від баластних речовин) — **омнопон**. До його складу входять усі алкалоїди опію у вигляді хлоридів. Його ефект, як і опію, зумовлений вмістом морфіну (близько 50 %).

Усі алкалоїди опію за своєю хімічною будовою поділяються на дві групи: похідні піперидинфенантрени (**морфін, кодеїн, тебайн**) і бензилізохіноліну (**папаверин, наркотин, носкапін** тощо).

Похідні фенантрени мають чітку невротропну дію, викликають зменшення відчуття болю, а також зумовлюють наркоманію. Алкалоїдам другої групи властива спазмолітична активність, здатність усувати спазм гладких м'язів кишок, бронхів, судин, внаслідок цього їх застосовують при захворюваннях травної системи, дихальної і системи кровообігу.

Представником алкалоїдів фенантренового ряду є **морфін** — класичний наркотичний анальгетик. Уперше морфін було виділено в 1803 р. з опію німецьким фармацевтом Сертюрнером, який встановив снодійний ефект препарату і дав йому назву за ім'ям бога сну Морфея.

Синтез морфіну було здійснено тільки в 1952 р., але цей метод не мав поширення внаслідок складності і низької економічності.

За хімічною будовою морфін складається з кількох груп. Четвертинний атом вуглецю пов'язаний з фенільною групою і з'єднаний з азотом ланцюжком з двох атомів вуглецю. Одна група біля атома азоту є невеликим алкільним радикалом. Певний вплив на дію морфіну має фенольний гідроксил, що міститься у негідрованому кільці фенантренового ядра. Заміна його метокси- (кодеїн) або етоксигрупою (етилморфін) спричинюється до ослаблення анальгезуючої дії.

Фармакокінетика. Швидкість та інтенсивність дії морфіну залежать від шляху введення. Введення всередину викликає недостатню анальгезію у зв'язку з низькою біодоступністю, підшкірно — ефект настає через 15-20 хв і триває протягом 4-5 год, внутрішньовенно — ефект настає відразу, але тривалість його зменшується до 1,5-2 год. У крові морфін частково зв'язується з білками плазми, порогова концентрація його становить 30 нг/мл. Нагромаджується у різних органах (легені, нирки, печінка, селезінка), лише незначна частина (0,01 %) надходить до головного мозку, що пов'язано з низькою його ліпідогіліюваністю.

Біотрансформація відбувається в печінці до утворення глюкуронідів і деметилування. Головний шлях елімінації — через нирки. Протягом першої доби виділяється 90 % препарату, решта — через 48 год; 7-10 % початкової дози виділяється з жовчю і потім з калом. Невелика кількість морфіну виділяється потовими і молочними залозами, тому його не слід призначати жінкам у період лактації. Дуже важливо пам'ятати про здатність морфіну виділятися залозами шлунка із крові. Тому при отруєнні морфіном слід промивати шлунок незалежно від шляху, і часу надходження отрути.

Фармакодинаміка морфіну залежить від біологічного виду і функціонального стану організму. Відомі особливості впливу морфіну на тварин різних видів. Так, людина, мавпа, собака, кінь, шур після введення препарату заспокоюються і засинають; кіт, корова, вівця, коза, кінь, свиня, а також деякі великі хижаки (лев, ведмідь, тигр), навпаки, різко збуджуються.

Морфіну властивий складний симптомокомплекс ефектів, а саме: анальгезія, пригнічення дихання, ослаблення перистальтики травного каналу (обстипація), кардіоваскулярні порушення (при підвищенні дози). Після прийому морфіну підвищується настрій, з'являється відчуття комфорту, спокою, відсутності неприємних ефектів — болю, негативних емоцій, втоми (ейфорія). Зникає негативне емоційне забарвлення болювого сигналу.

Механізм анальгезії пов'язаний з пригніченням ноцицептивної інформації та підсиленням ролі антиноцицептивної системи. При цьому підвищується функціональна активність кіркових утворень, що зумовлює підвищення контролю, гальмування ноцицептивних рецепторів. Крім того, посилюються різні види гностичної, епікритичної чутливості, що також сприяє пригніченню системи болювого сприймання.

Головним місцем реалізації супраспінального компоненту опіоїдної анальгезії є центральна сіра речовина середнього мозку. Після введення морфіну в цю ділянку виникає анальгезія.

Крім головного мозку морфін діє на опіатні рецептори драглистої речовини задніх стовпів спинного мозку, де починається другий нейрон болювої провідної системи. Покращується також пам'ять, яка порушується внаслідок болювого подразнення.

Основа механізму дії морфіну полягає у взаємодії його з опіатними (морфіновими, енкефаліновими) рецепторами, насамперед — з μ -рецепторами. Специфічне зв'язування ліганда призводить до трансформації сигналу у біохімічну відповідь клітини.

μ -Рецептори пов'язані з аденілатциклазою. Під впливом морфіну відбувається пригнічення ферменту, одночасно може спостерігатись активація гуанінових нуклеотидів.

Велике значення в механізмі дії морфіну має йонізований кальцій. Внаслідок взаємодії морфіну з опіатними рецепторами гальмується надходження кальцію в клітини та його зв'язування з синаптичними мембранами. Одночасно активізується функція каналів кальцію, що викликає процес деполяризації.

На початкових стадіях онтогенезу морфін поряд з високою токсичністю (через несформований гематоенцефалічний бар'єр), має слабкий болезаспокійливий ефект. Не виражена його стимулююча дія на кору великого мозку. Ця парадоксальна властивість пов'язана з ще нерозвиненими у немовлят β -рецепторами (Г. О. Батрак, О. Т. Зленко, 1976; G. Pasternak, 1980).

Дія морфіну змінюється також у людей похилого віку. Після 60 років спостерігається порушення процесів біотрансформації і значне підвищення концентрації не зв'язаного з білками морфіну у плазмі крові. Тому чутливість цієї групи хворих до анальгетика підвищена.

Введення морфіну відбувається на стані ендокринної системи. Він підвищує виділення вазопресину в надзоровому ядрі гіпоталамуса, що призводить до зниження діурезу. Пригнічується виділення кортикотропіну

та гонадотропінів передньої частки гіпофіза. Знижується вміст у плазмі крові та мозку 17-гідрокортикостероїдів, але чутливість органів до дії цих гормонів не порушується. Морфіну властива універсальна антистресова дія. Під впливом морфіну на структури стовбура мозку виникає центральна гіперглікемія.

Морфін сповільнює дихання після короточасної фази тахіпноє. Підвищення його концентрації в організмі призводить до різкого зниження загального об'єму вентиляції, виникнення періодичного дихання і апное. Причина пригнічення дихання пов'язана зі зниженням чутливості інспіраторних нейронів до вуглекислоти та аферентних подразнень через вплив на μ -рецептори. Морфін впливає на різні структури стовбура головного мозку. Його дія на ростральну поверхню моста викликає вибіркове пригнічення частоти дихання, на вентральну поверхню довгастого мозку — збільшення частоти дихання при зменшенні дихального об'єму. Клінічний ефект складається з цих двох аспектів дії. Певне значення має вольовий контроль дихання: зберігається належний рівень дихання під впливом сторонньої команди, але без контролю настає апное. Тривалість пригнічення дихання після введення морфіну більша, ніж анальгезуючої дії.

Здатність опіатів сповільнювати дихання можна використовувати у випадках задишки.

Морфін і його аналоги пригнічують кашльовий центр довгастого мозку, тому його призначають у деяких екстремальних ситуаціях (під час легеневої кровотечі, при травмах грудної клітки).

Після введення морфіну та його похідних, особливо внутрішньовенного, розвивається артеріальна гіпотензія, що пов'язана із звільненням гістаміну і зниженням тону симпатичної нервової системи. Певне значення має брадикардія, я наслідок збудження блукаючого нерва, ядро якого містить велику кількість шовних рецепторів. Проте морфін і його похідні не порушують функції міокарда, дещо покращують в'язовий кровообіг, що зумовлює широке застосування їх у кардіальній хірургії.

Морфін викликає розширення судин головного мозку, внаслідок чого підвищується тиск цереброспінальної рідини. Тому застосування морфіну при травмах голови не рекомендують.

Дія морфіну на парасимпатичний відділ автономної частини нервової системи виявляється збудженням ококорухового нерва і звуженням зіниць. Це явище зникає при декортикації тварин в експерименті.

Морфін пригнічує функцію травного каналу. Викликає запор внаслідок уповільнення перистальтики і підвищення тону сфинктерів: воротаря, ілеоцекального, відхідника. Одночасно посилюються м'язові скорочення кишечника. Знижується секреція жовчі та соку підшлункової залози. Можливий спазм стискача загальної жовчної протоки (сфинктера Одді), що призводить до дискінезії жовчних шляхів і печінкової кольки. Внаслідок цього призначення морфіну для усунення болю під час нападу жовчнокам'яної хвороби протипоказано, або його слід поєднувати із введенням атропіну сульфату.

Механізм дії морфіну на систему травлення пов'язаний із впливом на μ -рецептори, велика кількість яких розташована у травному каналі. Певне значення має і взаємодія з δ -рецепторами гіпоталамуса.

Морфін підвищує тиск м'язів — стискача сечового міхура, що призводить до утрудненого сечовипускання та необхідності катетеризації його, особливо у випадках передозування анальгетика.

Вплив морфіну на акт блювання неоднозначний. У деяких випадках він викликає нудоту і блювання внаслідок активізації хеморецепторів тригерної зони дна четвертого шлуночка і збудження присінково-завиткового органа. Ліжковий режим значно зменшує наявність цих ускладнень. Проте безпосередня дія опіоїдів на блювотний центр має гальмівний ефект, при певній концентрації морфіну цей вплив переважає подразнення хеморецепторів тригерної зони. Блювотний рефлекс слабшає після повторного введення морфіну. У випадках введення великих доз, як, наприклад, у кардіальній хірургії, цей симптомокомплекс трапляється дуже рідко.

Етилморфіну гідрохлорид (діонін) за фармакологічними властивостями нагадує кодеїн. Він має незначну безпечну дію, ейфорію в терапевтичних дозах не викликає. Призначають як протикашльовий засіб. Розчини застосовують в офтальмології при іридоцикліті: підсилює судинну реакцію і сприяє розсмоктуванню сполучної тканини рогівки ока.

Серед похідних фенілпиперидину найбільшої уваги заслуговують **промедол (меперидин)** і **фентаніл**.

Промедол є аналогом меперидину. Анальгезуюча активність його у 5-6 разів менша, ніж морфіну. Пригнічує дихальний центр. Толерантність і залежність розвиваються повільніше, ніж у морфіну. Має значну спазмолітичну дію. Мало токсичний для дітей раннього віку, безпечний для вагітних жінок, оскільки майже не проникає крізь плацентарний бар'єр. Позитивна властивість промедолу — досить висока анальгетична ефективність на початкових стадіях онтогенетичного розвитку, що, можливо, зумовлено дією на підкіркові структури.

Фентаніл є анальгетиком короточасної дії. Ефект починається через 2-3 хв після внутрішньовенного введення і триває 30-40 хв. За силою анальгетичної дії у 100 разів перевершує морфін. Викликає значне пригнічення дихання, іноді навіть апное. Може спричинити спазм бронхіальної мускулатури, ригідність м'язів грудної клітки і кінцівок, синусну брадикардію.

Призначається для невролептанальгезії у поєднанні з дроперидолом, а також для премедикації, при інфаркті міокарда, травмах.

Рационально вводити фентаніл під контролем антагоніста (**налоксону, налорфіну**), що усуває побічні ефекти анальгетика. Застосовують також похідні фентанілу: **альфентаніл, суфентаніл, лор-фентаніл**. (Останній має більш тривалу дію).

Антагоністи морфіну та його аналогів — **налоксон (наркан), налтрексон** — повністю усувають побічну дію анальгетиків, є ефективними антитоксичними речовинами (антидотами).

Значний інтерес викликає група синергоантагоністів, часткових антагоністів морфіну, що застосовують у медичній практиці.

Налорфіну гідрохлорид має переважну антагоністичну дію, проте він також здатний підвищувати поріг больового відчуття. Негативною властивістю його є психотоміметична дія — здатність викликати психічні розлади, навіть галюцинації, що обмежує застосування препарату для анальгезії.

До *синергоантагоністів* належать також такі перспективні лікарські засоби, як **пентазоцин, бупренорфін, налбуфін, буторфанол**.

Пентазоцин — похідна сполука бензоморфану. Діє переважно на κ -рецептори. За анальгетичною дією у 3-6 разів поступається перед морфіном, викликає аналогічне за силою пригнічення дихання. Має здатність підвищувати артеріальний тиск внаслідок підвищення тону симпатичної нервової системи. Викликає тахікардію, погіршує вільний кровообіг. Перевагою пентазоцину є слабе проникнення крізь плаценту, що дає змогу застосовувати його в акушерській практиці. Сприятливо діє на організм дитини; поєднує досить ефективну анальгезію з незначною токсичністю.

Бупренорфін (норфін) має високий афінітет до μ - та χ -опіатних рецепторів. Наявність бутильного радикалу в положенні C-7 надає йому схожості з енкефалінами. Має досить тривалу безпечну дію. Сила анальгетичної дії наближається до фентанілу. Пригнічує дихання, викликає іноді нудоту, блювання, сонливість.

Буторфанол (стадол). Належить до групи агоністів-антагоністів. Стимулює χ - і блокує μ -рецептори. За інтенсивністю і тривалістю анальгетичної дії подібний до морфіну, але меншою мірою пригнічує дихання, має менший наркотичний потенціал.

Трамадол (трамал) — похідна фенантрени. За анальгетичним ефектом у 5-10 разів слабший за морфін, анальгезія настає швидко і триває близько 9 год. У терапевтичній дозі не пригнічує дихання, не має негативного впливу на кровообіг. Як побічна дія може бути нудота, блювання, пригнічення дихання.

Вибір оптимального для кожної особи засобу визначається його фармакодинамікою, фармакокінетикою, а також обов'язковим урахуванням особливостей організму.

Показання. Внаслідок значних побічних ефектів показання до призначення морфіну та його аналогів досить обмежені. Це інтенсивний біль, пов'язаний з тяжкими травмами, хірургічним втручанням, неоперабельною злоякісною пухлиною, їх також призначають для премедикації перед наркозом, особливо в кардіальній хірургії.

Морфін застосовують також як протишоковий засіб.

Кодеїн та етилморфіну гідрохлорид призначають як протикашльові засоби. Якщо кашель супроводжується кровотечею і становить загрозу для життя, показаний морфін, що має сильний гальмівний вплив на кашльовий центр.

Протипоказання: черепно-мозкова травма (підвищує внутрішньочерепний тиск); у педіатричній практиці: висока токсичність (вводять промедол, фентаніл, пентазоцин).

Побічна дія. Негативний вплив морфіну на дихання, травний канал, артеріальний тиск обмежує в деяких випадках його застосування як анальгетика.

При систематичному введенні морфіну розвивається зниження чутливості-толерантність. При цьому ефект морфіну вимагає постійного підвищення дози, іноді у 100 раз перевищує терапевтичну. Механізм толерантності зумовлений з нами на пострецепторних етапах біохімічних процесів, що викликані активацією опіоїдних рецепторів, ГТФ і поєднання з N-3-протеїном, що стимулює активніс аденілатциклази. Тобто при толерантності порушується трансляція сигналу від рецептора до ефектора. Певне значення має зниження рівня морфіноподібних неuropeптидів, що пов'язано з окупацією опіатних рецепторів морфіном.

Найпідступнішою властивістю морфіну є розвиток морфінізму — хронічного отруєння, що зумовлено поєднанням психічної, фізичної залежності і толерантності. Емоційно позитивна дія морфіну є підґрунтям психічної залежності, хворобливої пристрасті.

Морфінізм призводить до тяжких порушень психічного стану, руйнування особистості. Ін'єкції морфіну часто виконуються в нестерильних умовах, внаслідок чого з'являються абсцеси і флегмони. Спостерігаються вегетативні розлади. Знижується рефлекторна збудливість: Хо́да стає млявою, розвивається інсомнія (безсоння), імпотенція, тяжке виснаження.

Лікування і прогноз при морфінізмі ускладнюються тяжким станом абстиненції (синдром утримання), що виникає після спроби відмовитися від введення морфіну або обмежити його кількість. З'являється серцебиття, пітливість, чхання, кашель, підвищується температура тіла, стає хрипким голос, непевною — хо́да.

Загострюються хронічні захворювання (бронхіальна астма, невралгія). Порушується апетит, з'являється блювання, пронос, біль у животі. Хворий худне, стає неспокійним, кричить, стогне, бігає по кімнаті, багає ввести йому морфін. Іноді розвивається загрозливий стан колапсу, що може закінчитись летально. Розвивається потяг до введення лікарських засобів, з'являється агресивність. Лікування хворих на морфінізм малоефективне. Воно складається з психотропних засобів, введення лікарських засобів, що сприяють зменшенню явищ абстиненції (транквілізатори, клофелін, загальнозміцнювальні засоби). Після лікування в 65 % випадків через деякий час настає рецидив.

Одна з причин пристрасті й абстиненції полягає у зменшенні вмісту енкефалінів і ендорфінів у головному мозку, тобто відбувається механізм негативного зворотного зв'язку: морфін пригнічує звільнення енкефалінів і зникнення їх із синаптичної щілини. Тому раптова відміна морфіну призводить до дефіциту енкефалінів, не компенсованого введенням екзогенного ліганду. Симптоми хвороби припиняються після відновлення процесу утворення природного невромодулятора.

Негативні властивості морфіну стимулювали пошуки нових препаратів. Ефективні синтетичні засоби було

отримано серед похідних фенантрени, бензоморфану, фенілпіперидину.

Гостре отруєння морфіном відбувається при перевищенні дози, внаслідок нещасного випадку, хворими на наркоманію. Токсичний ефект морфіну настає при парентеральних дозах, що перевищують 120 мг. За особливих умов (штучна вентиляція легень, оперативне втручання) вводять близько 8 мг/кг анальгетика внутрішньовенно.

Зростання концентрації морфіну в крові викликає подальше гальмування сітчастого утвору. Це призводить до специфічного морфінового сну, що має поверховий характер і наявність яскравих сновидінь. Може розвинути морфінова кома, що є характерним симптомом гострого отруєння, спостерігається підвищення сухожильних рефлексів (колінного, п'яtkового — ахілового).

У високих дозах морфін має пряму дію на центри спинного мозку, а саме на драглисту речовину задніх стовпів. Пригнічення дихального центру виявляється патологічним періодичним диханням Чейна-Стокса. Знижується артеріальний тиск, розвивається брадикардія, гіпотермія, анурія, міоз.

Невідкладна допомога. Призначають промивання шлунка 0,05 % розчином калію перманганату, що окиснює алкалоїд, вводять вугілля активоване, сорбенти і засоби, що підвищують збудливість дихального центру (інгаляції карбогену — суміші 5-7 % вуглекислоти і 93-95 % кисню, кероване дихання, введення аналептиків).

Позитивний вплив мають рефлекторні подразники, що перешкоджають розвитку сопорозного стану (гірчичники, розтирання, холодні обливання). Повторно вводять атропіну сульфат для зниження тону парасимпатичної нервової системи і підвищення збудливості дихального центру.

Найефективнішими засобами лікування при гострому отруєнні морфіном є антагоністи опіоїдної системи **наллоксон, налтрексон**, зокрема часткові антагоністи, наприклад **налорфін**.

1.3.1.5.2. Ненаркотичні анальгетики.

Ненаркотичні анальгетики — це група лікарських засобів, що здійснюють безпечну дію поряд із протизапальною та жарознижувальною.

Вони відрізняються від наркотичних анальгетиків тим, що не мають здатності викликати наркоманію (фізичну і психічну залежність), ейфорію, сон, не пригнічують дихання.

Історія відкриття цих речовин починається з використання саліцилатів (1864), антипірину (1884), фенацетину (1886).

Класифікація ненаркотичних анальгетиків ґрунтується на їх хімічній будові.

1. Похідні кислоти саліцилової (натрію саліцилат, кислота ацетилсаліцилова).
2. Похідні піразолону (бутадіон, анальгін).
3. Похідні пара-амінофенолу (фенацетин, парацетамол).
4. Похідні кислоти індолоцтової (індометацин).
5. Похідні кислоти ізонікотиноївої (амізон).
6. Похідні кислот алканових (ібупрофен, диклофенак-натрій, напроксен).
7. Похідні кислоти антранілової (кислота мефенамова, натрію мефенамінат).
8. Похідні оксикамів (піроксикам, мелоксикам).

Механізм дії. В основі анальгезуючої дії більшості речовин цієї групи лежить здатність їх пригнічувати синтез простагландинів внаслідок пригнічення ферменту циклооксигенази. Простагландини викликають підвищену чутливість больових рецепторів до хімічних і механічних подразнень. Центральний компонент анальгезуючого ефекту пов'язують з підвищенням порога таламічних центрів до больових імпульсів.

Пригнічення ексудативної фази запалення є наслідком зменшення кількості і зниження активності медіаторів запалення — простагландинів, гістаміну, брадікініну, серотоніну, гіалуронідази, що викликає зменшення проникності судинної стінки. Цей ефект зумовлюється гальмуванням під впливом анальгетиків таких ферментів, як арахідонатциклооксигеназа, простагландинсинтетаза, фосфодіестераза. Зменшення концентрації простагландинів (особливо простагландину Е) викликає усунення сенсibiлізації рецепторів кровоносних судин до біогенних речовин. Блокада фосфодіестерази спричинює нагромадження цАМФ і стабілізацію клітинних мембран, у тому числі лізосомних, і зменшене звільнення медіаторів запалення.

Ненаркотичні анальгетики пригнічують також активність Т-лімфоцитів і знижують утворення лімфокінів. Протизапальний ефект ненаркотичних анальгетиків сприяє зменшенню гіперергічного ревматоїдного запалення. Вони пригнічують окисне фосфорування, що порушує синтез глікозаміногліканів (мукополісахаридів) і гальмує процеси проліферації. Завдяки цьому зменшується утворення ревматичних гранулом, пригнічується розвиток фібриноїдної фази ревматичного запалення.

Анальгетична дія ненаркотичних анальгетиків здійснюється також внаслідок усунення запального набряку і запобігання сенсibiлізації простагландінами больових рецепторів. Поряд з периферичним деякі ненаркотичні анальгетики виявляють центральний ефект, блокуючи дію простагландинів у ЦНС і знижуючи збудливість больових центрів. Можливий непрямий опосередкований вплив ненаркотичних анальгетиків на опіатні рецептори, завдяки посиленому вивільненню β-ендорфіну.

Жарознижувальний ефект ненаркотичних анальгетиків здійснюється завдяки підвищенню тепловіддачі за незміненого стану теплопродукції. Ефект відбувається виключно в умовах гіпертермії, яка розвивається під впливом ендогенного пірогену, інтерлейкіну-1 і викликає продукцію простагландину Е₂ в гіпоталамусі. При нормотермії речовини цієї групи не впливають на стан теплорегуляції.

Похідні кислоти саліцилової (**натрію саліцилат** — натрієва сіль орто-оксibenзойної кислоти; **кислота ацетилсаліцилова**).

Солі та ефіри кислоти саліцилової мають виразну протизапальну, а також безпечну дію і

жарознижувальну дію.

Фармакокінетика. Похідні кислоти саліцилової абсорбуються з шлунка, де вони перебувають у нейонізованому стані. Якщо середовище в шлунку лужне, швидко переходять до тонкої кишки, звідки здійснюється їх абсорбція. З'являються у крові через 30 хв; концентрація досягає максимуму через 2 год, період напіврозпаду коливається від 2 до 8 год залежно від індивідуальних особливостей організму. Зв'язуються з білками плазми крові (50-80 %), розподіляються в різних органах і тканинах: печінці, серці, м'язах, проникають у слину, молоко, синавіальну і перитонеальну рідину. В мозок проникають мало. Метаболізуються в печінці і виділяються з сечею у вигляді сполук з гліцином і глюкоуроною кислотою.

Фармакодинаміка. Протизапальна і протиревматична дія пов'язана з інактивацією простагландинсинтетази і пригніченням біосинтезу простагландинів. Зменшується також синтез АТФ, роз'єднуючи окиснення і фосфорування, що зумовлює сповільнення протеолізу. У великих дозах похідні кислоти ацетилсаліцилової посилюють виділення кортикотропіну і глікокортикоїдів. Сприяють зниженню проникності мембран і ослаблюють ексудативну фазу запалення. Зменшення проникності стінки судин пов'язане з пригніченням активності гіалуронідази. Сповільнюється міграція лейкоцитів. Процеси проліферації пригнічують, застосовуючи високі дози.

Болезаспокійливий ефект визначається усуненням запальної реакції, що має периферичну природу. Центральний механізм анальгезуючої дії зумовлюється гальмуванням проведення больової імпульсації в ділянки таламуса і гіпоталамуса, де блокується також синтез і вивільнення простагландинів.

Гальмування простагландинів запобігає сенсibiliзації больових рецепторів до гістаміну, брадикініну. Саліцилати усувають гарячку, підвищують процес тепловіддачі розширенням судин шкіри і посиленням потовиділення внаслідок гальмування синтезу простагландинів мозку і зниження збудливості центрів гіпоталамуса.

Похідні кислоти саліцилової стимулюють дихальний центр. Підвищують потребу в кисні скелетної мускулатури і викликають накопичення вуглекислоти, яка також активізує дихальний центр.

Підвищується секреція жовчі, екскреція сечової кислоти нирками, що може бути використано при подагрі. Пригнічується клітинний імунітет, що зумовлено зв'язуванням СН-груп білка імунокомпетентних органів. Саліцилати знижують алергічну реакцію, запобігаючи виділенню гістаміну.

Похідні кислоти саліцилової зменшують агрегацію тромбоцитів, пригнічуючи синтез тромбоксану А. У високих дозах знижують рівень протромбіну, порушуючи обмін філохінону (вітаміну К). Цей ефект використовується при хворобах, що і супроводжуються гіперкоагуляцією (стенокардія, інфаркт міокарда). Пригнічують синтез і підвищують розщеплення жирів, посилюють гліколіз. У хворих на цукровий діабет, навпаки, можуть знижувати рівень глюкози в крові.

Примітка. У зв'язку з інтенсивними дослідженнями, тривалими клінічними спостереженнями і висновками про те, що саме застосування похідних кислоти саліцилової спричинюється до тяжких побічних ефектів, у багатьох країнах світу! Їх заборонено виробляти, ввозити і застосовувати!

Показання. Похідні кислоти саліцилової призначають при запальних процесах і больових синдромах помірної сили (міозит, міальгія, артралгія, невралгія, біль зубів, голови, дисменорея). Їх використовують при ревматизмі, під час гарячки тощо. Застосовують при тромбоемболічній хворобі, діареї, викликаних радіаційним ураженням, при стенокардії, інфаркті міокарда.

Побічна дія. Ускладнення терапії саліцилатами пов'язані з подразненнями слизової оболонки шлунка. Виникає нудота і блювання. Блокада простагландинів слизової оболонки, які пригнічують секрецію хлороводневої кислоти і підвищують виділення слизу, призводить до загострення виразкової хвороби шлунка (протипоказання до їх призначення). Іноді розвиваються алергічні реакції у вигляді висипу, можливі напади бронхіальної астми, анафілактичний шок.

У вагітних жінок саліцилати можуть спричинитися до затримки пологів. Проникаючи крізь плаценту, можуть викликати судинні захворювання легень плода. Можуть призводити до мутагенного ефекту. У випадках тривалого застосування розвивається саліцилізм — хронічна інтоксикація, яка характеризується болем голови, запамороченням, зниженням слуху.

Похідні піразолону. В основі структури сполук цього ряду лежить кільце піразолу.

До цих речовин належать **бутадіон, анальгін**. Раніше використовувались, але зараз втратили своє значення **амідопирин (пірамідон) і антипирин (феназол)** у зв'язку з їх токсичністю.

Фармакодинаміка. Механізм дії подібний до дії саліцилатів: зменшення проникності стінки судин, стабілізація клітинних і лізосомних мембран, порушення окисного фосфорування, що призводить до гальмування синтезу нуклеїнових кислот, а отже, до сповільнення проліферації фібробластів. Похідні піразолону знижують активність протеолітичних ферментів, а також пригнічують синтез простагландинів Е. На відміну від саліцилатів, гальмування простагландинсинтетази інтенсивніше відбувається в нервовій тканині, що визначає роль центральних механізмів у загальній дії препаратів. Поряд з протизапальним, болезаспокійливим, жарознижувальним ефектом похідним піразолону властивий антикоагулюючий ефект внаслідок пригнічення тромбоксансинтетази. Пригнічується міграція лейкоцитів, фагоцитів, алергічні реакції. Підвищується виділення сечової кислоти.

Найважливішим засобом цієї групи є **бутадіон (фенілбутазон, аліндор — 1,2-дифеніл-4-бутилпіразолідиндіон-3,5)**.

Фармакокінетика. Добре абсорбується з травного каналу, досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові через 2 год. У крові зв'язується з білками плазми (до 98 %), витісняючи інші лікарські речовини

(саліцилати, сульфамідаміди, пеніциліни, антикоагулянти кумаринового ряду), що призводить до посилення їх ефекту. Рівномірно розподіляється у тканинах. Біотрансформація відбувається в печінці шляхом гідроксилювання з утворенням оксифенілбутазону (активного метаболіту), γ -гідроксибутадіону та інших продуктів. Виводиться через нирки. $T_{1/2}$ — 21 год. Препарат здатний до кумуляції.

Фармакодинаміка. У фармакодинаміці переважає протизапальний ефект, що перевищує ефект саліцилатів. Пригнічує як ексудативну, так і проліферативну фази запалення. Має урикозуричний ефект. У той же час затримує реабсорбцію в нирках Na^+ і СГ, що призводить до виникнення набряків.

Побічна дія. Основними ускладненнями є порушення гемопоезу: агранулоцитоз, апластична анемія, тромбоцитопенія, профілактика яких потребує систематичного дослідження крові. Викликає диспепсичні явища, стоматит, має ульцерогенну дію. Може призводити до ураження печінки і нирок, алергічних явищ (екзантема, свербіння, гарячка). Інколи розвиваються неврит, міокардіодистрофія. Викликає зростання хромосомних аберацій у лімфоцитах. Ці порушення обмежують застосування бутадіону.

Показання. Призначають хворим на артрит різного походження, подагру, тромбофлебіт, радикулоневрит, при деяких шкірних захворюваннях (псоріаз, червоний системний вовчак).

Анальгін (1-феніл-2,3-диметил-4-метиламінопіразолон-5-М-метансульфонат натрію) має дію, подібну до бутадіону.

Переважний вплив на простагландин-синтез нервової тканини визначає вищий анальгетичний ефект, хоча за силою протизапальної дії він поступається бутадіону. Швидше абсорбується і виділяється з організму, що потребує частішого введення. Призначається у випадках болю невеликої інтенсивності при запальних процесах (біль зубів, голови, невралгія, неврити), також під час гарячки.

Побічна дія: агранулоцитоз, інколи алергічні реакції негайного типу (анафілактичний шок).

Похідні пара-амінофенолу. До цієї групи належать **фенацетин** (1-етокси-4-ацетамінобензол) і **парацетамол** (пара-ацетамінофенол).

Принцип дії обох представників групи схожий, оскільки фенацетин у процесі біотрансформації значною мірою перетворюється на парацетамол. Проте препарати відмінні за фізико-хімічними властивостями: фенацетин практично не розчиняється у воді, парацетамол розчиняється добре. Тому в медичній практиці віддають перевагу парацетамолу.

Фармакокінетика. Добре абсорбується у травному каналі, досягає максимальної концентрації через 1-2 год. У крові зв'язується (до 30 %) з білками плазми і циркулює протягом 5 год. Метаболізується у печінці. Виділяється з сечею у вигляді кон'югатів з глюкуроноюю і сірчаною кислотами.

Фармакодинаміка. Жарознижувальний і безпечний ефекти за силою не менші, ніж у кислоти ацетилсаліцилової. Проте протизапальна дія парацетамолу незначна: майже не впливає на периферичну простагландинсинтезу, пригнічуючи дію ферменту в центральній нервовій системі.

Показання. Призначають під час гарячки, при міальгії, артральгії, болю зубів, голови. Позитивна якість препаратів - це відсутність подразнювального впливу на слизову оболонку травного каналу, а також ульцерогенного ефекту.

Побічна дія пов'язана із здатністю ідра-амінофенолу порушувати дихальну функцію крові, утворюючи метгемоглобін. Інколи розвивається анемія, лейкопенія. Небезпечним ускладненням є інтерстиціальний нефрит. У високих дозах іноді призводять до ураження печінки. Можуть також спостерігатись алергічні реакції, рушення функції серця.

Похідні кислоти індолоцтової. Найпоширенішим представником цієї групи є **індометацин** (метиндол — (пара-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-оцтова кислота), отриманий у 1963 р.

Фармакокінетика. Препарат має високу біодоступність, майже повністю абсорбується з кишківника. Виділяється з жовчю, циркулює в кишково-печінковому колі. Максимальна концентрація в крові досягається через 1-2 год після введення. Біо-трансформація в печінці — глюкуронізація, частково — диметилювання і відщеплення хлорбензолового радикалу. Виводиться з сечею і жовчю.

Фармакодинаміка. Має значний протизапальний ефект, що перевищує дію всіх інших ненаркотичних анальгетиків. У механізмі дії переважає пригнічення цитохлоксигенази (простагландинсинтетази) і порушення біосинтезу простагландинів. Викликає також блокаду фосфодіестерази, що супроводжується накопиченням цАМФ. Індометацин пригнічує синтез тромбосану A_2 , агрегацію тромбоцитів, рухливість лейкоцитів, зменшує виділення серотоніну.

Має значну безпечність (переважно при запаленні) і жарознижувальну дію, за якою зрівнюється і навіть перевищує кислоту ацетилсаліцилову і парацетамол.

Показання. Застосовують для лікування хворих на ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, подагру у зв'язку з швидким протизапальним і анальгетичним ефектом.

Побічна дія. Індометацин не має широкого застосування як анальгетик через високу токсичність. Частота ускладнень досягає 50 %. Спостерігається біль голови, запаморочення, депресія, нудота, блювання, диспепсія. Є небезпечним ульцерогенним чинником, що зумовлено порушенням синтезу простагландинів, які сприяють кровопостачанню слизової оболонки шлунка. Може виявляти гепато- і панкреатотоксичність, уражувати систему гемопоезу (агранулоцитоз, тромбоцитопенія). Інколи виникають алергічні реакції.

Похідні кислот алканових. Найпоширеніші представники цієї групи — похідні кислот пропіонової (**ібупрофен** — d,l-2-(4-ізобутилфеніл)-пропіонова кислота, **напроксен** — 2-(6-метокси-2-нафтил)-пропіонова кислота) і кислоти фенілоцтової: **диклофенак-натрій** (**ортофен**, **вольтарен** — натрієва сіль 2-[2,6-дихлорфеніл]-аміно]-фенілоцтової кислоти).

Фармакокінетика. Усі препарати мають високу біодоступність, швидко і майже повністю абсорбуються з травного каналу, зокрема з шлунку, за винятком лікарських форм із спеціальним захисним покриттям. У крові на 96-99 % зв'язуються з білками плазми. Біотрансформація відбувається в печінці: окиснення, глюкуронізація, утворення парних сполук з сірчаною кислотою. Виділяється з сечею і частково з жовчю. Напроксен має тривалий період напіввиведення (15-20 год), що дає змогу обмежуватись дворазовим його призначенням на добу.

Фармакодинаміка. Це група активних протизапальних засобів, яким властива тріада ефектів ненаркотичних анальгетиків. В основі механізму дії лежить блокада простагландинсинтетази, хоча мають значення й інші ефекти (стабілізація лізосомних мембран). За силою протизапальної дії перше місце займає диклофенак-натрій, який навіть перевершує індометацин. Ібупрофен викликає значний, але менш виразний протизапальний ефект, який зрівнюється з бутадіоном. Напроксен за силою дії наближається до ібупрофену.

Показання. Препарати цієї групи мають менше побічних ефектів, насамперед, подразливого впливу на травний канал. Вони широко використовуються при різних захворюваннях опорно-рухового апарату (артрит, бурсит, тендовагініт тощо).

Протипоказання: виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, вагітність, лактація.

Побічна дія: напади бронхоспазму після прийому ібупрофену, кровотечі з носа, алергічний висип.

Похідні кислоти антранілової. Основні засоби цієї групи — це **кислота мефенамова** — М-(2,3-диметилфеніл)-антранілова кислота та **натрію мефенамінат**.

Фармакокінетика. Препарати добре абсорбуються, але швидко метаболізуються (шляхом окиснення і глюкуронізації) і виводяться з сечею. Період напіввиведення — 3 год.

Фармакодинаміка. За анальгезуючою активністю кислота мефенамова порівнюється з бутадіоном і перевершує саліцилати. За протизапальною дією також перевершує саліцилати. Механізм дії полягає у пригніченні біосинтезу простагландинів та інших медіаторів запалення, у стабілізації мембран, погіршенні окисного фосфорування. Основна відмінність — значне пригнічення активності протеаз. Підвищує резистентність тканин до альтеративних процесів. Є індуктором інтерферону. Блокує алергічні реакції.

Показання: ревматизм, артрит, біль різного походження.

Побічна дія: порушення функції травного апарату (анорексія, біль у животі, діарея).

Протипоказання: виразкові захворювання травного каналу.

З групи інших ненаркотичних анальгетиків перспективними засобами є похідні оксикаму — **піроксикам** і **мелоксикам** (переважно впливає на ЦОГ-2), які істотно відрізняються тривалою дією, що дає змогу обмежуватись одноразовим прийомом на добу. Мають тріаду ефектів ненаркотичних анальгетиків.

Призначаються при запальних процесах кістково-суглобового апарату, при загостренні подагри. У 20 % випадків мають помірний подразнювальний вплив на слизову оболонку травного каналу.

Наркотичні анальгетики та їх антагоністи.

В ампулах по 1 мл 1 % розчину; шприц-тюбик по 1 мл 1 % розчину. Усередину — 0,01-0,02 г; підшкірно по 1 мл 1 % розчину; дітям (після 2 років) дози встановлюють відповідно до віку

В ампулах по 1 мл 1 і 2 % розчину. Усередину по 0,01-0,02 г; підшкірно по 1 мл 1 і 2 % розчину. Дітям (після 2 років) відповідно до віку

Порошок. Усередину по 0,01-0,03 г на прийом; дітям відповідно до віку ГНУ 0,001-0,0075 г на прийом. Призначають тільки разом з іншими лікарськими речовинами

Порошок; таблетки по 0,025 г; в ампулах по 1 мл 1 і 2 % розчину. Усередину по 0,025 на прийом, підшкірно по 1 мл 1 і 2 % розчину

В ампулах по 2 мл 0,005 % розчину. Внутрішньом'язово для премедикації 0,05-0,1 мг разом з дроперидолом; для ввідного наркозу внутрішньовенно 1 мл 0,005 % розчину на 5 кг маси тіла; для анальгезії вводять 0,05-0,1 мг через 20-30 хв; для місцевої інфільтраційної анестезії — 1-3 мл

Таблетки, супозиторії по 0,05 г; в ампулах по 1 мл і 2 мл 3 % розчину. Усередину по 0,05 г 3-4 рази на добу до їди; підшкірно, внутрішньом'язово і внутрішньовенно по 1 мл 3 % розчину; ректально по 0,05 г на ніч. Доза на добу не повинна перевищувати 0,36 г, всередину — 0,6 г. Дітям від 1 до 12 років призначають обережно підшкірно і внутрішньом'язово по 1 мг/кг; внутрішньовенно по 0,5 мг/кг; всередину дітям 6-12 років — по 0,025 г через 3-4 год

Порошок; в ампулах по 1 мл 0,5 % розчину для дорослих; по 0,5 мл 0,05 % розчину для дітей. Внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно по 1-2 мл 0,5 % розчину (за потреби через 10-15 хв ін'єкцію повторюють). Максимальна доза — 8 мл 0,5 % розчину (0,04 г)

У флаконах — 0,04 % розчин, в ампулах по 1 мл, 2 мл 0,04 % розчину. Внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно по 1-2 мл 0,04 % розчину

Таблетки, капсули по 0,05 і 0,1 г; в ампулах по 1 і 2 мл 5 % розчину; краплі; у флаконах по 20, 50 і 100 мл 10 % розчину; свічки ректальні по 0,1 г. Усередину 0,05-0,1 г через 3-5 год; внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньовенно по 1-2 мл; ректально по 0,1 г 3-4 рази на добу

В ампулах по 1 мл 0,2 % розчину. Внутрішньом'язово по 1 мл кожні 3-4 год, внутрішньовенно — 0,5 мл

Таблетки по 0,2 г. Усередину по 0,2 г з інтервалом 6-8 год

Ненаркотичні анальгетики.

Порошок, таблетки по 0,25 і 0,5 г. Усередину по 0,25-1 г 3-4 рази на добу після їди. Дітям залежно від віку по 0,05-3 г під час гарячки; по 0,2 г на рік життя дитини на добу при ревматизмі

Порошок по 0,1 (для дітей) і 0,5 г; в ампулах по 1,2 мл 50 % розчину, по 1 мл 25 % розчину. Усередину по

0,25-0,5 г 2-3 рази на добу після їди; підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно по 1-2 мл 25 чи 50 % розчину 2-3 рази на добу

Порошок, таблетки по 0,05 г в оболонці та по 0,15 г. Усередину по 0,1-0,15 г 4-6 разів на добу разом з амідопірином

Таблетки по 0,2 г. Усередину по 0,2-0,4 г 2-3 рази на добу

Таблетки по 0,5 г. Усередину (після їди) дорослим по 0,5 г 3-4 рази на добу. За потреби і якщо добре переноситься, дозу збільшують до 3 г на добу, а після досягнення терапевтичного ефекту — зменшують до 1 г на добу. Дітям від 5 до 10 років призначають по 0,25 г 3-4 рази на добу, після 10 років — по 0,3 г 3-4 рази на добу

Таблетки в оболонці по 0,2 г. Усередину по 0,2 г 3-4 рази на добу (після їди). Усередину (під час чи після їди, не розжовуючи) по 0,025-0,05 г 1-3 рази на добу. При досягненні терапевтичного ефекту — по 0,025 г 3 рази на добу. Курс лікування обов'язково проводити під контролем зсідання крові

Драже по 0,025 г; мазь 10 % в тубах по 40 г. Усередину під час чи після їди. Починати з 0,025 г на добу, поступово збільшуючи дозу до 0,2 г на добу. Мазь наносять 2 рази на добу на уражені суглоби чи ділянки шкіри

Таблетки по 0,25 г. Усередину по 0,25 г 2 рази на добу (вранці і ввечері). За потреби дозу збільшують до 0,75 г на добу

Капсули по 20 і 10 мг. Усередину по 20 мг на добу

Таблетки по 0,0075 і 0,015 г; свічки ректальні 0,015 г. Усередину по 0,0075-0,015 г на добу; ректально по 0,015 г на добу.

1.3.1.6. Психотропні лікарські засоби.

Психотропні лікарські засоби призначені для застосування при порушеннях психічних функцій, у тому числі при граничних станах. Ці засоби широко призначають також хворим терапевтичного, хірургічного, онкологічного та інших профілів.

За класифікацією ВООЗ психотропні засоби поділяють на такі:

1. Невролептичні засоби, або нейролептики (застар.: великі транквілізатори, атарактики) — антипсихотичні засоби, що застосовують при психозах та інших розладах психіки.

2. Анксиолітичні засоби (застар.: малі транквілізатори), що знімають патологічний страх, емоційне напруження, надмірне збудження.

3. Антидепресанти (психічні енергізатори, тимолептики), які застосовують у випадках патологічних депресивних станів.

4. Психостимулятори (фенамін, кофеїн тощо).

5. Психодислептики (галюциногени, психозоміметичні речовини).

З часом до класифікації вносились уточнення. З точки зору сучасної практичної медицини більш прийнятною є така **класифікація**:

1. Невролептичні (антипсихотичні) засоби.

2. Транквілізатори.

3. Седативні засоби.

4. Антидепресанти.

5. Нормотимічні засоби (адаптогени).

6. Ноотропні засоби.

7. Психостимулятори. Психодислептики не застосовуються як лікарські засоби і до останньої класифікації не входять.

До засобів, що пригнічують функцію центральної нервової системи, належать засоби перших трьох груп.

До засобів, що стимулюють функцію центральної нервової системи, належать засоби 4 — 7 груп і психодислептики.

1.3.1.6.1. Невролептичні засоби.

Невролептичні засоби (грец. neuron — нерв, lertikos — здатний взяти, сприйняти) раніше називали невроплегіками, антишизофренічними засобами, великими транквілізаторами.

Початок 50-х років XX ст. був відзначений найбільшим відкриттям у психофармакології - впровадженням у медичну практику психотропних лікарських засобів, з якими, за образним висловленням психіатрів, поріг психіатричної клініки переступила тиша і спокій. Першим таким препаратом був **хлорпромазин (аміназин)**, психотропні властивості якого були винайдені анестезіологами. З їх легкої руки це стало початком синтезу нових препаратів та широкого застосування їх не тільки в психіатричній практиці.

Термін «невролептичні засоби», «невролептики» було запропоновано у 1967 р., коли розробляли першу класифікацію психотропних засобів. Проте останнім часом у деяких країнах вважають за потрібне замінити цю назву на антипсихотичні засоби, оскільки саме невролептичний синдром (розлад функції екстрапірамідної системи — явища паркінсонізму) є тяжким побічним, небажаним елементом дії цих засобів. Сьогодні у багатьох лабораторіях світу працюють над створенням антипсихотичних засобів, які не мали б згаданої побічної дії.

Невролептики — це група лікарських засобів, що переважно пригнічують психічну (вищу) нервову діяльність, емоційний стан і поведінку, але не порушують при цьому свідомості. Однією з основних фармакологічних особливостей невролептиків є їх своєрідна заспокійлива дія — пригнічення реакцій на

зовнішні стимули, ослаблення психомоторного збудження і афективного напруження, приглушення відчуття страху, зниження агресивності. Від інших засобів, що пригнічують функцію ЦНС, зокрема транквілізаторів, невролептики суттєво відрізняються наявністю антипсихотичної дії, здатністю припиняти марення, галюцинації, автоматизм та інші психопатологічні синдроми, у зв'язку з чим вони ефективні у хворих з тяжкою психопатологією (шизофренія, маніакально-депресивний психоз тощо).

Незважаючи на значну депримуєчу дію, снотворного ефекту в терапевтичних дозах невролептики не мають, проте вони концентрують гальмівні процеси, що сприяє сну або виникненню дрімотного стану. Важливою для невролептиків є їх потенціююча дія на снодійні, протисудомні, засоби для наркозу, анальгетики та інші засоби, що пригнічують функцію центральної нервової системи, а також антагоністична — до психостимуляторів (**кофеїн, фенамін** та ін.).

Поряд з цим невролептики мають широкий фармакодинамічний спектр впливу на різні органи і системи. Основні ефекти — це артеріальна гіпотензія, гіпотермія, гіподинамія. Артеріальна гіпотензія розвивається за рахунок центральної і периферичної адреноблокуючої дії невролептиків. Гіпотермія є результатом значного пригнічення функції гіпоталамуса та інших розміщених поруч структур мозку, внаслідок чого гальмується продукція гормонів гіпофіза і гормонів залоз II порядку (адреналіну, кортикостероїдів, тироксину), що зумовлює різке зниження процесів обміну, температури тіла. Гіподинамія є результатом центральної (на рівні сітчастого утвору стовбура мозку) адреноблокуючої дії невролептиків.

Знижуючи збудливість рецепторів тригерної зони, невролептики діють як засоби проти гикавки і блювання. Для деяких похідних характерним є пригнічення кашльового центру. Невролептики пригнічують тканинне дихання і окисне фосфорування, внаслідок чого знижується забезпечення тканин макроергічним фосфатом. Результатом є морфофункціональні зміни клітинних мембран, у тому числі мітохондрій.

Багатьом невролептикам властива центральна і периферична адреноблокуюча активність, деяким — холіноблокуюча, протигістамінна і протисеротонінова. В останні роки з'явилися відомості, які свідчать, що важливу роль у механізмі дії невролептиків відіграє їх вплив на дофамінергічні процеси. Причому різні невролептики блокують медіаторну функцію дофаміну в певних структурах мозку.

Основними показаннями для призначення невролептиків є тяжка психоневрологічна патологія: психомоторне й емоційне збудження (страх, тривога, напруження, порушення сну), гострі психотичні розлади, що супроводжуються маренням, галюцинаціями, нав'язливі стани, страх, тяжкі невротичні порушення. Невролептики широко застосовуються в анестезіологічній практиці й реаніматології, особливо в екстремальних ситуаціях (інфаркт міокарда, шок тощо), в боротьбі з токсикозом вагітних.

Фармакокінетика більшості невролептиків характеризується повною абсорбцією при різних шляхах введення і проникненням крізь гематоенцефалічний бар'єр. Разом з тим у мозку невролептики накопичуються менше, ніж у паренхіматозних органах. Метаболізуються в печінці, виділяються здебільшого з сечею, частково з калом.

До найпоширеніших *небажаних ефектів* невролептиків відносять їх токсичну дію на екстрапірамідну систему (паркінсонізм), на плід, особливо в першому триместрі вагітності, каталептогенну дію, пригнічувальний вплив на скоротливу функцію міокарда, токсичний — на печінку.

Класифікація. Нейролептики за хімічною будовою поділяються на похідні:

- 1) фенотіазину (аміназин, стаперазин, трифтазин, тіоридазин та ін.);
- 2) тіоксантену (хлорпротиксен);
- 3) бутирофенону (галоперидол, триф-луперидол, дроперидол, меторин);
- 4) індолу (препарати раувольфії, кар-бідин);
- 5) бензатидів (сульпірид).

Похідні фенотіазину

До групи похідних фенотіазину належать сполуки, що містять:

1) при атомі азоту фенотіазинового ряду діалкіламіноалкільний ланцюг — аліфатичні похідні (**аміназин, пропазин, левомепромазин**);

2) у бічному ланцюзі ядро піперазину — похідні піперазину (**метеразин, етаперазин, трифтазин, фторфеназин**);

3) у бічному ланцюзі ядро піперидину — похідні піперидину (**тіоридазин, периціазин, неуптил**).

Усі похідні фенотіазину мають спільну дію, а також свої фармакодинамічні і фар-макокінетичні особливості.

Препарати першої групи мають виразну антипсихотичну дію, що визначається суттєвим гальмівним компонентом: млявість, розумова і фізична загальмованість, апатичність і пасивність (гіпноседативна дія). За силою седативної дії вони перевершують препарати інших груп, проте їхні побічні екстрапірамідні порушення відрізняються загальмованістю і гіпокінезією, дуже близько до акінетичного синдрому (повної нерухомості).

Препарати другої групи також мають значний антипсихотичний вплив, проте він супроводжується активізуючою (стимулюючою) дією, а екстрапірамідні порушення набувають характеру гіпер- або дискінетичних.

Препарати третьої групи мають незначну антипсихотичну активність, при цьому не мають гіпноседативного ефекту і рідко викликають екстрапірамідні порушення.

Фармакокінетика. Похідні фенотіазину добре розчиняються у воді. При парентеральному або ректальному введенні абсорбуються краще, ніж при введенні всередину. Максимальний рівень у плазмі крові визначається через 2-4 год після введення у м'яз. Близько 90 % речовини зв'язують транспортні білки плазми. Фенотіазини

досить швидко покидають кровоносну систему. $T_{1/2}$ в середньому становить 15-20 год, хоча можуть бути значні індивідуальні коливання (від 2 до 100 год). У різних органах і тканинах накопичуються нерівномірно (найбільше в легенях, менше — в печінці, ще менше — в нирках, селезінці, надниркових залозах). Крізь гематоенцефалічний бар'єр похідні фенотіазину проникають добре, але їх вміст у тканинах головного мозку відносно невеликий (більше в середньому мозку, таламусі й гіпоталамусі, менше — у корі великих півкуль, ще менше — в їх білій речовині). Похідні фенотіазину, особливо аміназин, підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єру для інших речовин, зокрема для сполук фосфору. Концентрація в крові й цереброспінальній рідині не корелює з їх накопиченням в органах.

Метаболізм похідних фенотіазину відбувається здебільшого в печінці з утворенням трьох визначених груп метаболітів: окиснених (30 %), гідроксильованих (30 %), деметильованих (20 %). Останні 20 % сполук поки що не ідентифіковані. Фармакологічну активність мають окиснені й гідроксильовані метаболіти. Їх інактивація відбувається шляхом зв'язування з глюкуроною кислотою або подальшим окисненням з утворенням неактивних сульфоксидів. Швидкість інактивації залежить від індивідуальних особливостей організму, чим, очевидно, можна пояснити велику різницю в концентрації похідних фенотіазину в крові (цереброспінальній рідині) у різних хворих через однаковий проміжок часу після прийому однакових доз. З організму за добу виводиться близько 20 % прийнятої дози; 6 % виводиться з сечею у незміненому вигляді. Сліди метаболітів можна визначити в сечі через 12 місяців після припинення лікування.

Седативний ефект настає через 15 хв після внутрішньом'язового введення, через 2 год — після перорального і ще пізніше — після ректального. Через тиждень часто виникає толерантність відносно седативного і гіпотензивного ефекту. Анти-психотична дія виявляється, як правило, через 1-2 тижні після початку лікування.

Фармакодинаміка. Похідні фенотіазину мають широкий спектр дії, що дає змогу використовувати їх як психотропні, протиблювотні, а також як засоби проти гикавки. Вони знижують температуру тіла, тонус скелетних м'язів і артеріальний тиск, потенціюють дію снодійних та інших депримируючих засобів, мають антиабстинентну і протигістамінну дію. Це найактивніші засоби для усунення психомоторного збудження, марення і галюцинацій.

Незважаючи на велику кількість загальних рис у дії похідних фенотіазину, кожний препарат має свої особливості.

Аміназин — 2-хлор-10-(3-диметиламі-нопропіл)-фенотіазину гідрохлорид. Психотропний ефект розвивається через 40 — 50 хв після введення, зумовлюючи уповільнений перебіг психічних процесів, зникнення тривожності, напруження, страху.

Водночас уповільнюється мова, приєднується загальмованість довільних рухів як результат зниження рухової активності. З'являється сонливість, знижується рівень психомоторного збудження. Курсовий прийом аміназину протягом тижня посилює ці явища і призводить до емоційної монотонності, повної байдужості, поганого настрою. Протягом другого тижня симптоматика стабілізується на певному рівні. В окремих випадках тривалого приймання аміназину розвивається апатія і депресія. Може розвинути нейрорептичний синдром з явищами паркінсонізму.

Аміназин, адсорбуючись на постсинаптичних мембранах адрено- і дофамінреактивних нейронів, взаємодіє з відповідними рецепторами, конформуючи їх окремі елементи і тим самим стабілізуючи мембрани. Електролітний обмін і аеробне окиснення у нейроні пригнічуються, що знижує його функціональну активність.

Основним місцем дії аміназину є сітчастий утвір стовбура мозку (ослаблення активізуючої функції, з чим пов'язують реалізацію його психотропного ефекту). Саме цим пояснюється зниження швидкості перебігу психічних процесів, емоційна одноманітність і моторна загальмованість — складові антипсихотичного ефекту аміназину. З антипсихотичним ефектом безпосередньо пов'язано розслаблення посмугованої мускулатури, що зумовлено не тільки зниженням рухової ініціативи, а й пригніченням функцій низхідної активізуючої системи сітчастого утвору стовбура мозку. Цей ефект використовують у клінічній практиці для премедикації в хірургії, в боротьбі з судомою і ригідністю м'язів (під час інсульту та ін.). Загальне зниження активності мозку й окремих його структур створює сприятливі умови для пригнічувального впливу інших лікарських засобів. На фоні аміназину посилюються ефекти снодійних, протисудомних, міорелаксантів, алкоголю, наркотичних анальгетиків та інших депримируючих засобів.

Гіпотермічна дія аміназину пов'язана з пригніченням терморегуляторного центру, що супроводжується збільшенням тепловіддачі. Зниженню температури тіла сприяє і його судинорозширювальний ефект, що реалізується на рівні судинної стінки. З другого боку, аміназин, пригнічуючи психомоторну активність і окисні процеси, зменшує теплопродукцію. Протиблювотний вплив аміназину зумовлений зниженням збудження адренорецепторів тригерної зони блювотного центру у ділянці дна IV шлуночка, тому блювання, пов'язане з подразненням присінкового (вестибулярного) апарату або рецепторів слизових оболонок, аміназин не відвертає. Аміназин має адреноблокуючий вплив і на периферичні адренореактивні системи, наслідком чого є розширення периферичних судин і зниження артеріального тиску, компенсаторна тахікардія. Аміназин має слабкий протигістамінний вплив.

Показання. Аміназин призначають при ендогенних та екзогенних психозах, тяжких формах неврозу, психомоторному збудженні. Препарат швидко зменшує інтенсивність збудження, уповільнює хід психічних процесів, знижує ініціативу, викликає сонливість. У хворих на параноїдну форму шизофренії аміназин забезпечує виразний седативний ефект, а при кататонічній формі може знімати кататонічне збудження. Хворим на просту форму шизофренії призначати аміназин недоцільно: посилює апатичний стан.

У клініці внутрішніх хвороб аміназин як седативний засіб показаний хворим на гіпертензивну хворобу,

інфаркт міокарда з вираженим збудженням. Поряд з протигістамінними препаратами, анальгетиками застосовується для потенціювання дії наркотичних анальгетиків у складі нейролептичних сумішей при больовому синдромі як протишоковий засіб.

Протипоказання: захворювання печінки й нирок, порушення функції шлунка, декомпенсація серцево-судинної діяльності, виражена артеріальна гіпотензія, органічні ураження головного і спинного мозку, коматозний стан, вагітність.

Побічна дія розвивається залежно від фази дії препарату. Перша фаза триває 10-12 год. Спостерігається різке прискорення пульсу, зниження артеріального тиску дуже близько до ортостатичного колапсу, іноді гарячка, мимовільні рухи м'язів лица і верхніх кінцівок, дислептичні явища.

Друга фаза — адаптація організму, однак на другому-третьому тижні може розвинути друга хвиля небажаних явищ: виражені системні ураження і малодиференційовані загальні явища (блюкаючі больові відчуття і парестезії, диспепсія, дизурія, тимчасове зниження або підвищення температури тіла, порушення акомодатції).

Побічна дія у жінок розвиваються у 2-3 рази частіше, ніж у чоловіків. Переважають зміни крові: лейкопенія, агранулоцитоз, підвищення зсідання крові. Аміназин токсично діє на паренхіму печінки і має алергізуючий вплив на клітини жовчних ходів, що призводить до розвитку алергічної жовтяниці. Другим алергічним проявом дії аміназину є ураження шкіри і слизових оболонок у вигляді еритематозно-папульозного дерматиту, глоситу, набряку Квінке. Рідше розвивається цукровий діабет, нефротичний синдром, еритропенія, диспротейнемія, атрофія зорового нерва, стійкі екстрапірамідні порушення і парез кишок.

Найтяжчим наслідком тривалого (1,5-2 роки) застосування похідних фенотіазину є психічні порушення у вигляді психофармакологічної енцефалопатії, зниження інтелекту, емоційної нестійкості, спалахів тривожного збудження (псевролептичний синдром).

Психотропний спектр дії невролептиків другої групи, що містять у своїй структурі піперазинове кільце (**етаперазин, трифтазин** та ін.), є дещо іншим. Вони не знімають психомоторного збудження, антипсихотична дія помірна. Мають м'який заспокійливий вплив із психорелак-сацією, покращують самопочуття. Активізуючий компонент психотропного ефекту властивий для всіх похідних піперазину.

Похідні піперидину, третьої групи, зокрема **періціазин (неулептил)**, на відміну від інших похідних фенотіазину викликають не тільки адреноблокуючий, а й виражений загальний холіноблокуючий ефект. З цим пов'язують їх спазмолітичну дію і відсутність каталептогенного впливу. Протиблювотний ефект періціазину в 17 разів активніший, ніж аміназину, гіпотермічний — у 2 рази. Похідні піперидину різко потенціюють дію речовин, що пригнічують ЦНС. Власне психотропний ефект виражений порівняно слабо і при неглибокому ураженні, тому вони й застосовуються як «коректори поведінки», особливо ефективно в дитячій психіатрії.

Похідні тіоксантену.

За будовою і фармакологічними властивостями до групи похідних фенотіазину близько стоять похідні тіоксантену, зокрема **хлорпротиксен** (цис-2-хлор-9-β-диметиламінопропіліден)-тіоксантену гідрохлорид).

Препарат діє седативно і антипсихотично, посилює вплив снодійних і анальгетичних засобів, має виразну протиблювотну і протисудомну активність. За механізмом дії є помірним адреноблокуючим і активним антихолінергічним засобом. Не діє каталептично, антидепресивний ефект слабкий.

Протипоказання: при отруєнні алкоголем і снодійними, особам, схильним до колапсу, при епілепсії, паркінсонізмі, порушеннях кровотворення, ураженні печінки.

Хлорпротиксен не призначають хворим під час їх виробничої діяльності, особливо коли потребується чітка координована робота (водії, оператори та ін.).

Похідні бутирофенону

Бутирофенони — це похідні масляної кислоти, в яких група -ОН замінена фенільним радикалом.

Приєднання залишку бутирофенону до азоту піперидинового ядра або споріднених гетероциклів і введення в ядро-положення фенільного ядра бутирофенону атома фтору зумовили отримання цілої низки високоактивних невролептичних засобів (**галоперидол, трифлуперидол, дроперидол, меторин** тощо). Похідні бутирофенону є активними антипсихотичними засобами із стимулюючим компонентом. Найактивнішими сучасними невролептиками є **галоперидол і дроперидол**.

Фармакокінетика. **Галоперидол-4**-(яря-хлорфенілМ-[3-(шря-фторбензоїл)-пропіл]-піперидинол-4 є основою, добре розчиняється у воді, у зв'язку з чим швидко абсорбується з травного каналу (біодоступність 50-70 %).

Показання. Застосовують при психозах і психоневротичних станах з неспокоєм, страхом, психомоторним збудженням, агресивністю, в тому числі у випадках депресивно-параноїдної і циркулярної шизофренії, гострого алкогольного психозу. В малих дозах застосовують при неврозах, порушеннях сну, шкірному свербінні.

Препарат добре переноситься, не викликає розбитості й пригніченості. У деяких випадках розвивається сонливість, тахікардія, артеріальна гіпотензія, сухість у роті. Екстрапірамідні розлади трапляються рідко.

Через 30 хв найбільший вміст препарату виявляється в печінці, потім у сечовому міхурі, кишкової стінці, легенях, нирках, головному мозку. Білки плазми крові зв'язують близько 90 % галоперидолу. Максимальна концентрація у плазмі крові визначається через 2-6 год після прийому всередину і через 10-60 хв після внутрішньом'язової ін'єкції; залишається досить високою близько трьох діб. Проникність гематоенцефалічного бар'єру для похідних бутирофенону з віком зменшується. Судячи з тривалого збереження високої концентрації в крові, похідні бутирофенону, очевидно, мало змінюються в організмі. Метаболізуються переважно в печінці.

Екскреція уповільнена: за 5 діб нирки виділяють тільки 40 % введеної дози. Сліди препарату виявляються у

плазмі крові і в сечі через кілька тижнів після прийому одноразової дози. $T_{1/2}$ у плазмі крові становить у середньому 21 год і коливається протягом доби: вдень інтенсивність виділення більша, ніж уночі. Після внутрішньом'язового введення дія настає через 30–45 хв і триває 24 год, після перорального — до 72 год.

Фармакодинаміка. Психотропна дія галоперидолу виявляється виразним антигалюцинаторним впливом і швидкою редукцією галюцинацій. Дія препарату розвивається настільки швидко й ефективно, що може припинитись психоз. За антипсихотичною дією галоперидол перевищує піперазинові похідні фенотіазину і є своєрідним антипсихотичним засобом резерву, що застосовується у хворих, резистентних до інших невролептиків. Маючи седативний вплив, галоперидол потенціює дію снодійних, особливо анальгетиків.

Молекулярний механізм дії галоперидолу — блокування центральних α -норадренергічних і дофамінергічних рецепторів, а також прискорення розпаду дофаміну і зниження вмісту норадреналіну в мозку. Припускають також, що галоперидол вступає в конкурентні взаємозв'язки з глутаміновою кислотою за дофамінові рецептори.

До інших ефектів галоперидолу належить його протиблювотна (у 50 разів більша, ніж аміназину), гіпотермічна і виражена протисудомна дія. Разом з тим вплив на периферичні вегетативні реакції слабкий. Не має гангліоблокуючих властивостей, не впливає на частоту пульсу, секреторну і моторну функції травного каналу, не викликає ортостатичних реакцій.

Показання. Галоперидол застосовують для припинення збудження, особливо у випадках маніакального стану, гострого марення, алкогольного делірію із зоровими галюцинаціями, шизофренії (галюцинаторно-параноїдна форма), психомоторного збудження, галюцинаторного і параноїдного синдромів, ажитованої депресії, олігофренічного, інволюційного, епілептиформного психозу.

Галоперидол застосовують у поєднанні зі снодійними, засобами для наркозу, анальгетиками і протигістамінними засобами для підготовки до операції і в післяопераційний період для зменшення болю, під час шоку, при інфаркті міокарда, сильному блюванні, судах.

Протипоказання: органічні захворювання ЦНС, порушення ритму серцевої діяльності, недостатність нирок.

Побічна дія. У перші 30 хв після введення спостерігається підвищення частоти пульсу, іноді нудота, рідко блювання. У третини хворих розвиваються неврологічні розлади у вигляді гострих і па-роксизмальних екстрапірамідних порушень. Соматичні ускладнення трапляються рідко, можливе загострення глаукоми, токсикодермії.

Дроперидол — за фармакологічними властивостями нагадує галоперидол. Широко використовується не тільки у психіатрії, а й анестезіологічній практиці для невролептанельгезії у поєднанні з фентанілом.

Похідні індолу.

До похідних індолу передусім належать **препарати раувольфії змієподібної**, основним алкалоїдом якої є **резерпін**, і низка синтетичних аналогів типу **карбідину**.

Препарати раувольфії мають гіпноседативну, а також виразну гіпотензивну дію, у зв'язку з чим застосовуються для лікування хворих на гіпертензивну хворобу. За механізмом дії резерпін є сим-патолітиком — зменшує резерв норадреналіну в пресинаптичній частині симпатичного волокна, що викликає одночасне зростання тону парасимпатичної частини автономної нервової системи.

Сулпірид (еглоніл) — похідна заміщених бензамідів. Поряд з антипсихотичним має антидепресивний ефект, вибірково блокує дофамінові (D_2) рецептори, однак при цьому рідко викликає екстрапірамідні розлади. У зв'язку з цим препарат відносять до групи «нетипових» невролептиків. Має протиблювотну дію, сприяє загосненню виразок шлунка і дванадцятипалої кишки.

Показання: шизофренія, депресія, мігрень, порушення поведінки у дітей, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки.

Побічна дія: артеріальна гіпотензія, розлади сну, алергічні реакції.

1.3.1.6.2. Транквілізатори.

До групи транквілізаторів (лат. *tranquillo(are)*) — заспокоювати, полегшувати) належать сполуки різноманітної хімічної природи, об'єднані одним характерним впливом — зняття патологічного відчуття страху, тривоги і напруги. Транквілізатори, як і невролептики мають пригнічуючий (депримуючий) вплив на ЦНС, проте вони відрізняються за силою і, головне, за характером свого впливу. Транквілізатори не мають виразного антипси-хотичного ефекту, вони сприяють усуненню різноманітних невротичних і неврозоподібних порушень, зменшуючи психоемоційне забарвлення поведінки людини.

Коли вперше у 1954 р. у США було випущено перший транквілізатор **мепробамат** (названий на відміну від невролептиків малим транквілізатором), його споживання лише за один рік нараховувало кілька мільярдів таблеток (близько 30 таблеток на одного мешканця). З'явилися повідомлення рекламного характеру, які вказували, ідо нарешті винайдено лікарський засіб проти головної хвороби ХХ століття — стресу. Водночас було розроблено інструкції, які зобов'язували не застосовувати транквілізаторів водіїв, льотчиків, операторів тощо. Проте перші два роки їх застосування розвіяли цей міф. Разом з тим бум застосування транквілізаторів не зменшувався, і лише в останні роки вироблено чітку стратегію і тактику їх клінічного застосування, а також можливість корекції психіки здорової людини.

Класифікація. За хімічною будовою транквілізатори можна поділити на чотири групи:

- 1) похідні 1,4-бензодіазепіну: хлорзепід (хлордіазепоксид, еленіум), діазепам (сібазон, реланіум), феназепам, нозепам (тазепам), мезепам (рудотель);
- 2) карбамінові ефіри пропандіолу: мепробамат (мепротан);
- 3) похідні дифенілметану (амізил);

4) транквілізатори різних хімічних груп (мебікар, тріоксазин, оксолідин).

У клінічній практиці транквілізатори часто розподіляють на дві групи: *типові й атипові*. До типових відносять похідні бензодіазепіну, враховуючи найбільшу вивченість механізму їхньої дії, значне поширення і застосування; до атипових — похідні інших хімічних класів.

Похідні бензодіазепіну

Вивчення похідних бензодіазепіну почалося ще в 30-ті роки, проте лише в кінці 50-х і на початку 60-х років вони остаточно увійшли до медичної практики. Похідні бензодіазепіну складають найпоширенішу групу психотропних лікарських засобів. Описано понад 2000 фармакологічно активних похідних бензодіазепіну, з яких понад 100 випускаються у світі у вигляді лікарських засобів. Більшість із них — це похідні 1,4-бензодіазепіну, проте застосовуються і похідні 1,5-бензодіазепіну.

Похідні бензодіазепіну широко застосовуються в клінічній практиці через низьку токсичність. Це також є причиною частого зловживання цією групою лікарських засобів, що сьогодні є серйозною проблемою.

Основним напрямом дії похідних бензодіазепіну є психічна дезадаптація, коли переважають психопатологічні порушення невротичного рівня. Сприяючи збалансуванню механізмів при порушенні психічної адаптації, транквілізатори чинять універсальний вплив на різноманітні психопатологічні прояви невротичного характеру. У процесі лікування транквілізаторами відбувається не тільки редукція емоційних компонентів у структурі невротичних і неврозоподібних порушень, а й зменшуються вегетативні дисфункції, неврастенічні порушення, розлади сну та інші прояви, властиві для більшості суміжних форм психічних розладів.

Аналіз відомостей про дію транквілізаторів, наявність широкого індивідуального спектра терапевтичної активності окремих препаратів дає змогу розділити їх клінічні ефекти на дві групи: власне психотропну активність, яка має специфічну спрямованість щодо психопатологічних порушень, та ефекти, які не мають безпосереднього відношення до психотропної дії, проте суттєво доповнюють її, мають насамперед нейровегетотропну спрямованість.

Фармакокінетика. Усі похідні бензодіазепіну добре абсорбуються з травного каналу і вже через 15 хв виявляються в крові. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1-3 год. Разом з тим фармакокінетичні параметри різних препаратів суттєво відрізняються.

Хлорзепід (хлордіазепоксид, еленіум) транспортується і виводиться відносно повільно. Перебуває позаклітинно в плазмі крові, де вступає у тривалий зв'язок з білками. У вільному стані в плазмі крові міститься лише 5-10 % уведеної речовини. Добре проникає крізь плацентарний і гематоенцефалічний бар'єр. У цереброспінальній рідині міститься така сама кількість його, як і в крові, а під час курсового лікування препарат має схильність до накопичення. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 3 год й утримується наступні 3 год. $T_{1/2}$ — 40-50 год. При пероральному введенні сибазону (діазепаму) абсорбується близько 75 % його дози, максимальна концентрація у плазмі крові настає через 1-1,5 год; при ректальному введенні абсорбується гірше. Проте в дитячому віці при ректальному введенні абсорбція відбувається швидко, максимальна концентрація досягається протягом 10-30 хв. 98 % препарату зв'язується білками плазми крові, а $T_{1/2}$ становить 25-50 год.

Період напіввиведення похідних бензодіазепіну залежить від віку. Якщо $T_{1/2}$ у новонароджених становить 31 год, грудних дітей — 8-14, дорослих — 24—72, то в осіб літнього віку досягає 100 год. На $T_{1/2}$ відбивається функціональний стан організму, супутні захворювання. У випадках гострого гепатиту $T_{1/2}$ у дорослих подовжується до 2-4 діб, цирозу печінки - подвоюється. При отруєнні похідними бензодіазепіну гемодіаліз не ефективний.

Похідні бензодіазепіну утворюють в організмі оборотні сполуки з білками крові, швидко проникають у тканини і відносно легко — через гематоенцефалічний бар'єр. Особливо високі концентрації виявляються в корі великого мозку, мозочка, в середньому і спинному мозку. Мають високу спорідненість з жировою тканиною, в якій накопичуються і з неї надходять у кров.

Похідні бензодіазепіну перетворюються переважно в печінці за допомогою ферментів мембран ендоплазматичної сітки гепатоцитів шляхом N-деметилування і гідроксилювання бензодіазепінової структури в положеннях 3 і 9. У результаті утворюються три основні метаболіти — *дизметилдіазепам*, *3-оксидіазепам* і *оксазепам*. Останній, очевидно, є діючою речовиною усіх похідних бензодіазепіну і широко використовується як самостійний засіб. Усі названі метаболіти розчинні у воді. Можливі й інші шляхи інактивації: розрив діазепінового кільця з утворенням бензофенонів; кон'югація з глюкуроною або сірчаною кислотою. Похідні бензодіазепіну виділяються насамперед із сечею (понад 60 %), з калом (20 %), до складу якого вони потрапляють з жовчю. У сечі переважають кон'югати. Незначна кількість їх виводиться з організму в незміненому вигляді.

Фармакодинаміка. Похідні бензодіазепіну впливають на різні структури ЦНС, проте їхня дія суттєво відрізняється від дії інших невротропних засобів, оскільки реалізується переважно через структури лімбічної системи, що регулюють емоційні реакції організму. Протиемоційна дія похідних бензодіазепіну особливо тісно пов'язана з морським коником. Ін'єкція діазепаму в цю структуру викликає у піддослідних тварин анксиолітичний ефект. Транквілізатори підвищують поріг збудливості оливоподібних ядер і морського коника на подразнення, пригнічують розряди, які йдуть від структур лімбічної системи, пригнічують неврони гіпоталамуса, що гальмують підвищення артеріального тиску.

Основним впливом похідних бензодіазепіну на поведінку тварин є зменшення напруження, страху й агресії, що, можливо, пов'язано з пригніченням активності системи «покарання». Головним типом невронів цієї

системи є серотонінергічні, з ефектом яких частково пояснюють анксиолітичну дію. Залежно від дози похідні бензодіазепіну мають заспокоювально-снотворну або слабку антидепресивну дію. У великих дозах вони виявляють антипсихотичну дію. Похідні тріазолбензодіазепіну мають антидепресивну активність. Підвищуючи поріг судомної збудливості, вони діють протисудомно. Майже всі похідні бензодіазепіну викликають міорелаксацію за рахунок центральної, а не периферичної дії.

Суттєву роль у дії психотропних засобів відіграють медіатори. Похідні бензодіазепіну незначною мірою впливають на рівень ацетилхоліну, серотоніну і норадреналіну в нормальних умовах, тоді як при патологічних процесах такий вплив підвищується. Похідні бензодіазепіну знижують обмін норадреналіну, серотоніну і зовсім не впливають на допамінергічні нейрони. Депримує дія препаратів усувається пікротоксином, який блокує рецептори ГАМК, що доводить участь ГАМК у гальмівній дії їх на головний мозок. ГАМК (утворюється з глутамінової кислоти) є загальним гальмівним медіатором у центральній нервовій системі. Зниження її рівня в мозку або блокада рецепторів призводить до психомоторного збудження, розладу мозкової діяльності, зниження судомного порога. Більшість досліджень підтверджує, що основним механізмом дії похідних бензодіазепіну є посилення пригнічувальної дії ГАМК.

Похідні бензодіазепіну не змінюють синтез і виділення ГАМК, безпосередньо не збуджують ГАМК-рецепторів, а тому не є агоністами ГАМК. Разом з тим доведено, що вони збільшують чутливість специфічних рецепторів до ГАМК. В основі механізму дії похідних бензодіазепіну на рецептори ГАМК, можливо, лежить витіснення специфічного білка, що зв'язаний з цим рецептором і модулює його чутливість.

Суттєвий крок уперед у розумінні дії похідних бензодіазепіну було зроблено у зв'язку з відкриттям у ЦНС тварин і людини селективних місць зв'язування похідних бензодіазепіну, які за аналогією зв'язування морфіну були названі бензодіазепіновими рецепторами (БДР). За допомогою радіолігандних методів визначено їх наявність у корі великого мозку, структурах лімбічної системи, таламуса, гіпоталамуса, а також встановлено щільність їх розташування.

Відкриття бензодіазепінових рецепторів є доказом високої спорідненості похідних бензодіазепіну з клітинними мембранами нейронів і припускає наявність ендогенних лігандів — невротиміляторів, що діють на ці рецептори. З бензодіазепіновими рецепторами пов'язуються енкефаліни й ендорфіни, проте специфічних лігандів не виявлено, незважаючи на те що цю роль відводять близько 20 сполукам. Певну ясність у це питання вносить загальновизнаний факт функціонального і морфологічного зв'язку бензодіазепінових і ГАМК-рецепторів. Вони якоюсь мірою пояснюють ГАМК-ергічний механізм дії похідних бензодіазепіну. Про взаємозв'язок рецепторів обох типів свідчить той факт, що похідні бензодіазепіну посилюють спорідненість ГАМК до специфічних місць зв'язування, а агоністи цих рецепторів у свою чергу посилюють до них спорідненість похідних бензодіазепіну. Ці дані підтверджують і те, що структурний аналог ГАМК — мусцимол, амінооктова кислота (гальмує катаболізм ГАМК) значно посилюють зв'язування в корі мозку пацієнтів радіоактивного діазепаму.

Дослідженнями останніх років виявлено, що бензодіазепіновий рецептор може бути частиною великого комплексу, яким є ГАМК-ергічний рецептор. До його складу входить низка структур, таких, як «розпізнавальна», «виконавча», хлорний йонофор, що регулює проникність йонів хлору, білок — ГАМК-модулін, що має велику спорідненість до похідних бензодіазепіну тощо. Саме ГАМК-модулін вважається багатьма дослідниками справжнім рецептором для похідних бензодіазепіну. Отже, зв'язування з цим білком зумовлює зростання рецепторної чутливості щодо ГАМК, тобто підвищення її фіксації і, як наслідок, посилення її фізіологічних ефектів.

Проте є і суперечні факти, які свідчать про зв'язок БДР у мозку з місцями зв'язування кальцію, тобто кальцієвими каналами.

Разом з тим взаємозв'язок ГАМК-рецепторів і БДР не пояснює повною мірою дії транквілізаторів, що допускає існування й інших механізмів їхньої дії.

Показання. Основними показаннями для призначення похідних бензодіазепіну є так звані пограничні стани: невроз, неврастенія, істерія тощо. У хворих на невроз уже на 2-3-й день лікування значно зменшується тривожність, дратівливість, напруга, неспокій, страх, розлад сну. Причому, чим більше виражені тривожність і страх, тим скоріше і повніше виявляється лікувальний ефект (антифобічна дія). При неврозах, нав'язливих станах передусім зникають сковуючі страхи, хворі переборюють нав'язливість. При істерії знижується патологічна афективність, підвищується стійкість настрою. Одночасно зникає або зменшується серцебиття, аритмія, задишка й інші вісцероневротичні симптоми. При реактивній депресії зменшується зосередженість хворих на спогади. Пригніченість часто змінюється суб'єктивно приємним станом і безтурботністю. При невротичних станах застосовують усі похідні бензодіазепіну, але найефективнішим є феназепам.

Хлордіазепоксид призначають з 0,005-0,01 г, поступово збільшуючи дозу до 0,03-0,05 г на 1 добу.

Міорелаксантні і транквілізуючі властивості препаратів дають змогу успішно використовувати їх для лікування при атетозах, гіперкінезах, тиках і спастичних явищах, хореї. Певний ефект зареєстровано і при хворобі Паркінсона, хоча транквілізатори поступаються за ефективністю дії **циклодолу**, **норакіну** тощо.

Найширше транквілізатори застосовують у терапевтичній клініці при неврозах соматичної природи. У хворих на серцево-судинні неврози редукується або зникає біль у ділянці серця, порушення ритму, парестезії, стабілізується артеріальний тиск, нормалізується сон, зменшуються загальні астено-невротичні прояви.

Терапевтичний ефект, як правило, збільшується протягом першого тижня. У таких випадках переходять до середніх або помірних доз. У хворих з хронічною вінцевою недостатністю з вираженим ангіоневротичним компонентом стають рідшими напади стенокардії, зникає пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія.

Транквілізатори можна призначати хворим на бронхіальну астму, хоча в цьому випадку їх лікувальна роль є другорядною. Маючи виразну стреспротекторну дію, транквілізатори з успіхом застосовуються при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, ерозивному гастриті. При дискінезіях травного каналу застосування транквілізаторів менш ефективне. Проте слід пам'ятати, що в разі значного зниження тону с кишків, наявності атонічного запору похідні бензодіазепіну можуть поглибити ці порушення. Як допоміжні засоби транквілізатори можна призначати при екземі та інших шкірних захворюваннях, які супроводжуються свербінням.

Похідні бензодіазепіну широко застосовують в анестезіології й реаніматології, у хірургічній практиці в період підготовки до операції і в післяопераційний період. Вони входять до складу деяких літичних сумішей. В акушерстві й гінекології використовується не тільки транквілізуючий ефект (зменшення страху, тривожності, напруження), а й здатність прискорювати розкриття шийки матки під час пологів або абортів. Вони сприяють зняттю тяжких переживань під час клімаксу, особливо ускладненого, зменшують дратівливість, внутрішнє напруження, вегетодистонічні розлади, порушення сну. Похідні бензодіазепіну показані в стоматологічній практиці.

Протипоказання: гострі захворювання печінки, нирок, розлади дихання центрального походження, розлади свідомості (кома), міастенія, тяжкі розлади кровообігу зі значним зниженням артеріального тиску, глаукома, виражені форми гіпертрофії передміхурової залози. Похідні бензодіазепіну протипоказані особам, що виконують роботу, яка потребує швидких і точних психічних і фізичних реакцій; у перші 3 місяці вагітності і в період годування груддю; хворим з невротичними розладами депресивного характеру.

Побічна дія: сонливість, легке запаморочення, підвищена втома, погіршення зосередженості, пам'яті, інтелектуальних функцій; з'являється непевна хода, уповільнюється нервово-м'язова реакція, іноді спостерігається атаксія.

Незважаючи на депримуєчий характер дії похідних бензодіазепіну, можливі парадоксальні реакції: руховий неспокій, посмикування м'язів, порушення сну, підвищення збудливості, агресивності. Ці симптоми спостерігаються у 1 % хворих і пов'язані, очевидно, з різким пригніченням обміну серотоніну, що відіграє роль гальмівного медіатора.

Похідні бензодіазепіну можуть викликати зниження пізнавальних і психомоторних процесів з порушенням орієнтації і просторової оцінки, подовженням часу реакції. Ці небажані прояви слід особливо враховувати водіям, операторам та особам інших професій, які виконують складну координовану роботу. Іноді можуть виникати алергічні реакції, свербіння шкіри, запор. Можлива лейкопенія, агранулоцитоз.

Похідні бензодіазепіну, які призначають вагітним жінкам, можуть токсично впливати на плід, що пов'язано з їх повільним обміном у нього. У новонароджених такий вплив виявляється зниженням артеріального тиску, гіпотермією, порушенням смектального рефлексу. Похідні бензодіазепіну проникають у молоко матері, і таким чином зберігається небезпека подальшого надходження їх до організму дитини. При тривалому застосуванні можливе порушення менструального циклу, зниження статевого потягу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Антагоністами похідних бензодіазепіну є інгібітори MAO, стрихнін, а речовини, які пригнічують ЦНС (алкоголь, снодійні, невролептики, протисудомні, ненаркотичні анальгетики), навпаки, різко підсилюють їх дію. Через слабкий анти-холінергічний ефект можуть потенціювати побічну дію трициклічних антидепресантів, протигістамінних і спазмолітичних засобів. Серйозними є наслідки взаємодії похідних бензодіазепіну з міорелаксантами, що слід враховувати під час хірургічного втручання.

Карбамінові ефіри пропандіолу.

Представником цієї групи транквілізаторів є **мепротан** (**мепробамат** — дикарбамат 2-метил-2-пропілпропандіолу-1, 3).

Фармакокінетика. Препарат добре абсорбується у травному каналі. Фармакологічні ефекти виникають уже через 20 хв після прийому, максимальна концентрація у плазмі крові визначається через 1,5-2 год і зберігається протягом 5-6 год. У плазмі перебуває переважно у вільному стані. Добре проникає крізь гістогематичні бар'єри. При одноразовому прийомі розподіляється в організмі більш-менш рівномірно, проте в разі тривалого застосування накопичується головним чином у міокарді і м'язах верхніх кінцівок. Метаболізується в печінці шляхом утворення неактивного гідроксильованого продукту. Інактивується швидко, викликаючи індукцію мікросомних ферментів печінки. Мепротан і його гідроксильований продукт виділяються головним чином з сечею.

Фармакодинаміка. Знижує інтенсивність афективного напруження не тільки при неврозах і неврозоподібних станах, а й у здорових осіб, що потрапили в конфліктну ситуацію. Можна використовувати як транквілізатор-адаптоген: відновлюється емоційна рівновага, настає психічне заспокоєння, знижується гострота реакції на подразнення.

Є засобом вибору для лікування при невротичних і неврозоподібних станах з підвищеним емоційним напруженням і тривожністю. Зменшує дратівливість, частоту і ступінь афективних спалахів, нормалізує процес засинання. Значно зменшує ступінь вегетативних порушень, що супроводжують невротичний афект (підвищення артеріального тиску, вінцевий спазм, пітливість тощо). Застосовується при неврозах.

Мепротан не бере участі в обміні моноамінів мозку і не впливає на функції сітчастого утвору.

Умовнорефлекторну діяльність пригнічує в дозах, які в багато разів перевищують терапевтичні. Знижує біоелектричну активність нейронів лімбічної системи. Саме це й лежить, очевидно, в основі психотропного впливу препарату.

Показання. Призначають при невротичних і неврозоподібних станах, у тому числі при неврозах окремих

органів. Лікувальний ефект розвивається швидко, вже в перші дні прийому, середня добова доза — 1,5-2 г.

Побічна дія: диспепсичні явища, висип на шкірі; у разі тривалого лікування — млявість, слабкість, порушення координації рухів, ейфорія.

Похідні дифенілметану

Одним із препаратів цієї групи є **амізил**. За хімічною будовою і фармакологічними властивостями амізил близький до складних ефірів дифенілоцтової кислоти (типу спазмолітину). Фармакологічна активність різноманітна: холіноблокуюча, антисеротонінова, протигістамінна, місцево-анестезуюча, спазмолітична.

Найбільш вираженим є його холіноблокуючий ефект - блокує центральні й периферичні холіно-рецептори. У зв'язку з виразним блокуючим впливом на центральні (переважно м-) холінореактивні системи, амізил віднесено також до групи центральних холіноблокуючих (антихолінергічних) засобів. Його заспокійливу дію можна пояснити антагонізмом з антихолінергічними і холіноміметичними засобами. Амізил пригнічує кашльовий центр, моторну і секреторну функції органів, до складу яких входить гладка мускулатура.

У зв'язку з слабкою транквілізуючою дією і наявністю потужніших засобів амізил має обмежене застосування при неврозах і неврозоподібних станах. Разом з тим він широко застосовується у психіатричній практиці в поєднанні з барбітуратами, невролептиками та іншими транквілізаторами.

Побічна дія: сухість у роті, розширення зіниць, прискорення пульсу (див. «Атропін»).

Протипоказання: глаукома, водіям, операторам та ін.

Транквілізатори інших хімічних груп

До цієї групи входять різні за хімічною будовою сполуки, транквілізуючий ефект яких відрізняється за силою від типових транквілізаторів. Вони не мають такої виразної депримуєчої дії, не викликають міорелаксації, не порушують координації рухів, а отже, не погіршують працездатності. Внаслідок цього їх називають «денними» транквілізаторами і їх ширше можна застосовувати в робочий час.

До таких транквілізаторів належить **мебікар**. Має слабку транквілізуючу здатність, не будучи при цьому міорелаксантом і не порушуючи координації рухів, проте посилює ефект снодійних і нормалізує сон.

Показаний при неврозах і неврозоподібних станах, зумовлених як надмірною емоційною збудливістю, тривогою і дратівливістю, так і соматичними (особливо судинними та інволюційними) розладами.

До групи «денних» транквілізаторів належить також похідна 1,4-бензодіазепіну **мезапам (рудотель)**, що має седативну, анксиолітичну, міорелаксуючу і проти-судомну дію.

Близькими до мебікару є **тріоксазин** і **оксилідин**. Помірна транквілізуюча дія тріоксазину іноді поєднується з активізацією і підвищенням настрою без сонливості і загальмованості. Препарат не має міорелаксатної дії і майже не погіршує працездатності. Він добре переноситься і застосовується як в амбулаторних, так і стаціонарних умовах при невротичних розладах гіпостенічного характеру.

Оксилідин поряд із заспокійливим має виразний гіпотензивний ефект, тому препарат показаний при тривожно-депресивних станах, пов'язаних із розладами мозкового кровообігу (гіпертензивна хвороба, атеросклероз судин мозку, вегетосудинна дистонія) тощо.

1.3.1.6.3. Седативні засоби.

Седативні засоби (лат. sedatum — заспокоювати) належать до групи засобів, що пригнічують центральну нервову систему. Посилюючи процес гальмування або пригнічуючи збудження, препарати цієї групи мають регулюючий вплив на функції центральної нервової системи. Силою своєї дії седативні засоби значно поступаються перед невролептиками і транквілізаторами. Вони не викликають міорелаксації, атаксії, розбитості, сонливості і явищ залежності, широко застосовуються в амбулаторній практиці. Седативні засоби потенціюють ефект снодійних, ненаркотичних анальгетиків, невролептиків і транквілізаторів, полегшують настання сну, особливо при розладах невротичного характеру.

До седативних засобів належать **солі брому і магнію, препарати валеріани лікарської, кропиви собачої, або пустирника** (Leonurus L.), **синюхи блакитної** (Polemonium coeruleum L.), **пасифлори, півонії** (Paeonia L.) і створені на їх основі **комбіновані препарати (валокормід, валоседан, корвалол, збір заспокійливий тощо)**.

Натрію бромід. З моменту відкриття препаратів брому Баларом (1826) їх намагалися застосовувати при найрізноманітнішій патології. Проте справжнє місце серед лікарських засобів йому було відведено І. П. Павловим. Він вважав, що солі брому є «...могутнім регулятором і відновлювачем порушеної нервової діяльності, але за обов'язкової і суттєвої умови відповідного і точного дозування за типами і станами нервової системи».

Фармакокінетика. Бром є антагоністом хлору, витісняє його, хоч обидва вони проходять в організмі однаковий шлях. Добре абсорбується слизовою оболонкою травного каналу і вже через кілька хвилин потрапляє в сечу, слину та інші біологічні рідини. Розподіляється переважно в рідинах, у тому числі в плазмі крові, тоді як у клітинах його вміст незначний. Виводиться з організму (нирками, потовими залозами і через травний канал) повільно, кумулює. Період напіввиведення — близько двох тижнів; у першу добу виводиться близько 10 % прийнятої дози.

Фармакодинаміка. Броміди позитивно впливають на центральну нервову систему при неврозах, збудженні, станах незадоволення і внутрішнього напруження. Полегшують усі види внутрішнього (умовного) гальмування, концентрують поширене гальмування в ділянках його виникнення і перешкоджають поширенню до суміжних ділянок кори великого мозку, усуваючи тим самим гіпнотизацію, що сприяє відновленню «мозаїчної» активності кори. Сприяють відновленню умовно-рефлекторної діяльності в тих випадках, коли є патологічна інертність подразливого і недостатність гальмівного процесів.

Заспокійлива дія значною мірою пов'язана із здатністю бромідів викликати явища парабіозу. За даними

Пенфілда, бром усуває розлади ритму мозку, підвищує поріг його збудливості, чим можна пояснити його протиепілептичний ефект. З другого боку, його ефективність пропорційна ступеню збудження і типу психічної (вищої нервової) діяльності хворого.

Показання. Призначають при неврозах і неврозоподібних станах, судомах, у тому числі при епілепсії, хорей, спазмофільї, пілороспазмі, ларингоспазмі, при логоневрозах тощо.

Широко застосовують у хворих із соматичними захворюваннями (початкові стадії гіпертензивної та ішемічної хвороби серця, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки). Дозу підбирають залежно від характеру захворювання і типу вищої нервової діяльності. При неможливості визначення останнього лікування починають з малих доз, а якщо ефекту немає, дози поступово збільшують. Для посилення терапевтичного ефекту обмежують споживання солі.

Протипоказання. Індивідуальна непереносність бромідів, серцево-судинна недостатність, виражений атеросклероз, захворювання нирок, анемія, екзантематозний і бульозний висип на шкірі.

Побічна дія. У випадках тривалого застосування або ідіосинкразії до препарату може розвиватися інтоксикація - *бромізм*. З'являється загальна слабкість, підвищена стомлюваність, байдужість, погіршення пам'яті, слуху, зору, сонливість, уповільнене мовлення, атаксія, брадикардія. Особливі явища спостерігаються з боку шкіри і слизових оболонок: можливі кон'юнктивіт, риніт, бронхіт, гастроентероколіт, багатформна еритема, короподібний або скарлатинозний висип тощо. У таких випадках препарат відмінюють і призначають залежно від тяжкості стану натрію хлорид — у вигляді напою або парентерально. Паралельно — промивання шлунка, клізми, полоскання ротової порожнини, обмивання шкіри.

Кореневище з коренями валеріани. Кореневище і корені культивованої і дикорослої багаторічної рослини валеріани лікарської містять ефірні олії, головну частину яких утворює складний ефір борнеолу та ізовалеріанової кислоти; органічні кислоти, в тому числі вільну кислоту валеріанову і борнеол; алкалоїди (валерин і хітинін); дубильні, барвні речовини, цукри тощо. З валеріани готують настої, настойки, екстракти, збори.

Препарати валеріани зменшують збудливість ЦНС, посилюють ефект снодійних, мають спазмолітичну дію. Їх застосовують як заспокійливі засоби при нервовому збудженні, порушенні сну, неврозах серцево-судинної системи, спастичних станах травного каналу, спазмі судин головного мозку та ін. Комбінують також з іншими заспокійливими і серцевими засобами. Останніми дослідженнями встановлена слабка адреноблокуюча дія валеріани, а також позитивний вплив на гіпоталамус. Очевидно, тому препарати валеріани досить ефективні при неврозах з вираженими вегетативними порушеннями. У деяких хворих з підвищеною чутливістю або в разі передозування препарату розвиваються сонливість, пригніченість. Протипоказань, за винятком індивідуальної непереносності, не виявлено.

До препаратів валеріани близькі за характером дії препарати кропиви собачої і синюхи блакитної. Їх призначають у вигляді настоїв, настоек, часто разом з валеріаною, мелісою і пасифлорою.

1.3.1.6.4. Психодислептики.

Психодислептики (грец. *psyche* — душа; *dys* — розлад, порушення; *lepsis* — схоплювання) (галюциногени, психозоміметики) — це засоби, що викликають порушення нормальної психічної функції, подібне до психозу, яке супроводжується галюцинаціями. Ефект психодислептичних речовин настає при введенні відносно малих доз і є оборотним. До психодислептиків належать речовини рослинного або синтетичного походження, такі, як **мескалін, псилоцибін, гармін, препарати індійських конопель (план, марихуана, гашиш), дієтиламід лізергінової кислоти (ЛСД), алкалоїди опію**. Усі перелічені речовини, за винятком алкалоїдів опію (морфін), не є лікарськими засобами і для лікування не застосовуються. Єдиним винятком є алкалоїди опію пергідрофенантренового ряду, які застосовуються в медичній практиці для знеболювання (див. «Наркотичні анальгетики»).

Разом з тим лікар сьогодні дуже часто стикається з фактами вживання психодислептиків, тривале застосування яких викликає залежність — токсикоманію. Найхарактернішими симптомами інтоксикації є порушення сприймання, мислення, емоційного забарвлення психомоторної діяльності, рухові порушення. Соматичні розлади, як правило, супроводжуються психопатологічними, залежать від тривалості застосування психодислептиків, на зразок порушень психічної (вищої нервової) діяльності, наявності психоневрологічних порушень (на рівні «неповноцінності»).

Токсикоманія виникає внаслідок застосування одного психодислептику, проте можлива залежність від двох речовин і більше. Основним фармакологічним ефектом психодислептику є **ейфорія** (підвищення настрою, благодушність, відчуття веселощів, радості, виникнення приємного тілесного відчуття). Паралельно звужується свідомість (легкий ступінь потьмарення свідомості), що абстрагує особистість від неприємних переживань, подій, фактів, внутрішнього дискомфорту тощо. Мислення стає образним, чуттєвим, що призводить до зміни системи цінностей, мотивів і спонукань, зниження здатності до рухової реалізації психічних імпульсів. Порушення сприймання зводиться до тактильних, зорових і рухових ілюзій, слухової, зорової і хроматичної гіперестезії, виникненням скотом, фотоїсії, синестезії, шкірних кінестетичних відчуттів, порушення сприймання нормального плину часу, виникнення гіпнагогічних галюцинаторних образів, зорових і слухових галюцинацій порушень сенсорного синтезу (явища дереалізації-деперсоналізації).

Порушення мислення залежать від типу психодислептику, дози і коливаються в широкому діапазоні. Інкогерентність з неологізмами, порушеннями концентрації мислення і його сповільненням, виникненням марення негативного забарвлення у випадках приймання ЛСД до ейфоризуючого впливу морфіну або препаратів конопель з позитивними емоціями, веселковими, рожевими сновидіннями і галюцинаціями на тлі

зниження уваги і пам'яті.

Розрізняють гостре і хронічне отруєння психодислептиками.

При гострому отруєнні головним є встановлення діагнозу, а лікувальна тактика така сама, як при інших отруєннях. Усі форми хронічного отруєння психодислептиками (токсикоманія) характеризуються однотипністю розвитку і клінічної картини. Разом з тим клінічні спостереження дають змогу диференціювати різновиди отруєння. Для клінічної картини токсикоманії, незалежно від виду психодислептики, яким вона спричинена, характерні три синдроми: зміненої реактивності, психічної, а також фізичної (біологічної) залежності.

Під час лікування хворих враховують синдром відміни. Лікують потерпілих у закритих психіатричних лікувальних закладах. Специфічних засобів не існує. На першому місці — дезінтоксикаційна терапія з використанням стимуляторів тканинного дихання та інших метаболічних процесів (кислота аскорбінова, нікотина, тіамін). Паралельно призначають загально-зміцнювальні засоби, які стимулюють процеси обміну (вітаміни, гормони тощо). Надзвичайно важливим є призначення психотропних засобів (транквілізаторів, седативних, снодійних, адаптогенів, ноотропних). Вводять також лікарські засоби, що усувають супровідні прояви залежності (з боку судин серця, які покращують травлення, протигістамінні тощо).

Невролептики

Драже по 0,025 і 0,05 г; таблетки по 0,01 г; в ампулах по 1, 2,5 мл 2,5 % розчину. Усередину після їди по 0,025-0,05 г 1-3 рази на день (за потреби дозу збільшують до 0,6 г на добу; внутрішньом'язово — 1-5 мл 2,5 % розчину; при гострому психічному збудженні внутрішньовенно — 2-3 мл 2,5 % розчину в 20 мл 40 % розчину глюкози

Таблетки по 0,005 і 0,01 г; в ампулах по 1 мл 0,2 і 0,5 % розчину. Усередину по 0,005 г, послідовно підвищуючи дозу в середньому на 0,005 г на добу; внутрішньом'язово — 1-2 мл 0,2 % розчину

Таблетки по 0,0015 і 0,005 г; в ампулах по 1 мл 0,5 % розчину і по 10 мл 0,2 % розчину. Середня терапевтична доза 5-15 мг на добу

В ампулах по 5 і 10 мл 0,25 % розчину. Підшкірно, внутрішньом'язово по 1-4 мл 0,25 % розчину разом з 1-2 мл 0,005 % розчину фентанілу та 0,5 мл 0,1 % розчину атропіну (премедикація); внутрішньовенно по 2-5 мл 0,25 % розчину разом з 6-14 мл фентанілу — для введення в наркоз; внутрішньовенно по 1-2 мл з 1-2 мл фентанілу для усунення болю

Таблетки по 0,025-0,1 г; в ампулах по 2 мл 2,5 % розчину. Усередину по 0,05-0,1 г 2-3 рази на добу, послідовно збільшуючи дозу до 0,2-0,4 г на добу. Максимальна доза 0,6 г на добу; підтримувальна — 0,025-0,2 г (можна 1 раз на добу, увечері). Внутрішньом'язово по 1-2 мл 2,5 % розчину перед сном

В ампулах по 2 мл 5 % розчину; таблетки по 0,2 г; капсули по 0,05 г; у флаконах по 200 мл 0,5 % розчину. Усередину по 0,1-0,3 г на добу при захворюваннях внутрішніх органів. Дітям по 0,2-0,8 г на добу (іноді 1,2-1,6 г на добу); внутрішньом'язово — 0,1-0,8 г

Таблетки, драже по 0,015 і 0,05 г; в ампулах по 1 мл 2,5 % розчину. Усередину по 0,015-0,05 г 2-3 рази на добу, внутрішньом'язово по 1-2 мл

Транквілізатори.

Таблетки та драже по 0,005 г. Разова доза 0,005-0,01 г. Середня доза на добу 0,02-0,03 г. Можна поступово доводити добову дозу до 0,045-0,06 г на 2-4 прийоми. Для дорослих вища разова доза — 0,015 г, на добу — 0,06 г

Таблетки по 0,005, 0,001 і 0,002 г; в ампулах по 2 мл 0,5 % розчину. Усередину разова доза 0,005-0,015 г (до 0,02 г), добова — 0,015-0,045 г (максимальна — 0,06 г). Для дітей 1-3 років середня разова доза 0,001-0,002 г

Седативні засоби.

Розчин - 1, 2 і 3 %. Усередину по 0,1-1 г 3-4 рази на добу. Дітям залежно від віку по 0,05-0,4 г 3 рази на добу

В упаковці по 100 г чи в брикетах по 75 г; настойка (Tinctura Valerianae) — у флаконах по 30 мл; густий екстракт (Extr. Valerianae) — таблетки по 0,02 г; рідкий екстракт (Extr. Valerianae fluidum) для приготування мікстур 1:2. Усередину настій (6-20 г кореню на 180-200 мл води) по 1 ст. ложці 3-4 рази на день, дітям (2 : 50) по 1 ч. ложці на прийом; настойка — по 20-30 крапель 3-4 рази на день; екстракт густий в таблетках — по 0,02-0,04 г на прийом

В упаковці по 100 г; настойка (Tinctura Leonuri) — у флаконах по 25 мл; екстракт рідкий 1 : 2 (Extr. Leonuri fluidum). Усередину: настій (15,0 : 200,0) по 1 ст. ложці 3 рази на добу; настойка по 30-50 крап. 3-4 рази на добу; рідкий екстракт по 15-20 крап. 3-4 рази на добу Кореневище з коренями різане по 100 г. Усередину у вигляді настою (6,0 : 200,0 і 8,0 : 200,0) чи відвару (3,0 : 200,0 і 6,0 : 200,0) по 1 ст. ложці 3-5 разів на добу після їди під час бронхіту, при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у вигляді відвару по 1 ст. ложці 3 рази на добу після їди разом з настоем сушениці болотної (Herba Gnaphalii uliginosi) (10,0 : 200,0) по 3 ст. ложки 3 рази на добу до їди

Краплі у флаконі по 25 мл. Усередину по 10-40 крапель 3-4 рази на добу

1.3.2. Засоби, що стимулюють функцію центральної нервової системи.

Лікарські засоби, що стимулюють функцію центральної нервової системи, називають психотропними засобами збуджувальної дії. Вони здатні підвищувати функцію різних відділів центральної нервової системи, рефлекторну активність, а деякі з них — також інтегративну функцію мозку і пам'ять, усувати депресивні стани і запобігати їх виникненню.

Засоби, що стимулюють функцію центральної нервової системи:

1. Психостимулюючі
2. Психодислептики

Психостимулюючі засоби збуджують функцію центральної нервової системи без порушення психічної діяльності.

Психодислептики викликають патологічні зміни психічної діяльності. У людини виникають слухові й зорові галюцинації, з'являється патологічний страх, змінюється поведінка, спостерігається роздвоєння особистості. Тому цю групу речовин ще називають галюциногенами, (**ЛСД, марихуана, мескалін** та ін.). Механізм їх дії пов'язують з порушенням синтезу, процесів вивільнення та оборотного захоплення катехоламінів.

Класифікація. Психостимулюючі засоби поділяють на такі групи:

1. Антидепресанти.
2. Психомоторні стимулятори.
3. Ноотропні засоби.
4. Адаптогени.
5. Актопротектори.
6. Аналептики.

1.3.2.1. Психотропні засоби збуджувальної дії.

1.3.2.1.1. Антидепресанти

Антидепресанти — це група лікарських засобів, що виводять людину із стану депресії або субдепресії. Екзогенна або реактивна депресія розвивається внаслідок тяжкої психічної травми, соматичних захворювань, розумово-психічного стомлення, зловживання психотропними засобами, ендогенна — при психічних інфекційних захворюваннях, на фоні атеросклеротичних змін судин головного мозку.

Класифікація антидепресантів ґрунтується переважно за механізмом дії:

I. Лікарські засоби, що пригнічують захоплення моноамінів нейронами.

1. Засоби невибіркової дії, що блокують захоплення нейронами серотоніну і норадреналіну (імізин, амітриптилін, азафен, мапротилін та ін.).

2. Засоби вибіркової дії, що блокують захоплення нейронами:

- 1) серотоніну (флувоксамін, флуоксетин, серталін, пароксетин та ін.);
- 2) норадреналіну (мапротилін).

II. Інгібітори моноамінооксидази (MAO).

1. Засоби невибіркової та необоротної дії — інгібітори MAO-A і MAO-B (ніаламід).

2. Засоби вибіркової та оборотної дії — інгібітори MAO-A (піразидол, моклобемід).

Фармакокінетика. **Імізин** добре абсорбується з травного каналу. Перетворюється частково в печінці. Виводиться нирками у вигляді метаболітів і в незміненному вигляді (40 % протягом першої доби), а також частково через кишки. Максимальний ефект розвивається через 2-3 тижні.

Фармакодинаміка. Імізин підвищує ефект моноамінів, пригнічує оборотне захоплення нейронами норадреналіну, підвищуючи чутливість адренорецепторів до медіаторів і адренергічних впливів. Крім того, імізин підвищує вміст серотоніну пригнічуючи його оборотне захоплення: При цьому збільшується гальмівний утиліз серотоніну на лімбічну систему.

Психотропний вплив імізину певним чином визначається його центральною м-холіноблокуючою дією, пригніченням H₂-рецепторів. Ось чому антидепресивні властивості його поєднуються із слабким седативним ефектом, а при деяких станах — і з психостимулюючим впливом.

Поряд з цим імізин має периферичний м-холіноблокуючий вплив, діє спазмолітично, папавериноподібно і протигістамінно. У терапевтичних дозах імізин може знижувати артеріальний тиск.

Побічна дія: сухість у ротовій порожнині, порушення акомодатії, тахікардія, запор, затримка сечовиділення (ефекти, пов'язані з м-холіноблокуючим впливом): надмірне збудження центральної нервової системи (галюцинації, інсомнія, головний біль, тремор); алергічні реакції, жовтяниця, рідко — лейкопенія, агранулоцитоз, зниження артеріального тиску, ортостатичний колапс, аритмія, підвищення маси тіла.

Протипоказання: глаукома, затримка сечовиділення; не можна комбінувати з інгібіторами MAO (інтервал між прийманням препаратів цих двох груп 1,5-2 тижні).

Амітриптилін (адепрес, триптизол). Дія розвивається через 10-14 днів. На відміну від імізину амітриптилін поряд з антидепресивним ефектом діє седативно і має виразний м-холіноблокуючий вплив.

Азафен, незважаючи на помірну антипсихотичну активність, широко застосовується в клініці завдяки седативному впливу, відсутності м-холіноблокуючої активності, незначній токсичності (побічна дія спостерігається дуже рідко).

Мапротилін (людіоміл) є сполукою чотирициклічної будови. За фармакологічними властивостями і показаннями до застосування подібний до імізину. Абсорбується з травного каналу повільно, протягом 9-16 год. Майже 90 % зв'язується з білками плазми крові. Біотрансформується в печінці. Мапротилін і його метаболіти виводяться переважно нирками.

Засоби вибіркової дії, що блокують захоплення нейронами серотоніну, — флувоксамін (феварин), флуоксетин (портал), серталін (золофт), пароксетин (паксил). Ці препарати практично не мають м-холіноблокуючого ефекту, або він є незначним, а також мають седативну дію.

До інгібіторів MAO невибіркової і необоротної дії належить ніаламід (нуредаль — 1-[2-бензилкарбамоїл]-етил]-2-ізо-нікотинілоїл-гідразид). Препарат є найменш токсичним серед сполук подібного механізму дії. Антидепресивний ефект розвивається через 7-14 днів.

Фармакодинаміка. Механізм дії **ніаламиду** розвивається завдяки необоротній блокаді активності моноамінооксидази (MAO) типу А та В, внаслідок чого пригнічуються оксидне дезамінування норадреналіну і

серотоніну, що призводить до їх накопичення у тканинах мозку. Ніаламід є антагоністом резерпіну відносно седативного, антигіпертензивного та інших ефектів. Має також збуджувальний (тимоекретичний) вплив на функцію ЦНС, може викликати ейфорію.

Побічна дія: зниження систолічного тиску, інсомнія, головний біль, сухість у ротовій порожнині, затримка дефекації тощо.

Протипоказання: порушення функції печінки, нирок, декомпенсація функції серця, порушення кровообігу мозку (можлива ортостатична артеріальна гіпотензія). Після введення ніаламиду не можна призначати імизин та інші трициклічні антидепресанти, а також інгібітори МАО (потрібна перерва тривалістю 2-3 тижні). Під час лікування ніаламідом не слід вживати каву, пиво, квасолю та інші продукти, які містять моноаміни (можливе посилення ефектів останніх, артеріальна гіпертензія). Препарат може також потенціювати ефекти барбітуратів, місцевоанестезуючих, антигіпертензивних засобів, тому комбінувати його з ними слід дуже обережно.

До інгібіторів МАО вибіркової оборотної дії належать насамперед сполуки чотирициклічної структури — **піразидол і маклобемід**, що переважно оборотно блокують активність МАО-А, потенціюють дію симпатоміметичних амінів. Ефект піразидолу розвивається через 7-14 діб. Холіноблокуючого ефекту немає.

Тимолептична — антидепресивна дія піразидолу поєднується а регулюючим впливом на функцію ЦНС: стимулюючим (на фоні пригнічення) і седативним (на фоні неспокою).

Побічна дія: втомлюваність, сонливість, головний біль, запаморочення, ін-сомнія, пониження артеріального тиску розвиваються рідко і зникають після зменшення дози препарату. Не слід призначати одночасно з інгібіторами МАО.

1.3.2.1.2. Психомоторні стимулятори.

Психомоторні стимулятори — це засоби, що підвищують фізичну й розумову працездатність, настрій, зменшують стомлення, потребу в їжі.

Їх **класифікують** за хімічною будовою:

1. **Похідні пурину** (кофеїн-бензоат натрію);
2. **Похідні фенілакіламіну** (фенамін, сиднокарб);
3. **Похідні піперидину** (меридил).

Ці препарати покращують умовнорефлекторну діяльність організму, прискорюють проведення збудження у невронах, підвищують процеси сумації, ірадіації імпульсів у центральній нервовій системі тощо.

Стимулюючий вплив препаратів на центральну нервову систему, зокрема на центри довгастого мозку, розвивається швидко, підвищується стійкість до фізичного навантаження. Препарати цієї групи зменшують гальмівні процеси.

Типовим представником психомоторних стимуляторів є **кофеїн**, що належить до похідних пурину, або ксантину (1, 3, 5-триметилксантин). Диметилксантини (**теофілін, теобромін**) не мають виразного впливу на центральну нервову систему, але відомі як спазмолітики, бронхорозширювальні, сечогінні та антигіпертензивні засоби.

Кофеїн є алкалоїдом, що міститься в листі чаю (*Thea sinensis*), насінні кави (*Coffea arabica*), горіхах кола (*Cola acuminata*) та інших рослин.

Фармакокінетика. Кофеїн у вигляді водорозчинних солей добре абсорбується в кишках. Переважна частина біотрансформується головним чином у печінці шляхом диметилування, окиснення. Близько 10 % кофеїну виводиться у незміненному вигляді через нирки, кишки.

Фармакодинаміка. Кофеїн має психостимулюючий та аналептичний ефекти. Механізм психостимулюючої дії полягає у блокаді фосфодіестерази тканин мозку, накопиченні цАМФ та стимуляції глікогенлізу. Певне значення має антагонізм з **аденозином** (конкуренція за аденозинові (пуринергічні) A₁ та A₂-рецептори).

Аденозин пригнічує функцію центральної нервової системи. Під впливом кофеїну стимулюється психічна діяльність, підвищується розумова і фізична працездатність, рухова активність, скорочується тривалість відповіді на зовнішні подразнення. Стимулюючий вплив залежить від типу нервової діяльності (для слабкого типу потрібні малі дози кофеїну, для сильного — більші). Суттєве значення для фар-макодинаміки кофеїну мають дози. Кофеїн у малих дозах спричиняє переважно стимулюючий вплив, у великих — пригнічу вальний (внаслідок виснаження функції нервових клітин).

Аналептична дія пов'язана з впливом на центри довгастого мозку — дихальний, судиноруховий. Крім того, кофеїн збуджує центри блукаючого нерва. Частіше спостерігається підвищення частоти й поглиблення дихання, але вплив на центри блукаючого нерва може змінити цей ефект. У великих дозах кофеїн посилює рефлекси спинного мозку внаслідок полегшення міжневронної передачі імпульсів. Неоднозначно впливає на міокард, може спостерігатися позитивний інотропний ефект, а у великих дозах — також позитивний хронотропний ефект внаслідок вивільнення кальцію з депо ендоплазматичної сітки. Проте часте збудження центрів блукаючого нерва може бути причиною брадикардії. Іноді кофеїн зовсім не впливає на функцію серця.

У великих дозах кофеїн викликає тахікардію, іноді аритмію. Збільшенні хвилинного об'єму крові (серцевого викиду) може спостерігатися під впливом ксанти-нів і без тахікардії. Підвищення сили скоротливості міокарда сприяє збільшенню хвилинного об'єму крові і зумовлює зниження центрального венозного тиску. У здорових осіб зниження венозного тиску маскує кардіостимулюючий ефект, що викликає зменшення хвилинного об'єму крові.

Центральний і периферичний компоненти дії кофеїну спостерігаються також відносно судинного тонуусу. Коли кофеїн стимулює судиноруховий центр, тонус судин підвищується. Безпосередній спазмолітичний вплив кофеїну на гладкі м'язи стінки судин деяких органів викликає зниження їхнього тонуусу, що зменшує

навантаження на міокард. Однак судинорозширювальний вплив є короточасним, тому препарат не застосовують при захворюваннях периферичних судин. Кофеїн вибірково впливає на різні судинні ділянки: розширює вінцеві судини (особливо коли підвищений хвилинний об'єм крові, що прискорює вінцевий кровообіг), судини нирок посмугованих м'язів, звужує судини черевної порожнини, шкіри. Судини мозку кофеїн спочатку розширює, потім дещо тонізує. Центральний кровообіг і тиск цереброспінальної рідини знижується. Це пояснює ефективність кофеїну у випадках мігрені.

Ксантини розширюють легеневі артерії, знижуючи тиск у легеневій артерії. Цей ефект посилюється зниженням центрального венозного тиску. Вплив кофеїну на артеріальний тиск пов'язаний з кардіотропними та судинними ефектами. При артеріальній гіпотензії кофеїн підвищує (нормалізує) артеріальний тиск. Поєднане розширення периферичних судин і збільшення хвилинного об'єму крові зумовлює підвищення пульсового тиску, кровообігу, поліпшення гемодинаміки.

Під впливом кофеїну підвищується секреція залоз шлунка (збільшується кислотність шлункового соку і вміст пепсину в ньому). Кофеїн підвищує діурез, що є наслідком поліпшення ниркової гемодинаміки і пригнічення реабсорбції Na^+ й води в ниркових каналцях. Під впливом кофеїну підвищується загальний обмін, потреба в кисні, прискорюється глікогеноліз, ліполіз, виникає гіперглікемія. У великих дозах кофеїн викликає вивільнення адреналіну з мозкового шару надниркових залоз. Кофеїн знижує агрегацію тромбоцитів, стимулює процеси дозрівання лімфоцитів, тимоцитів.

Його застосовують для стимуляції психічної діяльності під час стомлення, мігрені, артеріальної гіпотензії. Кофеїн входить до складу комбінованих препаратів, частіше у поєднанні з ненаркотичними анальгетиками («Цитрамон», «Аскофен» та ін.).

Побічна дія: нудота, блювання, неспокій, збудження, інсомнія, тахікардія, серцева аритмія; за тривалого застосування розвивається звикання, може виникнути психічна залежність (теїзм).

Протипоказання: артеріальна гіпертензія, атеросклероз, глаукома.

До похідних фенілалкіламіну належить **фенамін (амфетамін)**. За хімічною будовою він наближається до ефедрину. У клінічній практиці не застосовується у зв'язку з розвитком психічної залежності. Приймання фенаміну для поліпшення спортивних показників (допінг) заборонено.

Дія сиднокарбу подібна до дії фенаміну, проте ефект розвивається поступово, зберігається довше.

Меридил менш активний, порівняно з фенаміном, але не викликає периферичних адреноміметичних ефектів і психічної залежності.

1.3.2.1.3. Ноотропні засоби.

Ноотропні (лат. *noсе* — розум і *thorpos* — споріднення) засоби завдяки сприятливому впливу на метаболічні процеси мозку поліпшують психічну, розумову діяльність, яка при патологічних станах є порушеною. Термін «ноотропні засоби» запропоновано у 1972 р. К. Журжеа, автором ноотропного засобу пірацетаму. На здоровий організм ці засоби не впливають, не змінюють умовні рефлексії й поведінку, біоелектричну та рухову активність.

Класифікація. Ноотропні засоби поділяють на такі групи:

1. Похідні піролідону (пірацетам — ноотропіл, етирацетам та ін.).
2. Похідні ГАМК (аміналон — гамалон, натрію оксibuтират, фенібут, пантогам, пікамілон та ін.).
3. Невропептиди та їх аналоги (синактендепо, тироліберин, мелатонін та ін.).
4. Цереброваскулярні засоби (серміон — ніцерголін; вінпоцетин — кавінтон; вінкапан — девінкан; стугерон — ци: ризин; пентоксифілін — трентал, агаприн; ксантинолу нікотинат — компламш та ін.).
5. Похідні піридоксину (піритинол енцефабол та ін.).
6. Антиоксиданти (мексидол, іонол, берлітін, кислота нікотинова, токоферолу ацетат та ін.).
7. Препарати інших груп (етимізол, калію оротат, енальбін, церебролізин, актовегін, солкосерил, рослинні препарати — рідкі екстракти, настойки женьшеню, ехінацеї, лимоннику, танакан, мемоплант, антихолінестеразні — галантамін та ін, м-холіноміметики, препарати амінокислот — глутамінова, гліцин та ін.).

Головним представником ноотропних засобів є **пірацетам (ноотропіл, піралем** — 2-оксо-1-піролідинацетамід). За хімічною будовою є циклічною сполукою ГАМК.

Фармакокінетика. При пероральному введенні препарат швидко абсорбується, через 30-40 хв досягає максимальної концентрації в крові, розподіляється рівномірно, проникає крізь гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри. У мозковій тканині накопичується через 1-4 години. $T_{1/2}$ близько 4 годин. Із цереброспінальної рідини пірацетам виводиться значно повільніше, що є показником його тропності до тканин мозку. Виводиться нирками переважно в незміненому вигляді.

Фармакодинаміка. Поліпшення розумової діяльності, пам'яті, здатності до навчання, інших інтегративних процесів, зумовлені пірацетамом, пов'язують з його впливом на глутаматні рецептори. Антиоксидна дія зумовлена переважно впливом на енергетичний обмін. Пірацетам поліпшує засвоєння глюкози, обмін АТФ, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилхоліну, підвищує активність аденілатциклази, фосфоліпази A_2 , стійкість тканин до нестачі кисню, пригнічує активність нуклеозидфосфатази, стимулює синтез РНК та кровообіг у тканинах мозку. Має антиоксидантний, антигіпоксичний вплив. Малотоксичний, має адаптаційні властивості, протисудомну, кардіопротекторну дію.

Показання: зниження розумової функції, що пов'язана з хронічними і дегенеративними ураженнями головного мозку (старечий вік, алкоголізм, геміплегія, інсульт, травми черепа, астеничний синдром).

Протипоказання: вагітність, гостра недостатність нирок.

Побічна дія: диспепсія, подразливість, порушення сну.

Пірацетам добре поєднується з серцево-судинними і психотропними засобами, потенціює ефект антидепресантів, його комбінують з цинаризином і кислотою оротовою.

Аміналон (гамалон, енцефалан, ганеврик) є γ -аміномасляною кислотою.

Фармакокінетика. Аміналон добре абсорбується з кишок, але погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр (при органічних ураженнях мозку ця проникність аміналону зростає). Аміналон перетворюється на сукцинову, гуанідилбетиролову кислоти, ГАМК, сечовину, γ -аміно-бутирилхолін та ін. Виводиться переважно з сечею.

Фармакодинаміка. Аміналон поліпшує кровообіг мозку, має протисудомні та антитоксичні властивості внаслідок нормалізації рівня ГАМК, знижує артеріальний тиск, особливо в умовах артеріальної гіпертензії, викликає брадикардію. Виявляє м'який психостимулюючий вплив, у випадках підвищеного вмісту глюкози в крові має гіпоглікемічну дію.

Показання: зниження пам'яті після травм, інсульту, інфекційних захворювань, артеріальна гіпотензія, брадикардія, паралічі, ускладнення атеросклерозу судин головного мозку, порушення мозкового кровообігу, головний біль, інсомнія, запаморочення, поліневрит, затримка розумового розвитку у дітей.

Побічна дія: диспепсія, розлади сну, відчуття жару.

Протипоказання: підвищена чутливість до препарату.

Ноотропні властивості мають препарати інших груп: вітаміни (кислота нікотина, піридоксин, токоферол, кислоти пантотенова, глутамінова та їх похідні (енцефалол та ін.); енерговмісні субстрати (рибоксин, АТФ, РНК); актовегін, церебролізін, пептидні гормони (вазопресин, окситоцин, кортикотропін) та інші судиноактивні речовини (серміон, вінпоцетин, похідні ксантинів та ін.).

Вінпоцетин (кавінтон) — етиловий ефір кислоти аповинкамінової є напівсинтетичною похідною сполукою алкалоїду девінкану — алкалоїду барвінку малого.

Фармакодинаміка. Розширює мозкові судини, стимулює мозковий кровообіг, підвищує оксигенацію тканин мозку, засвоєння глюкози. Знижує агрегацію тромбоцитів, пригнічує фосфодієстеразу, підвищує рівень цАМФ, впливає на метаболізм норадреналіну.

Показання: неврологічні захворювання, що пов'язані з порушеннями мозкового кровообігу, порушення пам'яті, афазія, клімактеричний синдром, захворювання очей (атеросклеротичні та ангіоспастичні зміни сітківки, судинної оболонки, вторинна глаукома, дегенеративні захворювання ока); зниження слуху судинного або токсичного походження; запаморочення присінкового походження.

Побічна дія: незначна артеріальна гіпотензія, аритмія, екстрасистолія.

Протипоказання: вагітність, лактація, тяжка ішемічна хвороба і аритмії серця.

Ніцерголін (серміон — 1,6-диметил-8РВ-бром-нікотиніол-оксиметил)-10 α -ме-токсирголін) — належить до групи α -адреноблокаторів.

Фармакодинаміка. Значно знижує тонус мозкових і периферичних судин. Зменшує цереброваскулярний опір, підвищує мозковий кровообіг, активізує обмін речовин у мозковій тканині. Підвищує постачання тканин мозку киснем і глюкозою, швидкість кровообігу в судинах кінцівок, знижує опір легених судин. Ніцерголін викликає поступове зниження артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією.

Показання: атеросклероз мозкових судин, тромбоз і емболія судин головного мозку, транзиторні порушення мозкового кровообігу, облітеруючий ендартерит, синдром Рейно, мігрень, гіпертензивний криз.

Побічна дія: запаморочення, сонливість, інсомнія, жар, приплив крові до лиця.

Протипоказання: підвищена чутливість до препарату.

Пентоксифілін (трентал, агапурин — 3,7-диметил-1- β -оксогексил)-ксантин) є спазмолітичним засобом.

Фармакодинаміка. Блокує фосфодієстеразу, конкурує з аденозином за рецептори і сприяє накопиченню цАМФ. Забезпечує тканини мозку киснем, поліпшує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, зменшує агрегацію тромбоцитів, підвищує еластичність еритроцитів.

Показання: захворювання мозку, в тому числі атеросклероз мозкових судин, ішемічна хвороба серця, стан після інфаркту міокарда, діабетична міопатія, нефроангіопатія; порушення периферичного кровообігу, судинна патологія очей (гостра і хронічна недостатність кровопостачання сітківки і судинної оболонки), функціональні порушення слуху.

Протипоказання: гострий інфаркт міокарда, значна кровотеча, виражений атеросклероз, вагітність.

Побічна дія: нудота, блювання, гастральгія, запаморочення, гіперемія шкіри лиця, зниження артеріального тиску при парентеральному введенні, свербіж шкіри, кропив'янка.

1.3.2.1.4. Адаптогени.

Адаптогени — це препарати переважно рослинного походження, які мають загальнотонізуючу дію на основні функції і системи, а також підвищують опірність організму до несприятливих впливів.

Типовими представниками цієї групи є настойка та **рідкі екстракти лимоннику, женьшеню, заманихи високої, родіолі рожевої (маньчжурської), елеутерококу, левзеї, ехінацеї**, що давно і широко використовуються народною медициною. Більшість цих лікарських рослин ростуть у Європі (заманиха висока, елеутерокок, ехінацея та ін.). Застосовують також препарати **сапарал** (сума амонійних основ солей тритерпенових глікозидів з кореню аралії високої) і **пантокрин** (рідкий спиртовий екстракт з рогів марала, ізюбра і плямистого оленя).

Фармакодинаміка адаптогенів:

1. Підвищення фізичної і розумової працездатності, зменшення втоми, порушень апетиту, відновлення добового циклу функцій організму.

2. Підвищення стійкості організму до впливу шкідливих чинників, високої температури повітря, охолодження, інтоксикацій промисловими отрутами, йонізуючого випромінювання тощо.

3. Підвищення специфічного і неспецифічного імунітету;

4. Поліпшення кровообігу, дихання, зору і слуху, кардіопротекторна і гепатопротекторна дія.

Механізм дії більшості адаптогенів пов'язують із:

1) активізацією синтезу РНК і білків, внаслідок чого спостерігаються відновні процеси;

2) зменшенням біохімічних порушень у випадках стресових реакцій, нормалізацією функції гіпофіза-адреналової та імунної систем.

Показання: фізичне перевантаження, фізичне і розумове перевтомлення, астеничний синдром, стан після інфекційних і соматичних захворювань, впливу радіації.

Побічна дія: надмірне збудження нервової і серцево-судинної системи, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія.

Протипоказання: гіпертензивна хвороба, підвищена дратливість, інсомнія, небезпечна кровотеча, геморагічний діатез, менструації.

Препарати не призначають у вечірній час, пантокрин, зокрема, не рекомендують при атеросклерозі, органічних захворюваннях серця, стенокардії, підвищеному зсіданні крові, тяжких формах гломерулонефриту, діареї.

1.3.2.1.5 Актопротектори.

Актопротектори (лат. *actus* — рух і *protector* — захисник) — це стимулятори працездатності, які підвищують резистентність організму до:

1) гострого кисневого голодування;

2) підвищення температури навколишнього середовища.

До цієї групи належить бемітил і також вітамінні препарати, біогенні стимулятори.

Бемітил — похідна бензімідазолу β-етилтіобензімідазолу гідробромід). Має психостимулюючу, антигіпоксичну дію, підвищує стійкість до фізичних навантажень.

Фармакодинаміка. Механізм дії пов'язують із стимуляцією синтезу макро-ергів, зниженням процесу виснаження медіаторів і потреби в кисні. Препарат має імуностимулюючий вплив.

Показання: астеничний стан, невроз, стан після перенесених травм та інші, коли показана стимуляція психічних і фізичних функцій.

Протипоказання: гіпоглікемія, підвищена чутливість до бемітилу.

Побічна дія: нудота, рідко блювання, неприємні відчуття в ділянці шлунка, головний біль, гіперемія шкіри лица.

1.3.2.1.6. Аналептики.

Аналептики (грец. *analepticos* — той що відновлює, піднімає, підкріплює) є стимуляторами центральної нервової системи загальної дії. Ці препарати класифікують за переважним впливом на ту чи іншу ділянку центральної нервової системи, за типом дії та хімічною будовою. До препаратів, що переважно впливають на кору великого мозку, належить кофеїн (див. «Психомоторні стимулятори»). **Класифікація аналептиків:** за переважним впливом на певну ділянку центральної нервової системи:

1) кору великого мозку (кофеїн);

2) довгастий мозок (етимізол, кордіамін, камфора, сульфокамфокаїн, бемеGRID, карбоген);

3) спинний мозок (стрихніну нітрат).

За типом дії:

1) аналептики прямої дії (бемеGRID, кофеїн, етимізол);

2) аналептики рефлекторної дії (лобеліну гідрохлорид, цититон, розчин аміаку);

3) аналептики змішаного типу дії — кордіамін, карбоген, камфора, сульфокамфокаїн.

БемеGRID (2-метил-2-етилглутаримід, або 2,6-діоксометилетилпіперидин).

Фармакокінетика. БемеGRID добре абсорбується з травного каналу. Високі концентрації швидко створюються в крові лише при внутрішньовенному введенні. БемеGRID швидко і відносно рівномірно розподіляється у тканинах організму, з білками крові зв'язується у невеликій кількості. Частково окиснюється в печінці, виводиться нирками переважно у незміненому вигляді, а також у вигляді метаболітів.

Фармакодинаміка. БемеGRID має прямий стимулюючий вплив на центри довгастого мозку, переважно на дихальний, менше — на судиноруховий. Підвищує амплітуду і частоту дихальних рухів, прискорює вихід з коматозного стану і пробудження. Механізм дії бемеGRIDу — пригнічення ГАМК-А-рецепторів.

Показання: отруєння снодійними легкого ступеня, передозування наркотичних анальгетиків, засобів для наркозу, спирту етилового. Препарат доцільно поєднувати з іншими аналептиками і мезатоном.

Протипоказання: психози, психомоторне збудження, епілепсія, отруєння засобами, що можуть викликати судоми.

Побічна дія: м'язові фасцикуляції, тремор, підвищення рефлекторної збудливості, гіпервентиляція, нудота, блювання, клонікотонічні судоми, аритмії серця. Для усунення цих явищ призначають тіопентал-натрій, гексенал, діазепам.

Кордіамін (нікетамід, корамін) -25 % розчин діетиленаміду нікотинової кислоти.

Фармакокінетика Кордіамін добре абсорбується у кров при всіх способах введення, відносно швидко руйнується, метаболізується в печінці до нікотинаміду, моноетиленаміду нікотинової кислоти, нікетамідоксида тощо. Виводиться з організму нирками у вигляді неактивних метаболітів.

Фармакодинаміка. Кордіамін збуджує центри довгастого мозку (дихальний, судиноруховий) прямо і рефлекторно (через зону сонної артерії). Підвищує загальний периферичний опір судин, артеріальний тиск, кровообіг, амплітуду і частоту дихання. Механізм дії пов'язують з пригніченням ГАМК-А-рецепторів. Прямого впливу на серце кордіамін не має, проте відновлює процеси обміну в міокарді при патологічних станах. Збуджує центри спинного мозку і виявляє гепатопротекторну дію. У зв'язку з тим, що кордіамін є похідною сполукою кислоти нікотинової, він має слабку протипелагричну дію.

Показання: порушення функції серця, ослаблення дихання під час інфекційних хвороб, шок, асфіксія під час хірургічних операцій та у післяопераційному періоді.

Противопоказання: схильність до судом.

Побічна дія: клонічні судоми, гіперемія лица, біль при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні. Препарат несумісний з кислотою аскорбіновою, лужнореагуючими препаратами.

Збуджувальний ефект на дихальний центр усувається введенням резерпіну, засобів для наркозу. Аналептична дія кордіаміну зменшується під впливом натрію-аміносаліцилату, фтивазиду, похідних фенотіазину. Пресорний ефект препарату зростає під впливом інгібіторів MAO.

Камфора — біциклічний кетон терпенового ряду. Природну камфору отримують з камфорного лавру (*Cinnamomum Camphora* Sieb), або з камфорного базилика (*Ocimum Methifolium* Nocht), синтетичну — з ялиці.

Фармакокінетика. Препарат швидко абсорбується, рівномірно розподіляється, екскретується переважно з сечею.

Фармакодинаміка. Камфора стимулює судиноруховий і дихальний центри безпосередньо і рефлекторно, підвищує скоротливу активність міокарда, поліпшує вільний кровообіг, мікроциркуляцію, стимулює синтез інтерферону, має відхаркувальний вплив. При місцевому застосуванні камфора має подразнювальну, протимікробну дію.

Показання: гостра і хронічна недостатність серця, колапс, пригнічення дихання при пневмонії та інших інфекційних захворюваннях, інтоксикації наркотичними анальгетиками, снодійними.

Противопоказання: епілепсія, схильність до судом, лактація, обмежено застосовують у випадках гострого ендокордиту.

Побічна дія: інфільтрати в місці введення, алергічні реакції.

Сульфокамфокаїн — комплексна сполука кислоти сульфокамфорної і новокаїну. Завдяки добрій розчинності у воді можна вводити внутрішньовенно, підшкірно.

Показання, протипоказання: ті самі, що для камфори.

Камфору і сульфокамфокаїн можна поєднувати з серцевими глікозидами, сечогінними, хіміотерапевтичними засобами.

Побічна дія: алергічні реакції у разі індивідуальної непереносимості.

Карбоген, етимізол, цититон, лобеліну гідрохлорид.

Стрихніну нітрат - нітрат алкалоїду насіння чилібухи (*Strychnos nux-vomica*).

Фармакокінетика. Препарат добре абсорбується при внутрішньому і парентеральному введенні, у травному каналі руйнується приблизно 30 % введеної дози, в організмі рівномірно розподіляється. Значна частина стрихніну трансформується в печінці і виводиться з організму нирками, кумулює.

Фармакодинаміка. Стрихніну нітрат впливає переважно на центри спинного мозку (чутливіші вставні нейрони). Полегшує передачу збудження в міжнейронних синапсах, підвищує рефлекторну збудливість усіх відділів центральної нервової системи, скорочує тривалість рефлекторних реакцій, сприяє поширенню збудження, пригнічує післясинаптичне гальмування, медіатором якого є гліцин. Стрихніну нітрат також стимулює функції кори головного мозку, посилює функцію зорових центрів кори великого мозку та сітківки ока, функцію аналізаторів смаку, нюху, дотику, збуджує судиноруховий, дихальний центри довгастого мозку.

Препарат стимулює вивільнення катехоламінів з надниркових залоз, внаслідок цього поліпшується дихання, підвищується артеріальний тиск, надходження крові до серця. Стрихнін сприяє підвищенню тону гладких і поскладаних м'язів, прискорює обмін речовин.

Показання: артеріальна гіпотензія, швидка втомлюваність, парези, паралічі, функціональні розлади зорового апарату, атонія травного каналу.

Противопоказання: артеріальна гіпертензія, стенокардія, атеросклероз, бронхіальна астма, гострий і хронічний гломерулонефрит, гепатит, тиротоксикоз, схильність до судом.

Побічна дія: напруженість м'язів, утруднення ковтання, дихання; у випадках гострого отруєння — підвищення рефлексів, тетанічні судоми.

Добре поєднується з іншими аналептиками.

Антидепресанти.

Таблетки по 0,025 г, вкриті оболонкою; в ампулах по 2 мл 1,25 % розчину. Усередину (після їди), починаючи з 0,075-0,1 г на добу, поступово підвищуючи дозу; внутрішньом'язово по 0,025 г (2 мл 1,25 % р-ну) 1-3 рази на добу. Тривалість лікування 4-6 тижнів

Таблетки по 0,025 г; в ампулах по 2 мл 1 % розчину (20 мг) . Усередину (після їди), починаючи з 0,05-0,075 г в день, поступово підвищуючи дозу; при тяжкій депресії можна починати введення внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 0,025 0, 04 г (25-40 мг) 3-4 рази на добу

Таблетки (драже) по 0,025 г. Усередину (після їди) у вигляді таблеток, починаючи з 0,05— 0,075 г на добу, краще у 2 прийоми — зранку і ввечері, щоб уникнути порушень нічного сну; за потреби дозу поступово підвищують

Таблетки по 0,1 г. Усередину по 1-2 табл. 2-3 рази на добу

Таблетки по 0,025 і 0,05 г. Усередину по 1-2 табл. 3 рази на добу.

Психомоторні стимулятори.

Порошок. Усередину (незалежно від їди, часто у поєднанні з ієнаркотичними анальгетиками)

Порошок і таблетки по 0,1; 0,2 г (для дорослих) і 0,075 г (для дітей); в ампулах 10 і 20 % розчин по 1 і 2 мл; шприц-тюбик по 1 мл Усередину в порошках і таблетках 2-3 рази на добу дорослим — по 0,1-0,2 г на прийом; під шкіру по 1 мл 10 або 20 % розчину; дітям — усередину по 0,025-0,1 г на прийом, під шкіру по 0,25- 1 мл 10 % розчину залежно від віку

Таблетки по 0,01 г. Усередину (у першій половині доби) в по 0,01-0,015 г на прийом

Таблетки по 0,005, 0,01 і 0,025 г. Усередину 1-2 рази на день у першій половині дня (до їди). За потреби дозу поступово підвищують дорослим до 0,015-0,025-0,05 г на добу

Ноотропні засоби.

Капсули по 0,4 г; таблетки, вкриті оболонкою, по 0,2 г; в ампулах по 5 мл 20 % розчину Усередину, починаючи з 1,2 г (по 0,4 г 3 рази на добу), доводять дозу до 2,4-3,2 г і більше на добу. Курс лікування від 2-3 тижнів до 2-6 місяців; внутрішньовенно або внутрішньом'язово, починаючи від 2-4 г, швидко доводять до 4-6 г на добу

Таблетки по 0,25 г. Усередину по 0,25-0,5 г 2-4 рази на день до їди, за потреби доводять дозу до 4 г. Курс лікування 2-4 місяці

Таблетки по 0,005 г; в ампулах по 2 мл (10 г). Усередину по 1-2 табл. 3 рази на день. Підтримувальна доза - по 1 табл. 3 рази на день; внутрішньовенно по 10 мг 3 рази на день.

Порушення зовнішнього дихання можуть бути зумовлені різними причинами: пригніченням дихального центру, спазмом бронхів, запаленням і набряком слизової оболонки дихальних шляхів, обструкцією бронхів секретом бронхіальних залоз, підвищенням трансудації, заповненням набряковою рідиною альвеол і дихальних шляхів тощо.

Класифікація. Лікарські засоби, що впливають на функцію органів дихання, поділяються на такі групи:

1. Стимулятори дихання.
2. Протикашльові засоби.
3. Відхаркувальні засоби.
4. Засоби, що застосовують у випадках бронхіальної обструкції.
5. Засоби, що застосовують при набряку легень.
6. Засоби, що призначають при захворюваннях органів дихання інфекційної природи (бронхіт, пневмонія, туберкульоз легень тощо) — див. «Протимікробні засоби».

2.1. Стимулятори дихання.

Частота і глибина дихання регулюється дихальним центром. Збудження дихального центру через рухові нерви передається на дихальні м'язи, внаслідок чого змінюється вентиляція і газообмін у легенях. У регуляції дихання активну участь бере автономна нервова система. При підвищенні тону симпатичної частини автономної нервової системи збільшується частота дихання, розширюються бронхи і зменшується секреція бронхіальних залоз. Підвищення тону парасимпатичної частини автономної нервової системи викликає уповільнення дихання, звуження бронхів і збільшення секреції бронхіальних залоз. Гостра недостатність дихання є однією з найбільш небезпечних ситуацій, що виникають при отруєнні вуглецю оксидом, при асфіксії новонароджених, утупленні тощо.

У випадках пригнічення дихання легкої і середньої тяжкості призначають стимулятори дихання (аналептики). Класифікацію аналептиків за типом дії — див. «Аналептики». Їх стимулююча дія зумовлена підвищенням збудливості нейронів, поліпшенням функції рефлекторного апарату, скороченням латентного періоду і посиленням рефлекторних відповідей різних відділів центральної нервової системи.

Збудження центру дихання під впливом аналептичних засобів зумовлює збільшення легеневої вентиляції та газообміну, підвищення вмісту кисню і зменшення вуглекислоти в крові, збільшує надходження кисню до тканин і виведення продуктів метаболізму, стимулює окисні процеси і відновлення кислотно-основної рівноваги організму. Одночасно збуджується судиноруховий центр, що викликає підвищення периферичного опору й артеріального тиску, поліпшення гемодинаміки. Деякі аналептичні засоби (кофеїн, камфора) мають також пряму стимулюючу дію на серце.

Зазначені ефекти виявляються головним чином в умовах пригнічення дихання і функції серця. Призначаючи стимулятори дихання, слід враховувати, що різниця між дозами, які збуджують дихання, і такими, що викликають судоми, відносно невелика.

Аналептичні засоби є антагоністами засобів для наркозу, снодійних, алкоголю, наркотичних анальгетиків і мають виразні «пробуджувальні» властивості: зменшення глибини і тривалості наркозу, відновлення рефлексів. Такий ефект достатньо виразний лише в разі застосування високих доз аналептиків, що значно перевищують терапевтичні і навіть мінімальні судомні дози. Тому у випадках отруєння токсинами, що пригнічують центральну нервову систему, аналептики вводять у дозах, достатніх для відновлення дихання, кровообігу і деяких рефлексів. Антагонізм між ними є двосторонній - вплив аналептиків можна зняти засобами для наркозу і снодійними.

Маючи спільні фармакологічні властивості, стимулятори дихання відрізняються один від одного за деякими параметрами фармакодинаміки і фармакокінетики. Вибір препарату залежить від причини пригнічення дихального центру і характеру порушень дихання.

БемеGRID належить до похідних піперидину. Застосовується головним чином у випадках отруєння барбітуратами. Фармакодинаміку **бемеGRIDу**, **кордіаміну**, **камфори**, **сульфокамфокаїну** — див. у розділі «Аналептики»; **кофеїну** — «Психомоторні стимулятори».

Етимізол (біс-(метиламід)-І-етиламідазол-4,5-дикарбонової кислоти) належить до групи антифеїнів — похідних діаміду імідазолкарбонової кислоти.

Фармакокінетика. Добре абсорбується в кишках і швидко проникає до тканин мозку. Метаболізується в печінці; екскретується переважно нирками. Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Фармакодинаміка. Механізм дії етимізолу пов'язують з пригніченням фосфодіестерази і накопиченням у тканинах цАМФ. Переважна дія етимізолу пов'язана з прямою стимуляцією дихального центру, що зумовлює прискорення і поглиблення дихання. Етимізол займає особливе місце серед стимуляторів дихання, оскільки, збуджуючи центри довгастого мозку і підкіркових утворень, одночасно пригнічує кору великого мозку. Препарат не виснажує нейрони дихального центру і не викликає пробуджу вального впливу при отруєнні наркотичними анальгетиками і снодійними засобами. Отже, етимізол поєднує в собі властивості аналептика і транквілізатора, тому його використовують як стимулятор дихання переважно у випадках отруєння морфіном та іншими наркотичними анальгетиками, а також у психіатрії як заспокійливий засіб.

Етимізол має також ноотроподібні властивості, поліпшує пам'ять, підвищує розумову працездатність. Стимулює продукцію кортикотропіну, зумовлюючи збільшення вмісту глюкокортикоїдів у крові, що викликає протизапальний і протиалергічний ефекти. Має імуномодулюючу і бронхорозширювальну здатність. Може стимулювати синтез легеневого сурфактанту, який сприяє розправленню альвеол. Етимізол помірно підвищує тонус міокарда, посмугованих м'язів, розширює в'язцеві судини, гальмує агрегацію тромбоцитів.

Показання: отруєння наркотичними анальгетиками, пригнічення дихання легкого і середнього ступеня під час і після наркозу, при різних станах, що супроводжуються зменшенням легеневої вентиляції, під час і після асфіксії у новонароджених, іноді при астенічних станах.

Побічна дія: диспепсичні явища, порушення сну, неспокій, запаморочення.

Протипоказання: психічне і рухове збудження.

Камфора є біциклічним кетоном терпенового ряду. В медицині використовують напівсинтетичну камфору, яку отримують з ялицевої олії.

Сульфокамфокаїн — комплексна сполука сульфокамфорної кислоти і новокаїну (див. «Аналептики»).

Карбоген — це суміш вуглецю діоксиду (5 — 7 %) з киснем (95 — 93 %), яку використовують для інгаляцій. Вуглецю діоксид є фізіологічним регулятором дихання. Він чинить прямий і рефлекторний вплив на дихальний центр (переважає пряма дія). Вдихання газової суміші з 3 % CO₂ підвищує вентиляцію легень у 2 рази, а з 7,5 % у 5 — 10 разів. Максимальний ефект розвивається через 5 — 6 хв. Вдихання великих концентрацій (понад 10 %) викликає значний ацидоз, задишку, судоми і параліч дихання.

Одночасно вуглецю діоксид збуджує судиноруховий центр, у зв'язку з чим звужуються периферичні судини і підвищується артеріальний тиск, але розширюються судини мозку. При підвищенні концентрації CO₂ у вдихуваному повітрі до 5% мозковий кровообіг зростає на 50 %, а при 7,5 % — удвічі. Розширення судин мозку пов'язане з прямим впливом CO₂ на гладкі м'язи їх стінки.

Показання: отруєння засобами для наркозу, вуглецю оксидом, сірководнем, асфіксія новонароджених, різні захворювання з недостатністю дихання, профілактика ателектазу легень, після наркозу тощо.

Обов'язковою умовою призначення карбогену є відсутність вираженої гіперкапнії, оскільки збільшення концентрації CO₂ може супроводжуватись не збудженням, а пригніченням дихального центру. Якщо через 5 — 8 хв від початку інгаляції CO₂ дихання не поліпшується, інгаляцію потрібно припинити.

Лобелін і цититон є н-холіноміметиками.

2.2. Протикашльові засоби.

Протикашльові засоби знижують збудливість кашльового центру і пригнічують кашель.

Процес очищення дихальних шляхів відбувається внаслідок рефлекторного підвищення секреції бронхіальних залоз, активності миготливого епітелію і перистальтичних рухів бронхіол. Подразнення кашльових рефлексогенних зон, особливо в ділянці біфуркації трахеї і нижче гортані, викликає кашель. Кашель — це рефлекторний акт, що координується кашльовим центром, який міститься у довгастому мозку поруч з дихальним. Кашель є захисною реакцією, що сприяє усуненню подразника з дихальних шляхів. У випадках їх заповнення секрет стає в'язким за рахунок збільшення концентрації білків, глікозаміногліканів, лейкоцитів і відділяється важко. Кашель набуває тривалого характеру і виснажує хворого. Напад кашлю викликає підвищення тону бронхіальних м'язів, розтягнення легень, зниження легеневої вентиляції, порушення функції серця і кровообігу в малому та великому колах. Застосовуючи протикашльові засоби, повністю пригнічувати кашель не слід, оскільки це погіршує самоочищення бронхів і затримує процес одужання.

Проти кашлю застосовують лікарські засоби, що пригнічують кашель (*протикашльові*), і засоби, які полегшують виділення харкотиння (*відхаркувальні*).

Класифікація. *Протикашльові засоби поділяють на дві групи:*

1. Засоби центральної дії, що пригнічують кашльовий центр:
 - а) наркотичні анальгетики (**кодеїну фосфат**, **морфіну гідрохлорид**);
 - б) ненаркотичні протикашльові засоби (**глюцин**, **окселадин**).

2. Засоби периферичної дії, які блокують чутливі нервові закінчення кашльових рефлексогенних зон (**лібексин**).

До препаратів центральної дії належать наркотичні анальгетики (кодеїну фосфат, морфіну гідрохлорид) та ненаркотичні протикашльові засоби (глюцину гідрохлорид, окселадин, бутамірату цитрат), які застосовують у тих випадках, коли кашель не має продуктивного характеру. Головним показанням для їх застосування є тривалий сухий кашель при хронічних запальних процесах дихальних шляхів.

У випадках тривалого застосування **кодеїну фосфату** разом з ослабленням кашлю зменшується легенева вентиляція внаслідок пригнічення дихального центру і виникає можливість пристрасті. Кодеїну фосфат протипоказаний дітям до 6 місяців. У зв'язку з можливістю розвитку пристрасті його призначають з обмеженнями, як і інші наркотичні анальгетики. Кодеїну фосфат входить до складу комбінованих таблеток, що застосовують проти кашлю **«Кодтерпін»**, **«Таблетки від кашлю»** та ін.

Глюцину гідрохлорид є алкалоїдом мацку жовтого родини макових. На відміну від опіатів, діє на кашльовий центр вибірково, не пригнічуючи дихання і не затримуючи виділення харкотиння. Не викликає обстипації і лікарської залежності, дітям не протипоказаний. Препарат має адреноблокуючі властивості, тому в разі зниженого артеріального тиску не рекомендується.

Окселадин (пакселадин, тусупрекс) вибірково пригнічує кашльовий центр. Не викликає сонливості, не пригнічує дихання, не впливає на моторику кишок.

Побічна дія: нудота, блювання, біль у надчеревній ділянці.

Бутамірату цитрат (інтусин, стоптусин, синекод) крім протикашльової має бронхорозширювальну, відхаркувальну, протизапальну дію.

Лібексин — це синтетичний препарат переважно периферичної дії з місцевоанестезуючими і спазмолітичними властивостями. За протикашльовим ефектом не поступається кодеїну гідрохлориду, проте не пригнічує дихання і не викликає залежності.

Показання: гостра респіраторна вірусна інфекція, бронхіт, бронхіальна астма та ін.

Засоби, які пригнічують кашель, комбінують з відхаркувальними.

2.3. Відхаркувальні засоби.

Класифікація. Відхаркувальні засоби за механізмом дії поділяють на такі групи:

1. Бронхосекреторні або секретомоторні засоби (регідранти), які сприяють видаленню рідкого харкотиння (трава термопсису, коріння алтеї, калію йодид, натрію гідрогенкарбонат та ін.):

а) засоби рефлекторної дії;

б) засоби резорбтивної дії.

2. Відхаркувальні засоби прямої дії (муколітики), що сприяють розріджуванню харкотиння (трипсин кристалічний, аце-тилцистеїн, бромгексин, амброксол та ін.):

а) препарати протеолітичних ферментів (трипсин кристалічний, хімотрипсин), а також нуклеаз (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза);

б) синтетичні муколітики (ацетицистеїн, карбоцистеїн, месна);

в) стимулятори синтезу сурфактанту (бромгексин, амброксол — лазолван);

г) замінники сурфактанту (альвеофакт, екзосурф) — призначають немовлятам при синдромі дисемінованого внутрішньо-судинного згортання.

До бронхосекреторних засобів рефлекторної дії належить **трава термопсису, коріння алтеї лікарської, коріння китятка** (рос. — истод), **кореневище і коріння синюхи, трава фіалки триколірної** та ін.

Відхаркувальний ефект цих засобів пов'язаний з подразненням слизової оболонки шлунка, звідки пульси через чутливі шляхи потрапляють до ядер блукаючого нерва. Звідси збудження передається через еферентні волокна до залоз і гладких м'язів стінки бронхів, внаслідок чого посилюється секреція залоз, миготіння бронхіального епітелію і перистальтика бронхіол. В результаті харкотиння розріджується і прискорюється його виділення. Рідкий секрет, обволікаючи слизову оболонку, захищає її від подразнення, що сприяє згасанню запального процесу і кашлю.

Показання: бронхіт, бронхотрахеїт.

Побічна дія: у великих дозах — блювання (як блювотні засоби не використовуються, оскільки викликають тривалу нудоту і дуже подразнюють слизову оболонку шлунка).

До відхаркувальних засобів рефлекторної дії відносять також препарати: **терпінгідрат, ефірні олії** деяких рослин (плодів анісу, трави чебрецю, материнки звичайної, багна, коріння дев'ясила, листя підбілу звичайного), препарат комплексної дії **пертусин** та ін. **Калію йодид, амонію хлорид, натрію гідрогенкарбонат** діють резорбтивно. Після приймання всередину виділяються бронхіальними залозами, стимулюють секрецію, розріджують харкотиння, а також активізують рухову функцію епітелію бронхіол.

Поряд з підвищенням секреції бронхіальних залоз ці засоби мають протимікробну дію, розширюють бронхи. Натрію гідрогенкарбонат розплавляє муцин, а також полегшує виділення харкотиння при зміщенні його рН у лужний бік.

Показання: хронічний бронхіт.

Побічна дія: у випадках тривалого застосування препаратів йоду може розвинути явище йодизму (нежить, слиновиділення, вугроподібний висип на шкірі). Побічні ефекти пов'язані з подразним впливом йоду в місцях виділення. У таких випадках препарат слід відмінити.

Протипоказання: гострі запальні процеси органів дихання, туберкульоз легень.

Ефірні олії і луки діють найефективніше у вигляді інгаляцій з водяною парою (наприклад, 2 % розчин

натрію гідрокарбонату з анісовою олією).

Відхаркувальні засоби прямої дії (муколітики) розріджують харкотиння, впливають на його фізичні та хімічні властивості. Протеолітичні ферменти (**трипсин кристалічний, хімотрипсин, дезоксирибонуклеаза**) розривають пептидні зв'язки білкових молекул. Через те вони мають неоднакову ефективність при різному складі харкотиння.

Ацетилцистеїн завдяки сульфгідрильним групам розриває дисульфідні зв'язки кислих глікозаміногліканів (мукополісахаридів) харкотиння, що викликає деполаризацію мукопротеїдів і зменшення в'язкості слизу.

Бромгексин та його похідна сполука **амброксол** нормалізують порушене співвідношення серозного та слизового компонентів бронхіального секрету. Препарати активізують секрецію слизових залоз і миготливого епітелію бронхів, сприяють видаленню слизового секрету, стимулюють синтез і секрецію сурфактанту.

Амброксол і бромгексин призначають у випадках густого, в'язкого, гнійного харкотиння.

При хронічному бронхіті, бронхоектазах, абсцесах легень, що зумовлені запаленням мікробного характеру, муколітики комбінують з протимікробними, а для кращого проникнення в патологічні вогнища - з бронхорозширювальними засобами.

2.4. Засоби, що застосовують у випадках бронхіальної обструкції.

Найчастішою причиною порушень дихання є бронхообструктивний синдром, що виникає при спазмах, набряку бройхів, трансудації і обтурації просвіту бронхів в'язким секретом.

Для лікування хворих з бронхіальною обструкцією використовують такі групи лікарських засобів.

1. Бронхорозширювальні засоби (бронхолітики):

а) β -адреноміметичні засоби (сальбутамол, фенотерол, тербуталін та ін.);

б) м-холіноблокатори (іпратропію бромід, атропіну сульфат);

в) міотропні засоби (еуфілін);

2. Протиалергічні, десенсибілізуючі засоби (кромолін-натрій, кетотифен, беклометазону дипропіонат та ін.).

3. Відхаркувальні (амброксол).

При інфекційно-алергічній формі бронхіальної астми для санації вогнищ інфекції, що викликають сенсibiлізацію організму і сприяють розвитку бронхообструктивного синдрому, використовують *протимікробні засоби* (антибіотики, сульфаніламідні препарати, похідні нітрофурану, тощо).

2.4.1. Бронхорозширювальні засоби

2.4.1.1. Адреноміметичні засоби.

Адреноміметичні засоби є головними для усунення нападів бронхіальної астми. Бронхорозширювальний ефект зумовлюється стимуляцією β_2 -адренорецепторів гладких м'язів стінки бронхів і базофільними гранулоцитами сполучної тканини (тучними клітинами), що супроводжується активацією аденілатциклази і накопиченням цАМФ. Останній перешкоджає відкриттю кальцієвих каналів і зв'язує вільний кальцій усередині клітини. Це супроводжується розслабленням бронхіальних м'язів і гальмуванням виділення медіаторів алергії базофільними гранулоцитами сполучної тканини. З адреноміметиків препаратами вибору є β_2 -адреноміметики — **сальбутамол, фенотерол, тербуталін**, а також препарати подовженої дії — **сальметерол, формотерол, кленбутерол**. Разом з тим, α - і β -адреноміметики (**адреналіну гідрохлорид, ефедрину гідрохлорид**), а також β_1 -адреноміметики (**ізадрин, орципреналіну сульфат**) також використовують для лікування хворих з бронхіальною обструкцією.

Адреналіну гідрохлорид стимулює α - і β -адренорецептори і тому має широкий спектр дії. Поряд з бронхорозширювальним ефектом він звужує судини (за винятком судин серця і скелетних м'язів, у яких переважають β_2 -адренорецептори), підвищує артеріальний тиск, посилює метаболізм, збудливість і скоротливість міокарда, збільшує систолічний і хвилинний об'єм серця, підвищує вміст глюкози в крові.

Бронхорозширювальний ефект реалізується на фоні спазму бронхів і забезпечується в дозі, що мало впливає на серце. Препарат пригнічує також виділення гістаміну з базофільних гранулоцитів сполучної тканини, який викликає спазм гладких м'язів. Збільшення хвилинного об'єму серця у випадках бронхообструктивного синдрому, частково компенсується розширенням судин скелетних м'язів. Бронхорозширювальний ефект настає через 3 — 5 хв і триває 30-40 хв.

Побічна дія адреналіну пов'язана зі зниженням чутливості β_2 -адренорецепторів. Тому збільшення доз адреналіну призводить до різкого збудження β_1 - і α -адренорецепторів, внаслідок чого підвищується хвилинний, систолічний об'єм крові, периферичний судинний опір і артеріальний тиск, що призводить до розвитку аритмії і недостатності серця.

У кінцевих ділянках бронхів розташовані β -адренорецептори. Їх збудження викликає погіршення прохідності бронхів і порушення альвеолярного газообміну, а також звуження судин легень. Щоб запобігти таким ускладненням, можна поєднувати адреналіну гідрохлорид з α -адреноблокаторами, особливо в разі нечутливості β_2 -адренорецепторів.

Показання: напад бронхіальної астми.

Протипоказання: захворювання серця й судин, порушення серцевого ритму, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, тиротоксикоз.

Ефедрину гідрохлорид - непрямої α - і β -адреноміметик. Препарат використовують рідше у зв'язку з розвитком до нього лікарської залежності.

Ізадрин (ізопреналін) збуджує β_1 і β_2 -адренорецептори, тому має кардіотонічний ефект, що небажано для лікування хворих на бронхіальну астму. У зв'язку з цим його застосовують рідко, здебільшого у вигляді

інгаляцій 0,5 % розчину по 0,5 — 1 мл на сеанс, а після припинення нападу для підтримувальної терапії — у таблетках (тримати за щогою до повного розсмоктування, не ковтати).

Орципреналіну сульфат (алупент, астмопент) більше впливає на β_2 -адренорецептори порівняно з ізадрином, але поступається препаратам з більш вибірковою дією — сальбутамолу, фенотеролу, тербуталіну.

Орципреналіну сульфат порівняно з ізадрином має тривалішу бронхорозширювальну дію (4 — 5 год).

Призначають у вигляді інгаляцій, внутрішньом'язово, підшкірно і всередину.

Препаратами вибору для усунення нападу бронхіальної астми є селективні β_2 -адреноміметики: **сальбутамол (вентолін), тербуталін (бриканіл), фенотерол (беротек)**. Значною перевагою цих препаратів перед іншими адреноміметиками є відсутність вираженого впливу на серце, у зв'язку з чим побічні ефекти (тахікардія, підвищення хвилинного об'єму крові, артеріального тиску) спостерігаються рідко. Ці засоби не руйнуються КОМТ, тому діють тривалий час (4 — 8 год) і їх можна призначати всередину. Застосовують переважно у вигляді інгаляцій за допомогою дозуючих інгаляторів, можна вводити парентерально і всередину.

Аерозольний метод введення має значні переваги перед іншими. Оскільки лікарська речовина надходить безпосередньо в бронхи, мінаючи систему кровообігу, вона не руйнується в печінці, це дає змогу створювати достатню концентрацію її в бронхах, застосовуючи невеликі дози і зменшуючи токсичність. При цьому профілактичний і лікувальний ефект розвивається швидко. Якщо контакт аерозолу із слизовою оболонкою утруднений у випадках різкого ослаблення дихання і накопичення великої кількості слизу, перевагу надають ентеральному і парентеральному шляхам введення.

Сальбутамол (вентолін) за бронхорозширювальним ефектом перевищує ізадрин. За швидкістю і тривалістю дії (4 — 6 год) він аналогічний орципреналіну сульфату, але менше впливає на серцево-судинну систему. Препарат використовують за допомогою дозуючих інгаляторів.

Дія **тербуталіну (бриканіл)** дещо триваліша (5 — 6 год).

Фенотерол застосовують під час нападів бронхіальної астми в аерозольних інгаляторах, таблетках і супозиторіях. Ефект настає через 3 — 10 хв і триває 7 — 8 год.

Селективні β_2 -адреноміметики не чинять значного впливу на серцево-судинну систему, тому вони менш небезпечні, ніж адреналін, ефедрин та ізадрин.

Побічна дія (у випадках передозування препарату і безконтрольного використання інгаляцій): тремтіння м'язів. Найсерйозніше ускладнення — розвиток рефрактерності β_2 -адренорецепторів, внаслідок чого бронхорозширювальний ефект зникає, а розширення бронхіальних судин призводить до збільшення трансудації рідини і набряку слизової оболонки бронхів. У таких випадках зростає небезпека виникнення астматичного статусу. Ознакою рефрактерності β_2 -адренорецепторів є неефективність застосування β_2 -адреноміметиків протягом 4 год і більше.

До β_2 -адреноміметиків тривалої дії належить **формотерол** (8 — 10 год), **сальметерол** (12 год).

2.4.1.2. М-Холіноблокатори.

Механізм бронхорозширювальної дії пов'язаний з блокадою м-холінорецепторів гладких м'язів, внаслідок чого усувається стимулюючий вплив на них ацетилхоліну. Це супроводжується гальмуванням дегрануляції базофільних гранулоцитів сполучної тканини і підвищенням стійкості клітин-мішеней бронхів до впливу чинників анафілаксії. Поряд з розслабленням бронхіальних м'язів гальмується секреція бронхіальних залоз.

Основним препаратом цієї групи, що застосовують при бронхіальній астмі, є **іпратропію бромід (атровент)**. Крім блокади м-холінорецепторів, у механізмі його дії важливе значення має гальмування вивільнення тромбосану A2, який є одним з найпотужніших спазмогенів для бронхів. Препарат погано проходить крізь біологічні мембрани, тому резорбтивна дія його незначна. Вводять інгаляційно. Розширення бронхів починається через 20 — 30 хв, досягає максимуму через 1,5 — 2 год і зберігається протягом 4 — 8 год. За активністю поступається перед β_2 -адреноміметиками, проте до нього звикання виникає значно повільніше.

Іпратропію бромід призначають у тих самих випадках, що і β -адреноміметики у складі **беродуалу (з фенотеролом), комбівенту (з сальбутамолом)**.

Побічна дія: помірна сухість у ротовій порожнині.

Атропіну сульфат чинить слабкий бронхорозширювальний ефект. Діє переважно тоді, коли бронхоспазм пов'язаний з підвищеною чутливістю гладких м'язів до холінергічної імпульсації (наприклад, після перенесеного грипу, при хронічному бронхіті тощо).

Атропін блокує всі м-холінорецептори, тому має широкий спектр дії. У зв'язку з цим при його використанні можуть виникати різноманітні побічні ефекти. Найчастіше виникає сухість у роті та утруднене виділення харкотиння через пригнічення бронхіальної секреції.

Побічні ефекти, особливо пов'язані з пригніченням секреції, менше виражені при застосуванні **платифіліну гідротартрату, метацину**. Препарати менше впливають на акомодацию ока і внутрішньоочний тиск. Засоби призначають усередину і підшкірно. *Показання і протипоказання* такі самі, як і для атропіну сульфату.

2.4.1.3. Міотропні засоби.

Основним представником цієї групи є **еуфілін**, котрий складається з 80 % теофіліну і 20 % етилендіаміну.

Фармакокінетика. Еуфілін при введенні всередину абсорбується добре (понад 90 % дози). Для отримання швидкого ефекту його вводять внутрішньовенно (краще крапельно). Внутрішньом'язові ін'єкції є недоцільними через подразнювальний вплив і різку болючість та меншу ефективність. Використання у вигляді ректальних супозиторіїв також недоцільне через повільну і нерівномірну абсорбцію.

У крові 50 — 60 % еуфіліну зв'язується з білками. У тканинах еуфілін розподіляється рівномірно. Терапевтична концентрація у крові після введення всередину досягається через 1—2 год, при

внутрішньовенному введенні — через кілька хвилин і зберігається в печінці протягом 6 — 8 год.

Біотрансформація еуфіліну здійснюється в печінці шляхом окиснення й диметилювання і сповільнюється при гіпоксії, гарячці, недостатності серця, нирок, а також уночі. У цих випадках дозу еуфіліну слід зменшувати.

Еуфілін виводиться нирками у вигляді метаболітів (90 %) і в активній формі (10 %).

Режим дозування еуфіліну визначається ступенем бронхоспазму. У тяжких випадках призначають максимальні терапевтичні дози і вводять у два етапи: стартова доза — внутрішньовенно крапельно протягом 30 хв до швидкого досягнення терапевтичної концентрації, підтримувальна — зі швидкістю, що відповідає швидкості його виведення. Якщо немає потреби в інтенсивній терапії, добову дозу еуфіліну ділять на 3 — 4 введення. Для профілактики нападу бронхіальної астми підбирають індивідуальні добові дози, що призначають на 1—6 прийомів. Починати слід з мінімальної дози, збільшуючи її кожні 3 — 4 дні на 25 % до отримання стійкого лікувального результату. Оптимально підібрану профілактичну дозу можна вводити тривалий час, коригуючи її з урахуванням клінічної ефективності і появою небажаних наслідків.

Фармакодинаміка. Механізм дії еуфіліну багатокомпонентний. Найчастіше більшість дослідників пов'язують його з пригніченням активності фосфодіестерази, внаслідок чого накопичується цАМФ і зменшується синтез простагландину F₂ss, що викликає бронхоспастичний ефект. Еуфілін стимулює вивільнення адреналіну з мозкової речовини надниркових залоз і норадреналіну — в синапсах симпатичних нервів. Збільшення вмісту катехоламінів у крові пояснюють властивістю еуфіліну блокувати аденозинові (пуринергічні) рецептори. Для лікувального ефекту при бронхіальній астмі позитивне значення має поліпшення легеневої вентиляції внаслідок посиленого скорочення діафрагми і міжребрових м'язів, розширення судин легень, нирок, посмугованих м'язів, що зумовлює зменшення периферичного судинного опору, тиску в легеневій артерії і знижує гемодинамічне навантаження на серце. У той самий час безпосередньо на серце еуфілін чинить кардіотонічну дію, посилюючи його функцію і збільшуючи потребу в кисні. Еуфілін має також в'яжучий, діуретичний, антиагрегаційний вплив.

Побічна дія при застосуванні всередину — диспепсичні явища, що пов'язані з подразненням слизової оболонки шлунка й кишок; збуджувальний вплив на центральну нервову систему (відчуття неспокою, тремтіння, судороги, галюцинації); кардіотонічний вплив — тахікардія, аритмії, недостатність серця, артеріальна гіпертензія, венозний застій, набряк мозку.

Протипоказання: порушення ритму серця, різка артеріальна гіпотензія, серцево-судинна недостатність, інфаркт міокарда.

З групи метилксантинів для лікування хворих на бронхіальну астму застосовують також **теофілін** і **дипрофілін**. За механізмом дії і фармакологічними ефектами вони подібні до еуфіліну, проте поступаються йому за силою бронхорозширювального ефекту.

Теофілін на відміну від еуфіліну погано розчиняється у воді. Добре абсорбується в кишках. Його призначають усередину й у вигляді ректальних супозиторіїв. Тривалість застосування теофіліну залежить від терапевтичного ефекту й особливостей перебігу захворювання.

Побічні ефекти: нудота, блювання, пронос, збудження, головний біль; у випадках передозування можливі епілептичні напади.

Протипоказання: гостра недостатність серця, стенокардія, аритмії.

Тривалість дії теофіліну й еуфіліну не запобігає нічним нападам бронхіальної астми. Для цього призначають форми теофіліну подовженої дії — 2 рази на добу препарати 1-го покоління (**теопек, теодур**), 1 раз на добу — 2-го покоління (**тео-24, еуфілонг**).

2.4.2. Протиалергічні, десенсибілізуючі засоби.

До протиалергічних, десенсибілізуючих належать засоби:

1) нестероїдні, що гальмують вивільнення з базофільних гранулоцитів сполучної тканини медіаторів анафілаксії (**кромолін-натрій, недокроміл-натрій, кетотифен, оксатомід** та ін.);

2) стероїдні — глюкокортикоїди.

2.4.2.1. Нестероїдні засоби

Кромолін-натрій (натрію кромоглікат, інтал).

Фармакодинаміка. Механізм дії пов'язаний з пригніченням фосфодіестерази, накопиченням цАМФ і знизженням проникності мембран базофільних гранулоцитів сполучної тканини. При цьому пригнічується надходження Ca²⁺ до цих клітин і обмежується вивільнення гістаміну. Кромолін-натрій у кишках не абсорбується, тому застосовується лише інгаляційно. Діє протягом 4 — 6 год.

Показання: алергічна бронхіальна астма. Препарат неефективний при інфекційному варіанті бронхообструктивного синдрому (застосовують лише профілактично). Кромолін-натрій ефективніше діє у дітей, ніж у дорослих. Нетоксичний, можна вводити тривалий час (місяці, роки), звикання та лікарської залежності не викликає.

Побічна дія: кашель, перхотя в горлі, що пов'язані з місцевим подразнювальним впливом, який легко усунути, випивши після інгаляції теплої води. Відміняти препарат слід поступово, зменшуючи кількість інгаляцій протягом 10 — 14 днів.

Недокроміл-натрій (тайлед) блокує вивільнення не тільки гістаміну, а й лейкотрієнів — фактора, що активує тромбоцити. Препарат також активізує функцію хлорних каналів. Вихід Cl⁻ стимулює деполяризацію мембран нервових клітин, підвищує активність блокуючого нерва, стимулює секрецію неuropeптидів С-волоконками, що призводить до рефлекторного бронхоспазму.

Кетотифен (задитен).

Фармакокінетика. Кетотифен добре абсорбується у кишках, діє протягом 12 год. Призначають усередину 2 рази на добу. Біотрансформація здійснюється у печінці шляхом диметилювання й утворення кон'югатів з глюкуроною кислотою. Виводиться з сечею.

Фармакодинаміка. Препарат гальмує вивільнення гістаміну з базофільних гранулоцитів та інших факторів анафілаксії, пригнічує фосфодіестеразу і блокує кальцієві канали, тому ефективне. Запобігає бронхоспазму. Кетотифен має протигістамінну дію.

Показання: призначають тривалий час у тих самих випадках, що й кромолін-натрій — для профілактики бронхіальної астми.

Побічна дія: сонливість у перші дні приймання, що пов'язана з протигістамінним впливом.

Для лікування хворих на бронхіальну астму призначають також протигістамінні засоби I та II покоління (дипразин, лоратидин та ін.).

2.4.2.2. Стероїдні засоби — Глюкокортикоїди.

Глюкокортикоїди впливають на всі ланки патогенезу бронхообструктивного синдрому.

Механізм дії глюкокортикоїдів при бронхіальній астмі пов'язаний зі стабілізацією мембран базофільних гранулоцитів та їх гранул, гальмуванням синтезу і вивільнення медіаторів запалення, підвищенням чутливості β_2 -адренорецепторів, збільшенням синтезу цАМФ і пригніченням синтезу цГМФ, а також з прямим впливом на гладкі м'язи стінки бронхів.

Глюкокортикоїди призначають усередину, місцево, внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Для інгаляцій використовують кілька препаратів: **беклометазону дипропіонат (бекотид)** і **тріамцинолону ацетанід (азмакорт)**, **будесонід (пультікорт)**, **флунізоліду пропіонат (інгакорт)** та інші, які погано транспортуються крізь слизові оболонки.

2.5. Засоби, що застосовують при набряку легень.

Вибір фармакологічних засобів залежить від ступеня набряку легень і рівня артеріального тиску. У випадках набряку легень, що спричинений недостатністю серця, вводять серцеві глікозиди швидкої дії (строфантин, корглікон). Лікувальний ефект кардіотонічних засобів зумовлений стимуляцією роботи серця, поліпшенням венозного відтоку від легень, а також зменшенням виходу рідини з судин.

Для лікування при набряку легень із значною артеріальною гіпертензією призначають засоби, що знижують артеріальний тиск і зменшують венозний приплив крові до серця. Це поліпшує загальну гемодинаміку, підвищує ефективність функції серця, сприяє зниженню артеріального тиску в малому колі кровообігу і кровонаповненню легень. Останній чинник відіграє вирішальну роль, оскільки сприяє зменшенню трансудації рідини в альвеоли і збільшує її абсорбцію в кров. Для цього застосовують гангліоблокатори короткої (**гігроній**) і середньої тривалості дії (**пентамін, бензогексоній**); судинорозширювальні засоби міотропної дії (**натрію нітропрусид, нітрогліцерин**).

Зменшенню набряку легень також сприяють осмотичні діуретики (**маніт, сечовина**) та високоактивні сечогінні засоби (**фуросемід, кислота етакринова**).

При набряку легень, що розвивається на фоні незначної артеріальної гіпертензії або нормотензії, призначати засоби, які знижують артеріальний тиск, слід надзвичайно обережно. Лікувального ефекту в цьому випадку можна досягти за допомогою дегідратуючих і сечогінних засобів.

Особливої уваги потребує застосування лікарських засобів при набряку легень на фоні артеріальної гіпотензії. Артеріальний тиск потрібно нормалізувати за допомогою адреноміметиків (**мезатон, ефедрин**) і обережно вводити дегідратуючі й сечогінні засоби.

Виразну протизапальну і проти набрякову дію мають глюкокортикоїди, що ефективні у випадках нафлактичного набряку легень. Глюкокортикоїди можна застосовувати і при інших формах набряку легень.

У деяких випадках позитивний ефект можна отримати за допомогою наркотичних анальгетиків (**морфін, фентаніл**) внаслідок здатності цих речовин зменшувати венозний приплив до серця, кровонаповнення легень, задишку і кашель.

Оскільки під час проходження повітря крізь набрякову рідину виникає значна кількість піни, яка заповнює альвеоли і бронхи, відбувається (настає) різке порушення газообміну і тяжка гіпоксія, що потребує невідкладної допомоги. Тому при всіх видах набряку легень показане призначення піногасників (**спирт етиловий, антифомсилан**). Їх дія полягає у зменшенні поверхневого натягу піни й перетворення її на рідину, яка має менший об'єм.

Вдихання парів спирту з киснем здійснюється через носовий катетер або маску. **Антифомсилан** застосовують інгаляційно у вигляді аерозолу спиртового розчину з киснем. Антифомсилан діє швидше, ніж спирт, і не подразнює дихальних шляхів.

Порошок; таблетки по 0,1 г; в ампулах по 3 і 5 мл 1 і 1,5 % розчину. Усередину по 1 табл. 3 — 4 рази на добу після їди; внутрішньом'язово, внутрішньовенно (0,03 — 0,06 г 1 — 2 рази на добу)

Суміш кисню (95 — 93 %) і вуглекислого газу (5 — 7 %). У вигляді інгаляції

Таблетки по 0,1 г. Усередину по 1 — 2 табл. 3 — 4 рази на добу

Таблетки по 0,05 г. Усередину по 1 табл. 2 — 3 рази на день після їди

Таблетки по 0,01 — 0,02 г. Усередину по 1 — 2 табл. 3 — 4 рази на добу

Відхаркувальні засоби

Трава в упаковці по 100 г. Настій готують у співвідношенні 0,6: 200. Усередину по 1 ст. ложці 3 — 4 рази на день

В упаковці по 100 г. Настій або відвар готують у співвідношенні 6,0 : 180. Усередину по 1 ст. ложці 3 — 4

рази на день

Таблетки по 0,05 г. Усередину по 1 — 2 табл. 2 — 3 рази на добу

Порошок. Усередину в розчинах та мікстурах по 0,2 — 0,5 г на прийом 3—4 рази на день

Порошок. Усередину в розчинах та мікстурах по 0,3— 1 г на прийом 3 — 4 рази на день після їди

У флаконах по 0,01 і 0,005 г. Внутрішньом'язово по 0,005 г в 1 — 2 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1—2 рази на день; для інгаляцій 0,005 — 0,01 г у 2 — 3 мл ізотонічного розчину натрію хлориду

Таблетки по 0,008 г. Усередину по 1 табл. 3 — 4 рази на добу

Таблетки по 0,03 г; сироп 0,3 % у флаконах по 100 мл; розчин для інгаляцій 0,75% у флаконах по 100 мл; в ампулах по 2 мл 0,75 % розчину. Усередину по 1 табл. 3 рази на добу, по 10 мл сиропу 3 рази на добу; інгаляційно по 2 — 3 мл 1—2 рази на добу; внутрішньом'язово по 4 — 6 мл 2 — 3 рази на добу

Таблетки по 0,2 г; в ампулах: розчин для інгаляцій 20 % по 5 мл; 10 % — для ін'єкцій по 2 мл; 5 — по 10 мл. Усередину по 1 табл. 3 рази на добу; внутрішньом'язово по 1—2 мл 10 % розчину 2 — 3 рази на день; внутрішньовенно 10 мл 5 % розчину; інгаляційно по 1—2 інгаляції на добу по 2 — 3 мл

До серцево-судинних відносять велику групу лікарських засобів, що впливають на функції серця й судин:

1. Кардіотонічні засоби.
2. Антигіпертензивні засоби.
3. Гіпертензивні засоби.
4. Протиатеросклеротичні (гіполіпідемічні) засоби.
5. Засоби для лікування хворих на ішемічну хворобу серця.
6. Протиаритмічні засоби.
7. Засоби, що регулюють мозковий кровообіг.

3.1. Кардіотонічні засоби

Кардіотонічними називають лікарські засоби, що підвищують скоротливу здатність міокарда і сприяють нормалізації функцій серця. *Кардіотонічні засоби поділяють на непрямі (судинорозширювальні) та прямі.* Непрямі кардіотонічні лікарські засоби розширюють артеріальні, венозні судини, зменшуючи приплив крові до серця, а отже, перед- або після навантаження на міокард. До цієї групи належать судинорозширювальні засоби. Серед прямих кардіотонічних лікарських засобів виділяють *глікозидні (стероїдні) — серцеві глікозиди і неглікозидні (нестероїдні).*

3.1.1. Серцеві глікозиди.

Серцеві глікозиди (глікозидні, стероїдні кардіотонічні засоби) — це складні безазотні речовини рослинного походження, які мають вибірково пряму кардіотонічну дію. Стероїдні кардіотонічні речовини виділено також із шкіри амфібій. У клінічній практиці застосовують також напівсинтетичні серцеві глікозиди (**метилазид, ацетилдигоксин** та ін.).

У народній медицині рослини, які вміщують серцеві глікозиди, відомі з давніх часів. Наперстянку як лікарську рослину в Росії почали вирощувати з 1790 р. В Україні її культивують у Полтавській області, Карпатах. Лікувальні властивості наперстянки були описані англійським лікарем і ботаніком В.Уайтерингом у 1785 р., пізніше російським лікарем С. А. Рейхом. У 1865 р. В.І.Пелікан уперше встановив специфічну дію на серце строфанту. Ця рослина була відома в Африці з давніх часів, її використовували як отруту для стріл. Конвалія і горицвіт були відомі ще скіфським племенам, широко використовувались для лікування за часів Київської Русі.

Російський лікар Н. А. Бубнов 1880 р. вивчив властивості трави горицвіту в експериментальній лабораторії клініки С. П. Боткіна. У тій самій клініці у 1881 р. Н. П. Богоявленський досліджував фармакологічні властивості конвалії. Ще раніше Ф. І. Іюземцев почав використовувати конвалію як серцевий і заспокійливий засіб. Механізм дії та особливості її клінічного застосування вивчали С. В. Анічков, В. В. Закусов, Б. Є. Вотчал.

У 1910 р. М. Д. Стражеско на підставі експериментальних досліджень та клінічних спостережень обґрунтував можливість внутрішньовенних ін'єкцій строфантину. Дослідження фармакодинаміки серцевих глікозидів займалися також О. І. Черкес, В. І. Сила, Н. М. Дмитрієва та інші вчені.

Серцеві глікозиди містяться в багатьох рослинах. Головними з них вважають **наперстянку пурпурну, шерстисту** (*Digitalis purpurea, lanata*), **строфант** (*Strophanthus kombe, Strophanthus gratus*), **конвалію** (*Convallaria majalis*), **горицвіт весняний** (*Adonis vernalis*).

Класифікація. *За походженням серцеві глікозиди поділяють на препарати груп: наперстянки* (дигітоксин, дигоксин, целанід, метилазид та ін.); *строфанту* (строфантин); *горицвіту* (адонізид, настій трави горицвіту). У свіжих рослинах містяться первинні (генуїнні) глікозиди. Вони нестійкі, швидко гідролізуються з утворенням вторинних глікозидів, які мають фармакологічну активність.

Серцеві глікозиди містяться в різних частинах рослин: у наперстянці — переважно в листі, у строфанту — в насінні, у конвалії — в траві. У медичній практиці застосовують чисті серцеві глікозиди, галенові (порошки, настої, екстракти) та неогаленові (корглікони) препарати.

Стандартизацію серцевих глікозидів (визначення активності) можна проводити хімічним шляхом за кількістю того чи іншого глікозиду в частинах рослин. Проте цей метод є складним і застосовується рідко. Стандартизацію проводять переважно біологічним шляхом на жабах, кішках, голубах. В основу біологічної стандартизації серцевих глікозидів покладено їхню властивість у токсичних дозах у холонокровних тварин

викликати систолічну, а у теплокровних — діастолічну зупинку серця. Активність препарату порівнюють із стандартним кристалічним глікозидом і виражають в одиницях дії (ОД) — одна тисячна одиниця дії відповідає дозі стандартного препарату, що викликає зупинку серця в систолі у більшості стандартних жаб. За котячу (КОД) або голуб'ячу (ГОД) одиницю дії приймають дозу стандартного препарату в розрахунок на 1 кг маси тварини, що викликає зупинку її серця протягом 30 — 55 хв від початку введення в діастолі.

Вторинні глікозиди складаються з двох частин: цукристої (глікон) і нецукристої (аглікон або генін).

Глікон є неспецифічним (Д-глюкоза, Д-фруктоза, L-рамноза та ін.) або специфічним (Д-дигітоксоза, Д-цимароза та ін.) цукром. У напівсинтетичному препараті ацетилдигітоксину до цукристої частини приєднана оцтова кислота. Глікон визначає переважно фармакокінетичні властивості серцевих глікозидів: розчинність, проникність крізь мембрану клітини, швидкість транспорту з травного каналу, міцність комплексоутворення з білками плазми крові й тканин, орієнтацію до рецептора, кумулятивні властивості, стійкість до дії кислот і лугів, конформаційні перетворення глікозиду до активної форми. Вважають, що глікон визначає також кардіотонічну активність глікозидів.

Аглікон — це складне ядро циклопентанпергідрофенантрону, до якого в положенні приєднане п'ятичленне лактонне кільце (карденолід), або шестичленне ненасичене лактонне кільце (буфадієнолід).

Аглікон, зокрема лактонне кільце, визначає механізм дії і головні фармакодинамічні властивості. *Залежно від кількості полярних (кетонних і стиртових) груп молекули аглікону можуть бути полярними (4—5 груп) — строфантин, корглікон; відносно полярними (2 — 3 групи) — дигоксин, целанід, настій трави горицвіту; неполярними — ліпофільними (1 група) — дигітоксин.*

Фармакокінетика. Полярні серцеві глікозиди (**строфантин, корглікон**) погано абсорбуються у травному каналі (їх вводять внутрішньовенно), не метаболізуються, виводяться переважно нирками. При порушенні функції нирок дозу цих глікозидів слід знижувати. Препарати не кумують.

У деяких країнах полярні серцеві глікозиди випускають у таблетках, які мають оболонку, розчинну в кишках, їх приймають перорально.

Відносно полярні глікозиди (**дигоксин, целанід, настій трави горицвіту**) абсорбуються добре, але не повністю, частково біотрансформуються в печінці, екскретують з сечею та фекаліями, певною мірою кумують.

Неполярні (ліпофільні) серцеві глікозиди добре абсорбуються в кишках, швидко зв'язуються з білками плазми крові, головним чином з альбумінами, біотрансформуються в печінці. Виділяються з жовчю, виводяться через кишки, меншою мірою — через нирки, значно кумують.

Абсорбція серцевих глікозидів у травному каналі є переважно пасивною, залежить від лікарської форми, знижується при підвищенні кислотності шлункового соку, посиленні перистальтики кишків, набряку стінки, порушенні в ній мікроциркуляції. Абсорбцію зменшують адсорбенти, антациди, в'язучі речовини, холіноміметики, проносні засоби, антибіотики-аміноглікозиди, тетрацикліни, рифампіцини, підвищують — хінідин, фуросемід, спазмолітичні, цитостатичні засоби.

У плазмі крові серцеві глікозиди утворюють комплекси з альбумінами. Із зменшенням полярності серцевих глікозидів їх зв'язок з білками стає міцнішим. Кількість не зв'язаних з білками серцевих глікозидів зростає при гіпопротеїнемії, застосуванні нестероїдних протизапальних засобів, антикоагулянтів, подовжених сульфаніламідів.

Неполярні серцеві глікозиди утворюють комплекси з білком на 97 %, відносно полярні — на 10 — 30 %, полярні практично не утворюють комплексів з білками. При гіпоальбумінурії (гіпотрофії), підвищенні залишкового азоту крові зв'язок серцевих глікозидів з білками плазми крові зменшується.

В організмі серцеві глікозиди розподіляються відносно рівномірно, незначно переважає концентрація у тканинах надниркових залоз, підшлункової залози, стінки кишків, печінки, нирок. У серці виявлено 1 % серцевих глікозидів. Захоплення і зв'язування їх здійснюється мікросомною мембранною фракцією кардіоміоцитів. Біотрансформація серцевих глікозидів (за винятком строфантину і корглікону) здійснюється головним чином у печінці гідроксилюванням (дигітоксин), гідролізом, утворенням кон'югатів із глюкуроною та сірчаною кислотами (дигоксин).

Серцеві глікозиди виводяться з сечею (шляхом фільтрації та секреції) у вигляді неактивних або малоактивних метаболітів (дигітоксин), або в незміненому вигляді (строфантин).

При внутрішньовенному введенні строфантин і корглікон починають діяти через 5—10 і 3 — 5 хв відповідно. Максимальний ефект розвивається через 30 — 90 хв. За 24 год виводиться 85 — 90 % препарату, знижується концентрація у плазмі крові на 50 % через 8 год, повністю виводиться препарат через 1—3 доби.

При пероральному прийманні серцеві глікозиди (строфантин, корглікон) абсорбуються на 2 — 5 %, майже повністю руйнуються у травному каналі. Існують таблетки строфантину і корглікону із спеціальним покриттям, що зменшує їх руйнування, підвищує абсорбцію. Ефект дигоксину і целаніду при внутрішньовенному введенні розвивається через 5 — 30 хв, а при пероральному — через 30 хв — 2 год. Абсорбція при введенні *per os* дигоксину становить 50 - 80 %, целаніду — 20 — 40 %, ефект цих препаратів досягає максимуму через 1 - 5 год. Ці глікозиди оборотно зв'язуються з альбумінами плазми крові на 30 — 35 %. За 24 год виводиться 20 — 30 % препарату, повністю — протягом 2 — 7 днів.

Дигітоксин абсорбується в кишках (90 — 100 %), починає діяти через 2 год, його ефект досягає максимуму через 12 год. Через 24 год виводиться на 7 — 10 %, рівень у плазмі крові знижується на 50 % протягом 6 — 8 днів. Повністю виводиться протягом 2 — 3 тижнів.

За фармакокінетичними властивостями виділяють 3 групи серцевих глікозидів:

- 1) швидкої, відносно нетривалої дії й низької здатності до кумуляції (**строфантин, корглікони**);
- 2) середньої швидкості настання і тривалості ефекту, помірної здатності до кумуляції (**дигоксин, целанід, адонізид, мети лазид**);
- 3) з повільним розвитком ефекту, тривалою дією та виразною здатністю до кумуляції (**дигітоксин, ацетилдигітоксин**).

Фармакодинаміка. Серцеві глікозиди впливають переважно на серцево-судинну, сечову і нервову системи.

Дія на серцево-судинну систему проявляється центральними і системними гемодинамічними, а також метаболічними ефектами. *Серцеві глікозиди мають унікальну властивість:* завдяки первинному кардіотонічному ефекту підвищувати коефіцієнт корисної дії серцевого м'яза, зменшувати або ліквідувати явища недостатності міокарда. *Недостатність міокарда* — це зниження його скоротливої здатності, зміна кровообігу та обміну речовин, зменшення систолічного (ударного) і хвилинного (серцевого викиду) об'єму крові, сповільнення і кровообігу, набряки, порушення процесів (росфорування, дихання в мітохондріях, метаболізму вуглеводів, ліпідів, білків, електролітів тощо).

Основні фармакодинамічні властивості серцевих глікозидів відбиваються на ЕКГ:

- 1) позитивний інотропний ефект (посилення систоли) — підвищення зубця, звуження комплексу QRS;
- 2) негативний хронотропний ефект (уповільнення скорочень серця, подовження діастолі), що створює найбільш економний режим роботи серця; на ЕКГ спостерігається подовження інтервалу P — R;
- 3) негативний дромотропний ефект — пряме пригнічення стимульної (провідної) системи серця, зниження швидкості проведення збудження, збільшення рефрактерного періоду передсердно-шлуночкового вузла і збільшення інтервалу P — Q.

Збільшення хвилинного й систолічного (ударного) об'єму крові позитивно відбивається на гемодинаміці в умовах недостатності серця, насамперед спостерігається зменшення венозного застою, гідрофільності тканин. Серцеві глікозиди зменшують або нормалізують венозний тиск, не змінюють або підвищують артеріальний. Поліпшують кровопостачання серця, зменшують об'єм циркулюючої крові, оскільки зникають явища гіпоксії. У строфантину та корглікону більш виразний систолічний, у препаратів наперстянки — діастолічний ефект.

При введенні препаратів наперстянки у великих дозах може виявитися незначний прямий ефект звуження вінцевих судин. Механізм позитивної інотропної дії пов'язаний з підвищенням вмісту функціонально активного йонізованого кальцію в цитоплазмі кардіоміоцитів і прямим впливом на скоротливі білки: активнішим утворенням тропонін-тропомиозин-кальцієвого комплексу, який полегшує взаємодію актину та міозину, утворення актомиозину, а також підвищення активності АТФ-азиміозину, що забезпечує процес енергії.

Підвищення вмісту йонізованого кальцію під впливом дії серцевих глікозидів відбувається внаслідок таких процесів:

1. Комплексоутворення серцевих глікозидів з фосфоліпідними (**фосфатидилхолін, холестерин**), білковими (**триптофан, тирозин, фенілаланін**) та вуглеводними (**глюкозамін**) компонентами зовнішньої мембрани кардіоміоцитів та ендоплазматичної сітки, що викликає конформаційні зміни біомембран, підвищення їх проникності для кальцію. Утворення хелатних комплексів серцевих глікозидів (аглікону) і глікону з кальцієм полегшує трансмембранне перенесення катіону та вивільнення кальцію з ендоплазматичної сітки мітохондрій. У процесі комплексоутворення з кальцієм серцеві глікозиди стабілізуються в цис-положенні, відбувається орієнтація лактонового кільця навколо зв'язку C(17) — C(20) та утворення біологічно активного конформеру.

2. Блокада часткової активності $K^+ - Na^+$ -АТФ-ази відбувається завдяки наявності в молекулі серцевих глікозидів лактонового кільця, забезпечується комплексоутворенням з магнієм і зв'язуванням сульфгідрильних груп ферменту, що порушує функцію калій-натрієвого насоса, перешкоджаючи поверненню калію всередину кардіоміоцитів, а також виходу з них натрію. Внаслідок цього, а можливо, й завдяки безпосередній участі серцевих глікозидів стимулюється натрій-кальцієвий обмін.

3. Стимуляція цАМФ-залежних механізмів і вивільнення з лабільних депо катехоламінів, які мають інотропні властивості.

А. У реалізації інотропного ефекту також має значення вплив глікозидів на фізико-хімічні властивості скоротливих і саркоплазматичних білків. Реалізації позитивного інотропного ефекту сприяє трофічний вплив серцевих глікозидів при недостатності серця (нормалізація показників енергетичного, білкового, ліпідного, електролітного обміну) не тільки в серцевому м'язі, а й у посмугованих м'язах, тканинах печінки. Позитивний вплив серцевих глікозидів пов'язаний також з відновленням активності ферментів лізосом, інтенсифікацією вивільнення дигіталісомімічного чинника.

Механізм виникнення ваготропного ефекту (брадикардії) серцевих глікозидів пов'язують з таким:

- 1) затримкою проведення імпульсів через стимульну (провідну) систему серця, в основі чого лежить гальмування процесів поляризації та деполаризації мембран клітин передсердно-шлуночкового вузла внаслідок пригнічення повернення K^+ усередину міокардіоцитів;

- 2) збудженням рецепторів сонної пазухи та закінчень чутливих нервів серця, що зумовлює рефлекторне підвищення тону блукаючого нерва;

- 3) підвищенням чутливості рецепторів міокарда до ацетилхоліну (ваготропний ефект) і можливим вивільненням ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень.

Біохімічний механізм дії серцевих глікозидів за умов недостатності серця зумовлений їх трофічним впливом: нормалізуються показники енергетичного, вуглеводного, білкового, ліпідного, електролітного обміну. При цьому серцеві глікозиди, зменшуючи потребу міокарда в кисні, підвищують коефіцієнт корисної дії серця, збільшують енергозабезпечення функції міокарда (підвищують вміст окиснених форм нікотинамідних

коферментів, аденілових нуклеотидів, креатинфосфату, нормалізують рівень глюкози, молочної кислоти, ліпопротеїдів низької щільності, холестерину, активність ферментів гліколізу, окисного фосфорування, активність креатинкінази, цитохромоксидази, НАД-гідролази та ін.). Серцеві глікозиди нормалізують вміст РНК, міоплазматичних, міофібрилярних білків, рівень натрію, калію, кальцію, магнію, показники пероксидного окиснення ліпідів у міокарді.

Діуретична дія серцевих глікозидів пов'язана з гідрокінетичним та термодинамічним ефектами, зменшенням реабсорбції Na^+ , Cl^- і гідрофільності тканин, підвищенням швидкості метаболізму альдостерону, стимулюючим впливом на натрійуретичний чинник.

Вплив серцевих глікозидів на функцію ЦНС (особливо конвалії, горицвіту) має заспокійливий ефект. Препарати конвалії й горицвіту часто застосовують разом з бромідами і препаратами валеріани лікарської.

Препарати горицвіту мають подразнювальний вплив на слизову оболонку травного каналу і тому їх призначають після їди. Дигоксин має також протисудомний вплив.

Серцеві глікозиди мають стимулюючий вплив на гладкі м'язи, підвищують перистальтику кишок, тонус жовчного міхура, матки, бронхів, діафрагми.

Показанням до призначення серцевих глікозидів є недостатність серця (гостра, підгостра, хронічна), профілактика недостатності серця, тріпотіння передсердь, миготлива, пароксизмальна передсердна, передсердно-шлуночкова тахікардія.

У хворих на хронічну недостатність серця серцеві глікозиди призначають при систолічній дисфункції. Найбільш виразний клінічний ефект серцевих глікозидів спостерігається у хворих на хронічну недостатність серця з тахісистолічною формою фібриляції передсердь.

Дітям молодшого віку призначають швидкоелемінуючі серцеві глікозиди (строфантин, корглікон, дигоксин), а старшого — дигітоксин.

У випадках гострої недостатності серця слід призначати серцеві глікозиди з коротким латентним періодом (строфантин, корглікон), хронічної і порушень ритму серця — препарати наперстянки, горицвіту. Препарати наперстянки, горицвіту призначають усередину, строфантин, дигоксин, целанід — внутрішньовенно струминно повільно, дигітоксин — ректально. Внутрішньом'язове введення дигоксиу, целаніду, строфантину — болюче, небезпечне розвитком некрозів, не створює стабільної концентрації у крові, проте в деяких випадках за неможливості внутрішньовенного введення ці серцеві глікозиди вводять внутрішньом'язово. Для внутрішньовенного введення глікозиди розводять в ізотонічному розчині натрію хлориду.

Дигоксин у більшості випадків вводять в режимі повільної дигіталізації. Лікування починають з низьких доз — 0,125 — 0,325 мг/добу (перші 2 доби 0,5 мг). У хворих з недостатністю нирок дозу дигоксину зменшують на 30 — 50 %. У осіб похилого віку підтримувальна добова доза дигоксину 0,0625 — 0,125 мг.

Іноді спостерігається рефрактерність до серцевих глікозидів, що зумовлено генетичними чинниками. Зниження ефективності серцевих глікозидів може бути також у випадках перикардиту, недостатності серцевих клапанів (порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки), дифузного міокардиту, первинного порушення метаболізму міокарда при гіповітамінозах, дегенеративних змінах у міокарді (амілоїдоз, геміхроматоз), у випадках гострого міокардиту і перикардиту, при системному червоному вовчаку, гіпертиреозі, гіпертермії.

Абсолютним *протипоказанням* для застосування серцевих глікозидів вважають їх передозування, відносним — брадикадію, передсердно-шлуночкову блокаду, гемодинамічно виражений аортальний стеноз, нестабільну стенокардію, гострий інфаркт міокарда без ознак застійної декомпенсації, синдрому Моргані-Адамса — Стокса та Вольфа — Паркінсона — Уайта, гіпокаліємію, хронічну недостатність нирок, мікседему, гострий інфекційний міокардит, тиротоксикоз.

Пильності потребує введення серцевих глікозидів з препаратами кальцію та засобами, що підвищують рівень йонізованого кальцію, а також у випадках гіпокаліємії.

Тривале застосування, повільне виведення серцевих глікозидів з організму, здатність до кумуляції (особливо препаратів наперстянки), підвищена чутливість до серцевих глікозидів можуть призводити до ускладнень та інтоксикації.

До головних чинників, які визначають підвищену чутливість організму до серцевих глікозидів, відносять: недостатнє зв'язування серцевих глікозидів з білками крові, підвищення проникності мембранних структур міокарда до них, низький рівень інактивації, зниження інтенсивності елімінації, генетичні чинники.

У токсичних дозах серцеві глікозиди можуть порушувати процеси метаболізму, викликати затримку кальцію в цитоплазмі внаслідок порушення механізмів виведення його з клітин та депонування ендоплазматичною сіткою. При цьому знижується вміст АТФ, креатинфосфату, глікогену, білків міокарда, калію, магнію, метаболізм зміщується в анаеробний бік. Порушується розслаблення міокарда в діастолі, зменшується систолічний об'єм крові, збільшується перед- і після навантаження на серце.

Інтоксикації глікозидами сприяє також загальний дефіцит калію як наслідок підвищеного діурезу або призначення кортикотропіну, інших глюкокортикоїдів, глюкози з інсуліном, резерпіну, еуфіліну, катехоламінів, а також недостатності нирок, печінки, емболії судин легень, гіперкаліємії. Регіональне зменшення рівня калію в міокарді у хворих на ревмокардит, інфаркт міокарда; при легеневому серці також зменшується толерантність до глікозидів.

Побічна дія:

1. Кардіальні симптоми: значна брадикадія, аритмія (екстрасистолія) повна, неповна передсердно-шлуночкова блокада, при гострому отруєнні — іноді підвищення артеріального тиску.

2. Диспептичні явища: нудота, блювання, діарея, відчуття переповненого шлунка, втрата апетиту.

3. Ураження органа зору (внаслідок ретробульбарного невриту): погіршення гостроти зору, порушення колірнього сприймання. Хворі бачать навколишні предмети в жовто-зеленому або блакитно-сірому кольорах, у зменшеному чи збільшеному вигляді. Неврит зникає без залишкових явищ після відміни препарату або при зменшенні його дози.

4. Нервово-психічні симптоми (серед осіб похилого віку): слабкість, тривожність, головний біль, збудження (галюцинації), запаморочення, інсомнія (безсоння), млявість, адинамія.

5. Порушення функції нирок: зменшення діурезу, підвищення маси тіла хворих, зниження клубочкової фільтрації.

6. Алергічні реакції (рідко), гінекомастія (естрогеноподібна дія), міастенія.

7. При внутрішньом'язовому і підшкірному введенні — значна подразнювальна дія.

Невідкладна допомога у випадках інтоксикації серцевими глікозидами: припинити введення, призначити засоби, що зменшують токсичність, терміново вивести з організму — (промити шлунок), призначити атропіну сульфат, ввести вугілля активоване, при інтоксикації дигоксином — інші сорбенти, дигітоксин, хоч лестирамін. Виведенню серцевих глікозидів сприяють сольові проносні засоби гемодіаліз (при гіперкаліємії). Призначають препарати калію (калію хлорид, калію оротат, панангін, аспаркам, поляризуючі суміші).

Патогенетично виправданим є застосування донаторів сульфгідрильних груп та сульфатвмісних похідних амінокислот, таких як унітіол, таурин, цистеїн, метіонін, ацетилцистеїн. Найефективнішим засобом є **унітіол** (по 1 мл 5 % р-ну на 10 кг маси тіла хворого 2 — 3 рази внутрішньом'язово в перші 2 дні лікування, а потім 1 раз на добу). Механізм антидотної дії унітіолу та інших тіолових сполук пов'язаний з їх властивістю знижувати токсичний вплив глікозидів на функціональну активність сполук, що містять SH-групи, білків (ферментів), у тому числі АТФ-ази, і нормалізувати показники енергетичного обміну міокарда. Позитивними сторонами фармакодинаміки унітіолу є незначна токсичність, його добре переносять хворі, він не впливає на кардіотонічні властивості серцевих глікозидів.

Застосовують також **препарати натрію** (натрію цитрат, натрію етилендіамін тетрацетат); **вітамінні препарати** (нікотинамід, рибофлавін, рибофлавін-мононуклеотид, тіаміну хлорид, токоферолу ацетат, піридоксину гідрохлорид); **засоби, що підвищують обмін речовин** (рибоксин, фосфаден, цитохром С, кислота глутамінова, бурштинова, метилурацил); **протиаритмічні засоби** (лідокаїн, дифенін, анаприлін, аміодарон, верапаміл, у разі брадикардії — атропіну сульфат). У випадках передсердно-шлункової блокади можна призначати камфору, оксигенотерапію, переливання крові, дефібриляцію, антидигоксинову сироватку, специфічні антитіла до дигоксину — fab-фрагменти (**дигітод**, **дигібід**), імуноглобуліни. Антитіла зв'язуються та інактивують дигоксин.

3.1.2. Неглікозидні (нестероїдні) кардіотонічні засоби.

З похідних арилалкіламінів практичне застосування як кардіотонічні засоби мають два препарати — **добутамін і дофамін**.

Добутамін безпосередньо стимулює β_1 -адренорецептори міокарда, виявляючи виразну інотропну дію, збільшуючи кровообіг, діурез. Не впливає на адренорецептори судин, практично не викликає аритмії, дещо зменшує периферичний тиск. Добутамін застосовують тільки у випадках гострої декомпенсації функції серця.

Препарат ефективний для лікування хворих із стійкими до глікозидів формами серцево-судинної недостатності, особливо з низьким хвилинним об'ємом крові (серцевим викидом).

Внаслідок швидкої інактивації в організмі добутамін ефективний виключно при внутрішньовенному крапельному введенні. До препарату може розвиватися толерантність.

Побічна дія: тахікардія, аритмія, підвищення артеріального тиску, головний біль, біль у ділянці серця.

Інотропна активність властива також природному попереднику норадреналіну — **дофаміну**. При повільному введенні (1,5 — 4 мкг/хв внутрішньовенно) стимулює функцію β_1 -адренорецепторів, збільшує скоротливу здатність міокарда, хвилинний об'єм крові, зменшує тиск наповнення лівого шлуночка. Дофамін ефективний при тяжких формах серцево-судинної недостатності, стійкої до традиційних методів лікування. Його можна використовувати при шоккових станах, тяжкій формі артеріальної гіпотензії, для підвищення діурезу.

Протипоказання: феохромоцитома, тиротоксикоз з тяжкими формами аритмії, аденома передміхурової залози.

Похідні піридину і біперидину (**амринон**, **мілринон**) мають позитивну інотропну дію, впливають на β_1 -адренорецептори міокарда.

Амринон значно підвищує силу і швидкість скорочення серцевого м'яза, поліпшує в'язкий кровообіг, знижує споживання кисню міокардом, а також артеріальний тиск. Інотропна дія зумовлена пригніченням активності фосфодіестерази, накопиченням цАМФ, активним вивільненням Ca^{2+} з ендоплазматичної сітки кардіоміоцитів, активізацією натрій-кальцієвого обміну, збільшенням внутрішньоклітинного кальцієвого потоку, конкурентною блокадою аденозинових (A_1) рецепторів.

Клінічне застосування амринону з середини 80-х років XX ст. було обмежене, оскільки він крім кардіотонічної дії викликає у хворих аритмію, підвищення температури тіла, порушення функції нирок, тромбоцитопенію, подразнення слизової оболонки шлунка й кишків.

Замість амринону було запропоновано **мілринон**, який має у 20 разів вищу кардіотонічну активність і значно менше негативних ефектів (не викликає тромбоцитопенію).

Похідні імідазопіридину (**сульмазол** та ін.) за будовою близькі до метилксантину (**теофіліну**). Їх кардіотонічна дія зумовлена блокадою фосфодіестерази та A_1 -рецепторів. Аденозин, який взаємодіє з A_1 -рецепторами, пригнічує інотропну функцію серця.

Сульмазол, що конкурує з аденозином за рецептори, поліпшує скоротливу активність міокарда. Препарат активує також міофібрилярну АТФ-азу. Блокада активності фосфодіестерази викликає на копичення цАМФ, сприяє активації кальцієвого насоса ендоплазматичної сітки, кардіоміоцитів і поліпшенню скоротливої функції серця.

Експериментально доведено, що специфічна дія серцевих глікозидів може бути пов'язана з їхньою здатністю взаємодіяти з фосфатними голівками фосфоліпідів клітинних мембран, впливаючи на адгезію Ca^{2+} на їх поверхні і надходженню його всередину кардіоміоцита. Останнім часом почали застосовувати кардіотонічні препарати складного механізму дії: **левосимендан** (Ca^{2+} -сенситизатор, стимулятор Ca^{2+} - залежної АТФ-ази ендоплазматичної сітки), **веснаринон**, що впливає на активність цитокінів, та ін.

Таблетки по 0,0001 г; супозиторії ректальні по 0,00015 г. Усередину по 1 табл. 2 рази на добу; супозиторії ректальні по 0,00015 г 1—2 рази на добу.

Таблетки по 0,00025 г; в ампулах по 1 мл 0,025 % розчину. Усередину в таблетках: по 1 — 1/г табл. 2 рази на добу; внутрішньовенно по 1—2 мл у 10 мл 5 % розчину глюкози чи ізотонічного розчину натрію хлориду.

Таблетки по 0,00025 г; в ампулах по 1 мл 0,02 % розчину. Усередину по 1 — 2 табл. 2 рази на добу; внутрішньовенно повільно по 1 — 2 мл 0,02 % розчину в 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. В ампулах по 1 мл 0,06 % розчину. Внутрішньовенно повільно по 0,5 — 1 мл 0,06 % розчину в 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або глюкози. В ампулах по 1 мл 0,025 % або 0,05 % розчину.

Внутрішньовенно 6,5 — 1 мл 0,025 або 0,05 % розчину в 10 — 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

Трава (10 г); екстракт горицвіту сухий (Extractum Adonidis vernalis siccum) 100 г для приготування настою.

Усередину у вигляді настою (4,0:200,0 т 6,0:200,0) по 1 столовій ложці 3 — 4 рази в день на день до їди

В ампулах або флаконах по 0,1 та 0,25 г сухої речовини. Внутрішньовенно крапельно (розчин в у концентрації 0,25; 0,5 та 1 г/л готують ex tempore)

3.2. Антигіпертензивні засоби.

Артеріальна гіпертензія залишається однією з головних причин летальності та інвалідизації населення у зв'язку з високою її поширеністю. Артеріальна гіпертензія діагностується у 10 — 30 % дорослого населення багатьох промислово розвинутих країн, а серед людей похилого і старечого віку — більш ніж у 40 % населення.

Артеріальна гіпертензія — це один з основних чинників розвитку мозкового інсульту, інфаркту міокарда, недостатності серця, нирок. Медикаментозне лікування хворих починають, коли артеріальний тиск (АТ) перевищує 140/90 мм рт. ст.; у випадках недостатності серця, цукрового діабету - при АТ 130 - 135/85 - 89 мм рт. ст.

Антигіпертензивні засоби викликають зниження системного АТ. Препарати призначають хворим на гіпертензивну (гіпертонічну) хворобу, зокрема при підвищенні АТ. Рівень АТ залежить від динамічної роботи серця, тобто від систолічного та хвилинного об'єму крові, периферичного опору судин і в'язкості крові, електролітного балансу й еластичності стінки артерій, а систолічний об'єм — від сили скорочень серця, венозного притоку, периферичний опір — від просвіту капілярів та артеріол.

Значну роль у регуляції АТ відіграють неврोगуморальні чинники, що мають судинорозширювальний (**азоту оксид** — ендотеліальний чинник релаксації, **простациклін** — чинник гіперполяризації) та судинозвужувальний вплив (**ендотелій І**, **простаноїди**, **ангіотензин ІІ**). Установлено зв'язок між рівнем артеріального тиску і віком, статтю, расовими та етнічними особливостями, спадковістю, генетичними аспектами, особливостями неонатального періоду, метаболічного синдрому, аліментарних та психосоціальних чинників, соціально-економічного статусу, ожирінням, палінням, фізичною активністю.

Дія антигіпертензивних засобів може бути спрямована на різні ланки фізіологічної та біохімічної регуляції АТ. Важливу роль відіграють невротропні речовини, які зменшують судинозвужувальний вплив. Вони можуть діяти на судинорухові центри й периферичні структури, що беруть участь у судинній іннервації. Крім того, під впливом засобів міотропної дії (судинорозширювачів) зменшується опір периферичних судин. Зниження об'єму циркулюючої крові, а також зміни електролітного балансу можуть відбуватися при змінах впливу неврोगуморальних механізмів, які регулюють АТ.

Вибираючи препарат, віддають перевагу лікарським засобам, що суттєво не погіршують якість життя, мають достатню тривалість ефекту, стабільність впливу, мінімальну побічну дію.

Класифікація. Відповідно до національних програм профілактики артеріальної гіпертензії і лікування хворих та рекомендацій ВООЗ виділяють:

I. Антигіпертензивні засоби основної групи:

1. Сечогінні.

- 1) похідні тіазиду (дихлотіазид, циклотіазид та ін.);
- 2) тіазидоподібні (клопамід, індапамід, хлорталідон та ін.);
- 3) «петльові» (фуросемід, кислота етакринова та ін.);
- 4) калійзберігаючі (спіронолактон та ін.).

2. β -Адреноблокатори.

1) кардіоселективні;

а) без внутрішньої симпатоміметичної активності (атенолол, метопролол, бісопролол, бетаксоллол, небіволлол);

б) з внутрішньою симпатоміметичною активністю (ацебутолол, целіпролол, талінолол);

2) некардіоселективні;

а) без внутрішньої симпатоміметичної активності (анаприлін — пропранолол, надолол, тимолол);

б) з внутрішньою симпатоміметичною активністю (піндолол, окспренолол та ін.);

в) з α - β -адреноблокуючою здатністю (карведілол, лабеталол).

II. Інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл, лізиноприл, фозиноприл та ін.).

III. Антагоністи кальцію (верапаміл, ніфедипін — фенігідин, дилтіазем та ін.).

IV. α -Адреноблокатори (празозин, доксазозин, теразозин).

V. Блокатори рецепторів ангіотензину II (лозартан, ібезартан, епросартан та ін.).

До препаратів додаткової групи належать:

1. Агоністи центральних α_2 -адренорецепторів (клофелін, метилдофа).

2. Симпатолітики:

1) препарати раувольфії зміїної (резерпін, раунатин);

2) препарати периферичної дії (октадин).

3. Судинорозширювальні (пентоксифілін — агапурин, апресин — гідралазин, діазоксид, натрію нітропрусид, магнію сульфат, дибазол, папаверину гідрохлорид, но-шпа та ін.).

4. Агоністи імідазолінових (I.) рецепторів (моксонідин — фізіотенс, рилменідин).

За переважним впливом на основні ланки регуляції артеріального тиску існує фармакологічна класифікація антигіпертензивних засобів:

I. Невротропні засоби (антигіпертензивні засоби центральної дії).

1. Засоби заспокійливої дії (седативні, транквілізатори, снодійні).

2. Стимулятори центральних α_2 -адренорецепторів (клофелін — клонідин, метилдофа).

3. Стимулятори імідазолінових (I.) рецепторів (моксонідин — фізіотенс, рилменідин).

4. Гангліоблокуючі засоби (бензогексоній, пентамін, гігроній).

5. Симпатолітичні засоби (раунатин, резерпін, октадин).

6. α -Адреноблокатори:

1) α_1 - α_2 -адреноблокатори (фентоламін, піроксан);

2) α -адреноблокатори (празозин, доксазозин);

3) α_1 -адреноблокатори і блокатори серотонінових рецепторів (урапідил).

7. β -Адреноблокатори.

1) β_1 β_2 -адреноблокатори (пропранолол, окспренолол, тимолол);

2) β_1 -адреноблокатори (атенолол, бетаксол, бісопролол, метопролол, ацебутолол, небіволол та ін.);

3) α - β -адреноблокатори (лабеталол, карведілол, проксодолол).

II. Периферичні судинорозширювальні засоби.

1. Артеріальні (апресин, діазоксид, міноксидил, пінацидил).

2. Венозні (нітрогліцерин, ізосорбід динітрат та ін.).

3. Артеріальні та венозні (натрію нітропрусид, дибазол, папаверину гідрохлорид, но-шпа, магнію сульфат).

III. Антагоністи кальцію (верапаміл, ніфедипін, амлодипін, дилтіазем та ін.).

IV. Активатори калієвих каналів (нікорандил, пінацидил, міноксидил).

V. Засоби, що впливають на водно-сольовий обмін (спіронолактон, фуросемід, дихлотіазид, індапамід — арифон).

VI. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему.

1. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (каптоприл, еналаприл, лізиноприл, фозиноприл — моноприл та ін.).

2. Блокатори рецепторів ангіотензину II (лозартан, ірбезартан, епросартан та ін.).

3.2.1. Невротропні засоби.

Із невротропних засобів як антигіпертензивні застосовують препарати, що зменшують стимулюючий вплив нервової системи на судини.

3.2.1.1. Засоби заспокійливої дії.

При початкових формах гіпертензивної (гіпертонічної) хвороби застосовують засоби *седативної дії* (**корвалдин**), *транквілізатори* (**сибазон**), *снодійні* (**фенобарбітал**).

3.2.1.2. Стимулятори центральних α_2 -адренорецепторів.

Основними представниками цієї групи є **клофелін і метилдофа**.

Клофелін (клонідин - 2- β ,6-дихлор-феніламіно)-імідазоліну гідрохлорид) вперше синтезовано в 60-х роках XX ст.

Фармакокінетика. Препарат швидко майже на 100 % абсорбується у травному каналі. Після прийому пік концентрації у плазмі крові досягає через 3 — 6 год. Максимальний антигіпертензивний ефект настає через 2 — 4 год, триває 2 — 8, іноді 12 год.

Клофелін — ліпідотильна речовина, проникає в центральну нервову систему, перетворюється в печінці, утворює фармакологічно активні метаболіти, які виводяться нирками (при порушенні функції нирок дозу препарату зменшують).

Фармакодинаміка. Механізм дії пов'язаний зі збудженням після синаптичних α_2 -адренорецепторів центральних адренергічних нейронів, що мають гальмуючий вплив на судиноруховий центр довгастого мозку, а також на судини. Гальмування симпатичної іннервації викликає зниження артеріального тиску, сповільнення скорочень серця, зниження периферичного тону судин нирок. Препарат гальмує екскрецію катехоламінів та їх метаболітів із сечею.

Брадикардія внаслідок введення клофеліну пов'язана із зниженням симпатичного і підвищенням

парасимпатичного тону (n. vagus). Останнє зумовлює підвищення рефлекторної чутливості барорецепторів.

Клофелін зменшує активність реніну у плазмі крові, що має значення для антигіпертензивної дії. У перші хвилини при внутрішньовенному введенні препарату може спостерігатися короточасне підвищення АТ (внаслідок стимулюючого впливу на післясинаптичні α -адренорецептори судин). Знижується екскреція натрію, кальцію й води, гальмується швидкість клубочкової фільтрації. Накопичення натрію зумовлює затримку води в організмі, набряки, хоча підвищення рівня позаклітинної рідини підтримує систолічний об'єм крові. Тому доцільно приймати клофелін у поєднанні з діуретиками — похідними тіазиду.

Клофелін підвищує опір судин головного мозку й уповільнює мозковий кровообіг. Функція центральної нервової системи зазнає переважно пригнічувального впливу. Спостерігається анальгезуючий, седативний, снодійний ефект, підвищується поріг збудливості нейронів сітчастого утвору, знижується температура тіла.

Апетит внаслідок підвищення центральної дії препарату зростає, можливе підвищення рівня соматотропіну. Завдяки адреноміметичній дії клофелін знижує внутрішньоочний тиск у хворих на глаукому, що пов'язано із звуженням судин очного дна, пригніченням секреції, поліпшенням притоку водянистої вологи. Клофелін знижує секреторну активність слинних і шлункових залоз.

Показання: артеріальна гіпертензія, гіпертензивний криз, мігрень, депресивні стани; алкоголізм, неінгаляційний наркоз.

З обережністю препарат призначають хворим з недостатністю серця, затримкою натрію в організмі, водіям транспорту, особам, що виконують роботу, пов'язану з потребою швидкої фізичної та психічної реакції. Під час лікування хворим забороняється вживати спиртні напої.

Протипоказання: атеросклероз судин головного мозку; зниження мозкового кровотоку, призначення разом з антидепресантами (зниження антигіпертензивної дії), із снодійними і психотропними засобами (можливе потенціювання центральної дії).

Побічна дія. Після введення клофеліну, особливо парентерального, виникає ортостатична артеріальна гіпотензія, в перші хвилини нетривале підвищення артеріального тиску. На початку лікування розвивається сухість у роті внаслідок пригнічення секреції слинних залоз, через 4 — 6 тижнів цей ефект знижується, іноді і зникає. Гіпосекреція шлункового соку й кислоти хлороводневої призводить до запору, особливо на початку лікування. З пригнічувальним впливом на ЦНС пов'язана поява сонливості, загальної слабкості, втоми, посилення впливу алкоголю, барбітуратів, іноді розвивається депресія, статеві слабкості. Клофелін може потенціювати гіпоглікемію, тому його слід обережно призначати хворим на цукровий діабет. Однак слід пам'ятати, що препарат у деяких випадках здатний провокувати 1 гіперглікемію. Після парентерального введення, щоб уникнути ортостатичного колапсу, хворим слід полежати 1,5 — 2 год. Введення препарату не можна припиняти раптово внаслідок небезпеки розвитку гіпертензивного кризу (синдром відміни). У таких випадках знову вводять клофелін або блокатори β -адренорецепторів із прazosином.

Для зменшення побічної дії клофелін призначають з іншими антигіпертензивними засобами (судинорозширювальними - **апресин, резерпін** тощо).

Метилдофа (донегіт, альдомет - (-) 3-1 β ,4-діоксифеніл)-2-метилаланін) за структурою наближається до природного дигідроксифеніланіну (ДОФА). Препарат запропоновано у 1960 р.

Фармакокінетика. Після прийому всередину абсорбується майже на 50 %. Максимальна концентрація у плазмі крові визначається через 2 — 4 год. В організмі близько 10 % прийнятої дози метаболізується на метилдофамін, потім метилнор-адреналін, які утворюють кон'югати з сульфатами. Антигіпертензивний ефект розвивається через 4 — 6 год після введення всередину. Тривалість дії препарату 24-48 год, виразний лікувальний ефект метилдофа при курсовому лікуванні настає на 2 — 5-ту добу. Препарат і його метаболіти виводяться з сечею (у хворих з недостатністю нирок виведення препарату гальмується), значна його кількість повторно абсорбується й виділяється з фекаліями.

Фармакодинаміка. Механізм дії метилдофа пов'язують з його здатністю проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр, перетворюватися на метилнорадреналін, збуджувати післясинаптичні α_2 -адренорецептори центральної нервової системи, що викликає зниження тону судинорухового центру.

Метилнорадреналін у 100 разів менше збуджує α -адренорецептори судин порівняно з норадреналіном. Внаслідок цього зменшується пресорний вплив на судини і знижується артеріальний тиск. Антигіпертензивний ефект метилдофа є результатом зменшення периферичного опору судин, частоти скорочень серця (при початковому введенні). Систолічний об'єм крові змінюється несуттєво. Поліпшується кровообіг головного мозку.

Метилдофа виявляє седативний ефект за рахунок зниження рівня норадреналіну, дофаміну, серотоніну у тканинах мозку, особливо в перші години (дні) лікування, може запобігати підвищенню температури тіла при інфекціях. У жінок, що годують, метилдофа може сприяти підвищенню лактації.

Показання: артеріальна гіпертензія різного ступеня з високим симпатичним тонусом, навіть у випадках злоскісного перебігу, частіше гіпертензивна (гіпертонічна) хвороба НА—ІБ ступеня. У випадках порушення функції нирок дозу препарату слід зменшувати.

Протипоказання: гепатит, цироз печінки, схильність до депресії, феохромоцитом, вагітність, паркінсонізм. Обережно призначають препарат особам похилого віку внаслідок небезпеки розвитку недостатності серця.

Побічна дія: пригнічення функції ЦНС (сонливість, млявість), зниження розумової активності, сухість у ротовій порожнині. Ці явища частіше з'являються у перші 7 — 10 днів лікування, а потім зникають. Дію метилдофа потенціює резерпін. Для зменшення седативного впливу клофеліну доцільно призначати препарат на ніч. Іноді у хворих, що приймають клофелін, з'являється депресія, нічні жахи, запаморочення, ознаки

паркінсонізму, статеві розлади, зниження лібідо, аменорея. Спостерігається набряк слизових оболонок носа.

Препарат здатний викликати затримку натрію й води в організмі, набряки і зниження антигіпертензивного ефекту. У таких випадках його призначають разом з діуретиками — похідними тіазиду. Метилдофа іноді викликає ортостатичний колапс, діарею, негативно впливає на кровотворення, порушує функцію печінки, викликає розвиток паренхіматозної або холестатичної жовтяниці, артралгії, міалгії, шкірний висип, лихоманку.

3.2.1.3. Стимулятори імідазолінових рецепторів.

Моксонідин (фізіотенс) — препарат нового покоління, який стимулює α_2 -адренорецептори та імідазолінові (1,-рецептори). Він має більшу антигіпертензивну активність і меншу побічну дію порівняно з клофеліном. Більш активним препаратом цієї групи є **рилменідин**.

3.2.1.4. Гангліоблокуючі засоби.

Антигіпертензивна дія гангліоблокуючих засобів (**бензогексоній, пентамін, гігроній**) реалізується внаслідок зниження тону судин (артерійол, вен), зменшення загального периферичного опору, венозного тиску, тиску в легеневій артерії, правому шлуночку серця. Для гігронію властива короточасна дія, ефект розвивається через 2 — 3 хв і припиняється через 10 — 25 хв після закінчення інфузії, тому його призначають внутрішньовенно крапельно при гіпертензивних кризах, у випадках еклампсії у вагітних, в анестезіологічній практиці для керованої артеріальної гіпотензії.

3.2.1.5. Симпатолітичні засоби.

Симпатолітичні засоби — це антигіпертензивні антиадренергічні засоби пресинаптичної дії.

Резерпін. Значний антигіпертензивний ефект настає через 2 — 3 доби після регулярного приймання.

Антигіпертензивна дія пов'язана із зниженням систолічного і діастолічного тиску і брадикардією, повільним вивільненням реніну. Пригнічувальний вплив резерпіну на ЦНС підвищує його антигіпертензивну дію.

Основним показанням для призначення резерпіну є артеріальна гіпертензія. Резерпін застосовують також при нервово-психічних розладах, спричинених підвищеним артеріальним тиском.

Антигіпертензивний ефект **раунатину** розвивається повільніше (на 10 — 14-ту добу). Завдяки наявності інших алкалоїдів раувольфії менше виражена його дія на ЦНС.

Раунатин призначають головним чином як антигіпертензивний засіб при різних формах артеріальної гіпертензії, рідко при вегетосудинній дистонії за гіпертензивним типом.

В окремих випадках передозування спостерігається закладання носа, пітливість, загальна слабкість, запаморочення, порушення функції травного каналу, а у хворих на стенокардію посилюється біль у серці.

Побічні ефекти зникають після зменшення дози препарату або припинення його введення.

Октадин. Фармакологічні властивості — див. «Антиадренергічні засоби».

Антигіпертензивний ефект октадину настає через 2 — 4 доби, а максимальний ефект — через 6 — 8 днів.

Артеріальний тиск знижується внаслідок зменшення судинного опору. Найбільший вплив препарат має на діастолічний тиск. Рівень реніну в крові не змінюється. Октадин не впливає на кровотік і ниркову фільтрацію, тому його призначають пацієнтам з порушенням функції нирок. Препарат не порушує електролітний баланс, нормалізує ліпідний метаболізм. Лікувальний ефект зберігається протягом кількох днів після його відміни, що пов'язано з накопиченням у крові активних метаболітів.

3.2.1.6. α -адреноблокатори.

α_1 α_2 -Адреноблокатор **фентоламін** призначають хворим з артеріальною гіпертенцією тільки за наявності феохромоцитом, а **піроксан** — у випадку гіпоталамічних (діенцефальних) розладів. Частіше застосовують α_1 -адреноблокатори (**празозин, доксазозин, теразозин**).

Празозин призначають хворим з різними формами гіпертензивної хвороби, комбінують з діуретичними і судинорозширювальними засобами, в тому числі зі β -адреноблокаторами. Лікування починати мають з малих доз (0,5 — 1 мг). Оскільки і можливий феномен першої дози — артеріальна гіпотензія до колапсу, дозу підвищують повільно. **Доксазозин і теразозин** діють тривало, їх призначають раз на добу (див. «Антиадренергічні засоби»).

3.2.1.7. β -адреноблокатори.

β -Адреноблокатори (**анаприлін, метопролол, атенолол, бетаксол** та ін.) широко застосовують для лікування хворих на гіпертензивну хворобу, особливо на ранніх стадіях, коли значно підвищується активність симпатичної нервової системи, а також хворих з гіперкінетичним типом кровообігу з різко підвищеним систолічним об'ємом крові і тахікардією, хворих на стенокардію. У механізмі антигіпертензивної дії β -адреноблокаторів має значення блокада β_1 -адренорецепторів, протиренінова дія, пригнічувальний вплив на ЦНС, вторинне зниження систолічного об'єму крові.

У клінічній практиці почали застосовувати новий β -адреноблокатор **небіволол**, у механізмі антигіпертензивної дії у якого крім перерахованих є властивість стимулювати синтез азоту оксиду. Треба враховувати, що ці засоби знижують глікогеноліз і після введення інсуліну можуть викликати гіпоглікемію.

Класифікація β -адреноблокаторів з антигіпертензивною дією.

1. Некардіоселективні препарати:

1) без внутрішньої симпатоміметичної активності (пропранолол — анаприлін, надолол — коргард);
2) з внутрішньою симпатоміметичною активністю (піндолол — віскен, окспренолол — тразикор, соталол — соталекс).

2. Кардіоселективні препарати:

1) без внутрішньої симпатоміметичної активності (метопролол — вазокардин, атенолол — тенормін, бетаксол — локрен, небіволол — небілет);

2) з внутрішньою симпатоміметичною активністю (ацебуталол — сектраль, талшолол — корданум, целшолол — целіпрол).

β-Адреноблокатори виявляють антигіпертензивний ефект після тривалого лікування. Ранньому прояву їх антигіпертензивної дії перешкоджають вивільнення катехоламінів із надниркових залоз та судинозвужувальних медіаторів у відповідь на негативний інотропний ефект. Вибір β-адреноблокаторів визначається їхньою кардіоселективністю. Кардіоселективні β-адреноблокатори мають менше побічних ефектів.

Лабетолол є α-, β-адреноблокатором. Має селективну α-адреноблокуючу дію і неселективний β-блокуючий ефект. Антигіпертензивний ефект лабетололу пов'язують переважно з його β-адреноблокуючою дією, яка в 4 рази перевищує α-адреноблокуючу (може розширювати також дрібні артерії).

3.2.2. Периферичні судинорозширювальні засоби.

Апресин (гідралазин, депресин — 1-гідразинофталазину гідрохлорид).

Фармакокінетика. Добре абсорбується з травного каналу. Після прийому всередину максимальна концентрація досягається через 4 — 5 год, після внутрішньовенного введення — через 15 — 20 хв. Препарат біотрансформується переважно в печінці шляхом гідроксилювання і кон'югації з глюкуроною кислотою та ацетилювання. Виводиться переважно з сечею (86 %), у вигляді метаболітів з калом (10,5 %) протягом 24 год. При патології шлунка екскреція подовжена.

Фармакодинаміка. Апресин — артеріальний судинорозширювальний засіб. Механізм дії пов'язаний переважно з блокадою фосфодіестерази, накопиченням цАМФ, незначною симпатолітичною та адреноблокуючою активністю. Апресин зменшує тонус артерій серця, нирок, внутрішніх органів, мозку, черевної порожнини, шкіри, м'язів. Зменшує навантаження на міокард і збільшує систолічний об'єм крові. Поліпшує ниркову гемодинаміку, підвищує нирковий кровообіг. Апресин є антиагрегантним засобом: пригнічує утворення тромбосану А2.

Показання: гіпертензивна (гіпертонічна) хвороба переважно I — II ступеня. Апресин часто комбінують з іншими антигіпертензивними засобами (**адельфан, трирезид** та ін.).

Протипоказання: ідіосинкразія, червоний системний вовчак, периферичний неврит, значні атеросклеротичні зміни судин серця.

Побічна дія: тахікардія, напади стенокардії (вводити з β-адреноблокаторами), пульсуючий головний біль, гіперемія лица (внаслідок виділення гістаміну), нудота, блювання, діарея, гіперсекреція залоз шлунка, анемія, лейкопенія, тремор, парестезії, поліневрит — при тривалому застосуванні. Тяжкі ускладнення — гідралазиновий синдром (подібний до системного червоного вовчака), ревматоїдний артрит (внаслідок аутоімунної реакції). Іноді розвивається непереносність (гарячка, шкірний висип, поліневрит, кровотеча з травного каналу, анемія). Тяжкі ускладнення потребують відміни препарату.

Діазоксид — похідна сполука тіазиду.

Фармакокінетика. Препарат швидко абсорбується. Після введення внутрішньовенно ефект розвивається через 3-5 хв, триває 2 — 4 год, усередину — 12 год. У плазмі крові зв'язується з білками. Метаболізується до 60 % препарату, решта виводиться в незміненому стані з сечею.

Фармакодинаміка. Діазоксид переважно впливає на артеріоли, розслаблює гладкі м'язи стінки кишок, міометрій, гальмує клубочкову фільтрацію та секрецію сечової кислоти у канальцях нирок, затримує натрій і воду. Механізм дії - активація калієвих каналів.

Показання: гіпертензивний криз.

Протипоказання: гострі порушення мозкового кровообігу, гострий період інфаркту міокарда, підвищення чутливості до препарату.

Побічна дія пов'язана з розширенням артеріол і компенсаторним підсиленням роботи серця — тахікардія, стенокардія, ядуха. У випадках тривалого введення розвивається картина цукрового діабету (знижується секреція інсуліну), гірсутизм, гіперурикемія, набряки. Може пригнічуватися перистальтика кишок (запор).

Міноксидил, пінацидил за механізмом дії подібні до діазоксиду.

Препарати застосовують для лікування при артеріальній гіпертензії, комбінують з β-блокаторами та діуретичними засобами.

До спазмолітичних засобів, які розширюють артерії і вени, належать також **дибазол, папаверину гідрохлорид, но-шпа, магнію сульфат, натрію нітропрусид**.

Дибазол.

Фармакодинаміка. Препарат має пряму спазмолітичну дію на гладкі м'язи стінки судин, внутрішніх органів, у зв'язку з чим знижує артеріальний тиск. Дибазол стимулює функції спинного мозку, синтез інтерферону.

Показання: артеріальна гіпертензія, гіпертензивний криз.

Побічна дія: зменшення систолічного об'єму крові, погіршення показників ЕКГ.

Папаверину гідрохлорид.

Фармакодинаміка. Препарат блокує активність фосфодіестерази та креатинфосфокінази, змінює конформацію скоротливих білків, знижує тонус гладких м'язів стінки судин і внутрішніх органів, внаслідок чого знижується артеріальний тиск.

Показання: спазм гладких м'язів органів черевної порожнини, сечових шляхів, периферичних судин, судин мозку, гіпертензивний криз — у поєднанні з іншими препаратами (**папазол, ніковерин**).

Побічна дія: гіперемія лица.

Но-шпа має порівняно з папаверином більш виразну і тривалу спазмолітичну дію. Входить до складу таблеток **нікошпану**.

Як і папаверину гідрохлорид, викликає ускладнення дуже рідко.

Магнію сульфат має антигіпертензивну дію, центральну (заспокійливу) та периферичну міотропну (конкуренція з кальцієм). Крім того, магнію сульфат пригнічує проведення імпульсів в автономних вузлах. При введенні всередину антигіпертензивна дія не виявляється, оскільки препарат практично не абсорбується у травному каналі.

Показання: гіпертензивний криз.

Натрію нітропрусид (натрій нітрозилпентаціаноферат).

Фармакокінетика. Антигіпертензивний ефект натрію нітропрусиду розвивається у перші 2 — 5 хв, а припиняється через 1 — 3 хв після закінчення введення.

Фармакодинаміка. Фармакологічний ефект зумовлений групою Fe — NO, антигіпертензивна активність якої у 500 — 1000 разів вища, ніж нітрогрупи NO₂. Ступінь зниження артеріального тиску залежить від швидкості введення препарату і концентрації його в крові, ефект зумовлений розширенням артерій, меншою мірою — вен і зниженням периферичного опору. Препарат може викликати ортостатичну артеріальну гіпотензію. Антигіпертензивний ефект супроводжується збільшенням частоти скорочень серця.

Після незначного зниження артеріального тиску і підвищення систолічного об'єму крові наповнення лівого шлуночка знижується, а систолічний і хвилинний об'єм крові зростає. Функція серця при гострому інфаркті міокарда поліпшується. Цим і зумовлено призначення препарату хворим на інфаркт міокарда, при набряку легень і в певних стадіях шоку.

Нирковий кровообіг і клубочкова фільтрація не змінюються, а секреція реніну підвищується. Препарат вводять внутрішньовенно крапельно у 250 мл 5 % розчину глюкози.

Показання: гіпертензивний криз, керована артеріальна гіпотензія під час хірургічних операцій (щоб знизити кровотечу), синдром Рейно, гострий інфаркт міокарда, гостра лівошлуночкова недостатність серця, кардіоміопатія, аневризма аорти. Призначення у високих дозах може спричинити зменшення скоротливої здатності міокарда.

Побічна дія: ортостатична артеріальна гіпотензія, тахікардія, блювання, запаморочення. У таких випадках зменшують дозу або припиняють приймання препарату.

Передозування може викликати метгемоглобінемію. З пересторогою слід призначати препарат людям похилого віку, при порушенні функції нирок. Накопичення тіоціанідів у крові внаслідок тривалого (3 тижні) застосування препарату може викликати явища гіпотирозидизму. Для дітей і вагітних препарат протипоказаний.

3.2.3. Антагоністи кальцію.

Антагоністи кальцію (див. «Засоби для лікування хворих на ішемічну хворобу серця»), впливаючи на периферичні судини, викликають системне розширення артерій, знижують периферичний опір, систолічний артеріальний тиск, потребу міокарда в кисні.

Верапаміл знижує тонус периферичних судин, головним чином артерій, викликає брадикардію, що сприяє розвитку антигіпертензивного ефекту. Розширює вінцеві судини, збільшуючи вінцевий кровообіг, знижує потребу міокарда в кисні. Верапаміл призначають при артеріальній гіпертензії (разом з антигіпертензивними засобами — **метилдофа, анаприліном**).

Ніфедипін (коринфар, фенігидин) є ефективним антигіпертензивним засобом. Порівняно з верапамілом активніше діє на судини, знижує діастолічний тиск, зменшує периферичний опір судин, знижує потребу міокарда в кисні. Розширює вінцеві судини. Препарат короткої дії призначають для зняття гіпертензивного кризу, подовженої — для лікування при артеріальній гіпертензії.

Амлодипін, фелодипін, лацидипін абсорбуються повільніше, ніж інші дигід-ропіридинові похідні, мають тривалішу дію, практично не викликають тахікардію.

Дилтіазем має менший судинорозширювальний ефект порівняно з похідними дигідропіридину.

Для підвищення антигіпертензивної дії і зменшення ускладнень при лікуванні хворих на гіпертензивну хворобу використовують верапаміл, ніфедипін, дилтіазем тривалої дії з повільним вивільненням лікарської речовини (ретардні форми).

3.2.4. Засоби, що впливають на водно-сольовий обмін.

До цієї групи антигіпертензивних засобів належать салуретики. Їх застосовують як самостійно, так і в поєднанні з антигіпертензивними засобами інших груп. Застосовують похідні тіазиду (**дихлотіазид**), нетіазидний сульфаніламід індапамід (**арифон**), «петльові» сечогінні (**фуросемід**), калійзберігаючі, зокрема антагоністи альдостерону (**спіронолактон**). При гіпертензивних кризах краще застосовувати «петльові» сечогінні у поєднанні з β-адреноблокаторами.

3.2.5. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему

Ренін — це фермент, який синтезується в нирках. У крові впливає на ангіотензин, β-глобулін, внаслідок чого утворюється неактивний деканептид ангіотензин.

Ангіотензин під впливом ангіотензинперетворювального ферменту метаболізується на октапептид — ангіотензин II, який є одним з найактивніших ендогенних судинозвужувальних речовин. Ангіотензин II стимулює виділення альдостерону наднирковими залозами, затримує завдяки цьому Na⁺ і воду в організмі, підвищує секрецію K⁺. Тобто накопичення в організмі ангіотензину II і секреція альдостерону є результатом дії ангіотензинперетворювального ферменту.

Ангіотензинперетворювальний фермент бере участь не тільки в активації ангіотензину, а також в інактивації брадикініну, одного з найактивніших судинорозширювачів. Активізуючи накопичення ангіотензину II й

альдостерону, цей фермент сприяє підвищенню судинного тону. З іншого боку, ангіотензин II сприяє інактивації брадикініну, активізуючи дію ендогенної судинорозширювальної речовини — інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту.

Класифікація. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) поділяють на засоби, що містять:

- 1) сульфгідрильну групу (**каптоприл**);
- 2) карбонільну групу (**еналаприл, лізіноприл**);
- 3) фосфорильну групу (**фозіноприл — моноприл**).

Із препаратів 2 — 3-ї груп, крім лізіноприлу, всі інші є пролікарськими засобами, тобто в організмі перетворюються на активні сполуки, які є інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту. Кaptopрил належить до короткодійних засобів, інші — до тривалодійних. Водорозчинним препаратом, який в організмі не перетворюється, є лізіноприл. Він має тривалу дію (до 36 год). Фозіноприл, на відміну від інших, може біотрансформуватися в печінці й нирках, що дає змогу розширити спектр показань до застосування.

Каптоприл (капотен - 1-[(2S)-3-Меркапто-2-метилпропіоніл]-L-пролін) — перший інгібітор, який конкурентно пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент, що уповільнює перетворення неактивного ангіотензину I на активний — ангіотензин II.

Фармакокінетика. Каптоприл активно абсорбується у травному каналі (наявність вмісту знижує абсорбцію). На 25 — 39 % зв'язується з білками крові. У печінці на 50 % метаболізується; основними метаболітами препарату є каптоприл-цистеїн та дисульфідний димер каптоприлу. Каптоприл і продукти його метаболізму виводяться з сечею. Елімінація гальмується при ураженні нирок.

Фармакодинаміка. Під впливом каптоприлу внаслідок зменшення активної концентрації у крові ангіотензину II знижується периферичний опір судин та артеріальний тиск. Хвилинний об'єм крові або не змінюється, або зростає. Зниженню артеріального тиску сприяє те, що на фоні пригнічення ангіотензинперетворювального ферменту відбувається накопичення в крові брадикініну. Зниження секреції альдостерону зумовлює підвищене виведення з організму води й натрію, при цьому може зростати рівень калію в крові. Каптоприл також знижує рівень інших судинорозширювальних речовин (ендотелій I, норадреналін) і підвищує — судинорозширювальних (азоту оксид, простагліцин). Завдяки наявності в хімічній структурі SH-груп препарат не тільки швидко зв'язується з атомом цинку в молекулі ангіотензинперетворювального ферменту, а й забезпечує кардіопротекторну дію.

Показання: гіпертензивна хвороба, недостатність серця.

Побічна дія: шкірний висип, свербіння, порушення смакової чутливості, гарячка тощо. Серйозні ускладнення спостерігаються з боку нирок: протеїнурія, нефротичний синдром. У випадках протеїну рії знижують дозу каптоприлу або відміняють його. Іншим тяжким ускладненням є агранулоцитоз. Нейтропенія розвивається у хворих, які до лікування каптоприлом страждали на порушення функції нирок, системне захворювання сполучної тканини (колагеноз) або приймали імунодепресанти. У зв'язку зі зниженням рівня альдостерону розвивається гіперкаліємія (доцільно призначати з калійзберігаючими діуретичними засобами). Може виникати кашель, спазм бронхів.

Протипоказання: гіперчутливість до препарату.

Еналаприл — похідна сполука кислоти еналаприлової. Кислота еналаприлова погано абсорбується з травного каналу, тому застосовується її моноетиловий ефір. Еналаприл відрізняється від каптоприлу більшою активністю і тривалішою дією, тому що в організмі повільно перетворюється на активну сполуку еналаприлат (призначається 1 раз на добу). У еналаприлу менше побічних ефектів. Подібну дію мають фозіноприл, лізіноприл. Блокатори рецепторів ангіотензину II. У гладких м'язах стінки кровоносних судин, надниркових залоз, нервовій тканині виявлено специфічні рецептори, чутливі до ангіотензину II.

Класифікація. Блокатори рецепторів ангіотензину II поділяють за хімічною будовою:

- 1) біфенілтетразоли (лозартан та його похідні — **ірбезартан** та ін.);
- 2) небіфенілові тетразоли (**енпрозартан** та ін.);
- 3) негетероциклічні сполуки (**вальзартан** та ін.).

Механізм антигіпертензивного ефекту блокаторів рецепторів ангіотензину II (типу АТ II,) пов'язують із зниженням загального периферичного судинного опору.

Від інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту блокатори рецепторів АТ II, відрізняються:

- 1) відсутністю побічної дії, зумовленої підвищенням вмісту брадикініну і речовини Р (кашель, ангіоневротичний набряк, артеріальна гіпотензія);
- 2) більшою селективністю до рецепторів — усуванням усіх ефектів ангіотензину II незалежно від механізму продукції його у тканинах;
- 3) м'якшим впливом на ниркову гемодинаміку, без впливу на внутрішньониркову кінінову систему;
- 4) посиленням впливом ангіотензину II на АТ II-рецептори, що забезпечує регуляцію процесів репарації та інші лікувальні ефекти.

Лозартан має високу спорідненість з рецепторами АТ II. Завдяки цьому препарат має антигіпертензивний вплив, зменшує резорбцію натрію в ниркових канальцях, викликає регрес патологічно ремодульованого міокарда та судинної стінки.

Фармакокінетика. Лозартан швидко абсорбується у травному каналі. Максимальний вміст у крові реєструється через годину. Проникає в різні органи і тканини. Перетворюється в печінці. Екскретує разом з метаболітами переважно з жовчю, тому навіть при тяжких захворюваннях нирок немає потреби в корекції доз.

Показання: артеріальна гіпертензія.

Побічна дія: головний біль, запаморочення, рідко тахікардія, ортостатичний колапс, гіперкаліємія, дуже рідко кашель.

Епрозартан, ірбезартан, вальзартан за активністю і тривалістю дії перевищують лозартан.

3.2.6. Комбіновані антигіпертензивні засоби.

Комбіновані антигіпертензивні засоби мають забезпечувати зниження кількості застосовуваних хворими лікарських засобів і підвищення ефективності лікування. У клінічній практиці застосовують **адельфан** — **езидрекс**, **трирезид**, **синіпрес**, **бринердин**, **критепін**, **нормотенз**, **хомвіотензин**. Так, **адельфан** — **езидрекс** містить невротної речовини резерпін, периферичний судинорозширювальний засіб **гідралазин** — **апресин**, діуретик — **дихлотіазид**. Сумація ефектів цих засобів забезпечує триваліший антигіпертензивний ефект.

Гіпертензивний криз — це раптове підвищення артеріального тиску, що потребує негайного його зниження, щоб запобігти ушкодженню органів-мішеней. Препарати для зняття гіпертензивного кризу, які вводять парентерально: **натрію нітропрусид**, **нітрогліцерин**, **клофелін**, **фуросемід**, **еналаприл**, **гідралазин**, **гідрохлорид**, **діазоксид**, **пентамін**, **дибазол**, **магнію сульфат**, **німодипін**. Перорально і сублінгвально при гіпертензивному кризі призначають **каптоприл**, **ніфедипін**, **клофелін**.

Клофелін Clophelinum

Таблетки по 0,000075; 0,00015 г; в ампулах по 1 мл 0,01 %; тубик-крапельник по 1,5 мл 0,125; 0,25 та 0,5 % розчину. Усередину по 0,000075 г 2 — 4 рази на добу; внутрішньом'язово та підшкірно по 0,5—1,5 мл 0,01 % розчину; внутрішньовенно по 0,5—1,5 мл 0,01 % розчину (розводять у 10 — 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводять повільно протягом 3 — 5 хв); очні краплі призначають 2 — 4 рази на день.

Таблетки по 0,25 г. Усередину по 0,25 — 0,5 г 2 — 3 рази на день

Таблетки по 0,1 г; в ампулах по 1 мл 2,5 % розчину. Усередину по 0,1 — 0,2 г 2 — 3 рази на день; підшкірно та внутрішньом'язово по 1 — 1,5 мл 2,5 % розчину

Таблетки по 0,1 і 0,25 мг. Усередину по 0,005 — 0,1 мг 2 — 3 рази на день

Таблетки по 0,01 і 0,04 г; в ампулах по 5 і 1 мл 0,1 % розчину. Усередину по 0,01 г за 15 — 30 хв до їди 3 рази на добу з поступовим підвищенням дози до 20 — 40 мг 3 — 4 рази на день; внутрішньовенно по 1 мл у 20 мл 40 % розчину глюкози

Таблетки по 0,001 і 0,005 г. Усередину по 0,5 мг перед сном, потім по 1 мг 3 — 4 рази на день з поступовим підвищенням дози до 4 — 20 мг на добу

В ампулах по 5, 10 і 20 мл 25 % розчину. Внутрішньом'язово (іноді під час гіпертензивного кризу внутрішньовенно повільно) по 5 — 20 мл 25 % розчину

В ампулах по 0,025 і 0,05 г. Внутрішньовенно крапельно (розчинити в 500 мл 5 % розчину глюкози). Початкова максимальна доза 0,5 — 5 мг/кг маси 2 — 8 мг/кг/хв. 3 рази на день (не більше 0,04 г)

Таблетки по 0,01 і 0,02 г. Під язик по 0,01-0,02 г 2-

Таблетки по 0,025 г. Усередину по 25 мг 2 — 3 рази на добу. Якщо через 2 тижні ефект не настає, дозу підвищують до 50 мг 2 — 3 рази на добу

Таблетки по 0,025; 0,05; 0,1 г. Усередину по 12,5 — 25 мг 2 — 3 рази на добу

Таблетки по 0,005; 0,01; 0,02 г. Усередину по 0,005 — 0,01 г раз на добу. Через тиждень дозу підвищують до 0,01-0,02 г на добу

Таблетки по 0,005; 0,01; 0,02; 0,04 г. Усередину по 0,005 до 0,04 г на добу одноразово

Таблетки по 0,004 і 0,02 г; в ампулах по 1; 2; 5 мл 0,5 % і 1 % розчину. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно по 3 — 4 мл 1 % розчину або 6 — 8 мл 0,5 % розчину; усередину в комплексі з папаверином, теоброміном, фенобарбіталом — по 0,02 г 2 — 3 рази на день

Таблетки по 0,04 г; супозиторії ректальні по 0,02 г; в ампулах по 2 мл 2 % розчину. Усередину по 0,04 — 0,06 г 3 — 4 рази на добу; підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно по 1—2 мл

Таблетки по 0,04 г; в ампулах по 2 мл 2 % розчину. Усередину по 0,04 — 0,08 г 2 — 3 рази на добу; підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно по 2 — 4 мл

Таблетки по 0,01, 0,005 г. Усередину по 0,005 — 0,01 г 1 раз на добу

Таблетки по 0,05 г. Усередину по 0,05 г 1 раз на добу

3.3. Гіпертензивні засоби.

Гіпертензивними називають засоби, які викликають підвищення системного артеріального тиску. Їх застосовують при артеріальних гіпотензивних станах.

Класифікація. До гіпертензивних належать засоби, які є різними за походженням, хімічною структурою, фармакодинамікою.

За механізмом дії гіпертензивні засоби поділяють таким чином:

1. Засоби, що стимулюють судиноруховий центр (аналептики — кофеїн, кордіамін, камфора, сульфокамфокаїн).

2. Засоби, що тонізують центральну нервову і серцево-судинну системи (настойки, рідкі екстракти (елеутерококу, женьшеню, родіоли рожевої, заманихи, аралії, лимоннику та ін.), пантокрин).

3. Засоби периферичної судинорозширювальної та кардіотонічної дії:

1) стимулятори α - та β -адренорецепторів судин і серця (норадреналіну гідротартрат, адреналіну гідрохлорид, ефедрину гідрохлорид);

2) стимулятори α -адренорецепторів (мезатон);

- 3) гормональні препарати (вазопресин, пітутрин);
- 4) засоби периферичної дії (ангіотензинамід — гіпертензин);
- 5) кардіотонічні засоби (глікозидні — строфантин; неглікозидні — дофамін, добутамін).

Для стабілізації мембран призначають антиоксиданти, засоби метаболічної терапії (**вітаміни групи В, рибоксин, калію оротат** та ін.).

3.3.1 Засоби, що стимулюють судиноруховий центр.

У випадках гострого пригнічення функції судинорухового центру застосовують аналептичні засоби — **кофеїн, кордіамін, камфору, сульфокамфокаїн** та ін. Перевагу надають комбінації цих засобів, які однаково відновлюють синхронну активність усіх відділів судинорухового центру.

Аналептики збуджують дихальний та судиноруховий центри, що зумовлює підвищення артеріального тиску, а також регуляторних функцій центральної нервової системи. Ці засоби призначають внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно (камфору тільки підшкірно).

3.3.2. Засоби, що тонізують центральну нервову і серцево-судинну системи.

До цієї групи належать адаптогени, переважно рослинного або тваринного (**пантокрин**) походження, що підтримують тонус судин завдяки забезпеченню фізіологічно активними речовинами (стероїдні гормони кори надниркових залоз, катехоламіни) та достатньому кровопостачанню. Вони також сприяють збереженню структури клітинних мембран і нормалізують обмін кальцію, енергетичний та нуклеїновий обмін.

До рослинних препаратів належать: **рідкі екстракти елеутерококу, родіоли рожевої, настойка заманихи високої, аралії, лимоннику китайського, стеркулії платанової, екстракт левзеї**. Ці лікарські засоби призначають по 15 — 20 або 20 — 30 крапель на день до їди протягом тривалого часу.

Препарат з пантів оленя марала, плямистого оленя — **пантокрин** призначають усередину, підшкірно і внутрішньом'язово. Механізм його тонізуючої дії зумовлений стимуляцією процесів обміну. **Препарати елеутерококу, женьшеню** тощо підвищують витривалість центральної нервової системи, серця і судинної системи при ішемії міокарда. Ці засоби мають модулюючий вплив на функцію холіно-та адренорецепторів, концентрацію кальцію в серцевому м'язі.

3.3.3. Засоби периферичної судинорозширювальної та кардіотонічної дії.

При колапсі, шоку, отруєннях, інфекційних хворобах ефективні судинорозширювальні засоби — адреноміметичні, кардіотонічні, пітутрин та засоби периферичної дії.

У випадках шоку, особливо гіповолемічного, що зумовлений профузним проносом, поширеними опіками, крововтратою, вводять плазмозамінні рідини для корекції співвідношення між внутрішньосудинним об'ємом крові і підвищеної внаслідок шоку місткості судин. Одночасно застосовують антиагреганти і засоби проти згортання крові, щоб запобігти утворенню тромбів, інфаркту міокарда та інших органів. Хворим з кардіогенним шоком (інфаркт міокарда, гостра судинна недостатність) вводять серцеві глікозиди, протиаритмічні засоби, наркотичні анальгетики. Мікроциркуляцію стимулюють малими дозами α -адреноблокаторів або периферичних судинорозширювальних засобів (наприклад, **натрію нітропрусид**).

При анафілактичному шоку призначають стимулятори α - β -адренорецепторів, а також антигістамінні засоби та глюкокортикоїди. Лікування під час колапсу і шоку має бути комбінованим, спрямованим на усунення причин їх виникнення та ліквідацію симптомів цих патологічних процесів.

З неглікозидних кардіотонічних засобів застосовують **дофамін, добутамін**.

Дофамін — 2-(3, 4-діоксифеніл)-етиламін має стимулюючий вплив на дофамінові рецептори, у високих дозах стимулює α - і β -адренорецептори.

Фармакокінетика. Дофамін неактивний при пероральному введенні. Швидко перетворюється в печінці й нирках шляхом окиснення на норадреналін та інші метаболіти. Виводиться головним чином із сечею. Крізь гематоенцефалічний бар'єр не проникає. Дія припиняється через 10 хв після введення.

Фармакодинаміка. Підвищує загальний периферичний судинний опір, систолічний артеріальний тиск, силу скорочень серця. Потреба міокарда в кисні збільшується, але гіпоксія не розвивається за рахунок прискорення артеріального кровообігу і поліпшеного постачання тканин киснем. Дофамін зменшує опір ниркових судин, підвищує кровообіг і ниркову фільтрацію, розширює брижові судини, пригнічує синтез альдостерону.

Показання: шоківий стан різної етіології, гостра недостатність серця, артеріальна гіпотензія, гостра недостатність нирок.

Протипоказання: феохромоцитома, шлуночкова аритмія, надшлуночкова аритмія.

Побічна дія: тахікардія, аритмія, біль у ділянці серця, головний біль, утруднене дихання, нудота, блювання.

Добутамін. Ангіотензинамід (гіпертензин) є амідом ендогенної речовини — ангіотензину II, що утворюється в організмі. За хімічною будовою є октапептидом.

Фармакокінетика. При внутрішньовенному введенні швидко абсорбується. Понад 50 % руйнується протягом одного кола кровообігу. Дія короткочасна, екскретується нирками.

Фармакодинаміка. За судинорозширювальною дією ангіотензинамід перевищує норадреналін приблизно в 40 разів. Пресорна дія пов'язана головним чином з його міотропним впливом на артеріоли (найбільше на судини внутрішніх органів, шкіри, нирок). Тонус вен збільшується незначною мірою. Прямого впливу на серце та його кровопостачання не має. Стимулює синтез альдостерону і завдяки цьому затримує Na^+ . Підвищенню артеріального тиску сприяє також виділення адреналіну, стимуляція судинорухового центру, симпатичних вузлів.

Внаслідок підвищення артеріального тиску і рефлекторного збудження центру блукаючого нерва виникає

брадикардія. Слід зазначити, що артерії під впливом ангіотензінаміду звужуються. Це викликає порушення мікроциркуляції у тканинах.

Показання: шоківий стан у випадках ізоволемічного шоку, інфаркту міокарда, легеневої емболії.

Протипоказання: гіповолемічний шок, порушення ритму серця.

Побічна дія: алергічні реакції, головний біль, брадикардія.

Хворим з артеріальною гіпотензією й гіповолемією доцільно переливати кров, кровозамінники, вводити ізотонічний розчин натрію хлориду.

Гіпертензивні засоби.

В ампулах по 0,0005; 0,001 і 0,0025 г речовини (розчиняють перед застосуванням). Крапельно внутрішньовенно 0,0005 г ангіотензінаміду в 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози.

В ампулах по 5 мл 0,5 або 4 % розчину. Внутрішньовенно крапельно 25 або 400 мг (0,5 або 4 % розчину) розводять відповідно у 125 або 400 мл ізотонічного розчину глюкози або натрію хлориду

Порошок, таблетки по 0,1 і 0,2 г; 0,075 — для дітей; в ампулах по 1 і 2 мл 10 і 20 % розчину. Внутрішньом'язово і підшкірно

Порошок; в ампулах по 1 мл 1 % розчину. Усередину по 0,01-0,025 г 2—3 рази на день; внутрішньовенно повільно під контролем артеріального тиску 0,3—1 мл у 40 мл 40 % розчину глюкози; внутрішньовенно крапельно 1—2 мл в 250—500 мл 5 % розчину глюкози по 0,5—1 мл; в офтальмології та отоларингології використовують 0,25—1 % розчин (при глаукомі — 10 % розчин в очних краплях)

В ампулах по 1 мл 0,2 % розчину. Внутрішньовенно крапельно у 500 мл 5 % розчину глюкози (під контролем артеріального тиску)

Таблетки по 0,025 г; в ампулах по 1 мл 5 % розчину. Усередину по 1—2 табл. 2—3 рази на добу; підшкірно і внутрішньом'язово по 0,02—0,05 г 2—3 рази на день; внутрішньовенно струминно повільно по 0,02—0,05 г (0,4—1 мл 5% розчину) або крапельно в 100—500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду чи 5 % розчину глюкози.

3.4. Гіполіпідемічні засоби.

Гіполіпідемічні (протигіперліпідемічні, протиатеросклеротичні) засоби запобігають розвитку або сприяють регресії атероматозного процесу.

В основі розвитку **атеросклерозу** — порушення ліпідного обміну, головним чином холестерину. Ліпіди у плазмі крові утворюють комплекси з протеїнами — ліпопротеїди, що здатні проникати у внутрішню оболонку стінки артерій. *Розрізняють 5 видів ліпопротеїдів:*

- 1) хіломікрони, які транспортують тригліцериди їжі до місць їх утилізації;
- 2) ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ, або пре-β -ліпопротеїди), що містять переважно ендogenous тригліцериди;
- 3) ліпопротеїди проміжної щільності (ЛППЩ), що містять тригліцериди і холестерин приблизно порівну;
- 4) ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ, або β-ліпопротеїди), що містять значну кількість холестерину;
- 5) ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ або α -ліпопротеїди), що містять більше протеїну (близько 50%) і менше фосфоліпідів (близько 30%). Щільність ліпопротеїдів залежить від ліпідного компонента. Чим більший вміст ліпідів у ліпопротеїдах, тим менша їхня щільність.

Атерогенну дію мають ЛПДНЩ, ЛППЩ і ЛПНЩ, які містять значну кількість тригліцеридів і холестерину. При взаємодії з ліпопротеїдними рецепторами печінки, судин від атерогенних ліпопротеїдів відокремлюється холестерин. У вигляді складних ефірів він осідає у внутрішній оболонці судин, що сприяє атерогенезу, у той час як підвищення концентрації ЛПВЩ (α -ліпопротеїдів) запобігає атеросклеротичному ураженню судин за рахунок вилучення холестерину зі стінки артерій. Важливою складовою частиною ліпопротеїдів є аполіпопротеїди, що зберігають структуру ліпопротеїдів, забезпечують їх взаємодію з рецепторами, є кофакторами ферментів, які беруть участь у циркуляції ліпопротеїдів (ліпопротеїнази та ін.). На макрофагах системи мононуклеарних фагоцитів існують рецептори-скавенджери, що розпізнають окиснені ліпопротеїди низької щільності.

Механізм дії гіполіпідемічних засобів (фібратів) може реалізуватись завдяки поліпшенню взаємодії ліпопротеїдів низької щільності із зазначеними рецепторами).

Класифікація. *Існує три класифікації гіполіпідемічних засобів:*

- 1) за впливом на різні ланки атеросклеротичного процесу;
- 2) за типом дії;
- 3) за переважним впливом на рівень холестерину і тригліцеридів у крові.

Важливою ланкою атерогенезу є порушення метаболізму і функціонування кінінової системи артеріальної стінки, здатності крові зсідатися. Мішенню для атерогенних ліпідів є стінка судин. Тому гіполіпідемічні засоби повинні прямо чи опосередковано захищати судинну стінку від розвитку в ній атероматозного процесу, тобто бути ангіопротекторами. **Ангіопротектори** — це засоби, які поліпшують мікроциркуляцію, знижують проникність стінки судин, зменшують набряк судин, поліпшують метаболічні процеси у стінці судин.

Гіполіпідемічні засоби (ангіопротектори) залежно від переважного впливу на різні ланки атеросклеротичного процесу поділяють на дві групи.

I. Ангіопротектори непрямої дії.

1. Гіполіпідемічні засоби.

А. Гіпохолестеринемічні засоби (переважно знижують рівень холестерину):

- а) інгібітори абсорбції холестерину (холестирамін, поліспонін);
- б) інгібітори синтезу холестерину (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, церивастатин);
- в) засоби, що активізують метаболізм і виведення холестерину з організму (лінетол, ліпостабіл, есенціале, максепа, теком).

Б. Засоби, що переважно знижують рівень тригліцеридів (гемфіброзил, безафібрат, етофібрат, ципрофібрат, фенофібрат, кислота нікотинова та її похідні).

2. Антикоагулянти (гепарин).

3. Антиагреганти (дипіридабол — курантил, кислота ацетилсаліцилова та ін.)

II. Ангіопротектори прямої дії.

1. Ендотеліотропні засоби (пармідин та ін.)

2. Блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, ніфедипін та ін.).

3. Антиоксиданти (токоферолу ацетат, кислота аскорбінова, рутин, «Аеровіт», кислота глутамінова, цистеїн, метіонін та ін.).

3.4.1. Ангіопротектори непрямої дії.

3.4.1.1. Гіполіпідемічні засоби.

Гіполіпідемічні засоби призначають відповідно до характеру дисліпопротеїдемії, яку згідно з класифікацією ВООЗ поділяють на п'ять типів.

За переважним впливом на рівень холестерину і тригліцеридів гіполіпідемічні засоби поділяють на дві групи:

1. Засоби, що переважно знижують рівень холестерину: секвестранти жовчних кислот (холестирамін та ін., статини (ловастатин, симвастатин та ін.) пробукол.

2. Засоби, що переважно знижують у крові рівень тригліцеридів: безафібрат, фенофібрат, ципрофібрат та ін., препарати кислоти нікотинової, рибабий жир, препарати ненасичених жирних кислот, препарати рослин (алічеп, алітера та ін.).

Тип дисліпопротеїдемії

I (гіперхіломікронемія)

II (гіпер-β-ліпопротеїдемія) III (гіпер-β- і гіпер-пре- β -ліпопротеїдемія)

III (дис- β -ліпопротеїдемія)

IV (гіпер-пре- β -ліпопротеїдемія)

V (гіперхіломікронемія, гіпер-пре- β -ліпопротеїдемія) дієта

3.4.1.1.1 Гіпохолестеринемічні засоби.

Інгібітори абсорбції холестерину гальмують його абсорбцію з кишок. До цієї групи належать: **холестирамін, поліспонін, трибуспонін, холестипол, гуарем. Холестирамін**, хлорид аніонообмінної смоли, в кишках вступає в обмінну реакцію з жовчними кислотами, створюючи з ними комплекси, що не абсорбуються. Це зумовлює підвищене виведення жовчних кислот з організму і зменшення абсорбції холестерину. Незважаючи на те що біосинтез холестерину в печінці компенсаторно підвищується, одночасно посилюється його катаболізм. Опосередковано підвищується кількість рецепторів до ЛПНЩ, знижується рівень ЛПДНЩ, загального холестерину, атерогенних апо- β -ліпопротеїдів. Вміст ЛПВЩ підвищується.

Препарати призначають по 10 — 20 г щодня, курсами до трьох місяців. Ефект спостерігається через 1—2 тижні від початку лікування. Під впливом препарату рівень холестерину в крові знижується на 20 — 30%. У зв'язку з можливістю виникнення в організмі дефіциту жиророзчинних вітамінів у випадках тривалого застосування холестираміну слід одночасно призначати вітамінні препарати. За одночасного призначення всередину інших препаратів їх належить приймати за 1 — 2 год до введення холестираміну або через 4 год після його введення, щоб запобігти порушенню їх абсорбції.

Показання: гіперліпопротеїдемія II типу.

Побічна дія: диспепсичні явища, гіпопротромбінемія з геморагіями.

Поліспонін - сухий екстракт з кореневища і коренів діоскореї ніппонської. **Трибуспонін** отримують з трави якірців сланких. Препарати містять стероїдні глікозиди (сапоніни), безпосередньо взаємодіють з холестерином і створюють з ним малорозчинні сполуки. Це сприяє помірній гіполіпідемії за рахунок гальмування абсорбції холестерину з кишок.

Показання: гіперліпопротеїдемія II типу.

Побічна дія: інколи підвищена втомлюваність, свербіння шкіри, гіпергідроз, втрата апетиту.

Інгібітори синтезу холестерину. Основну групу складають статини — **ловастатин (ловамет, мевакор), симвастатин (зокор, симгал), церивастатин (ліпобай)**, які перетворюються в організмі на активні метаболіти, а також **правастатин (ліпостат), флувастатин (лескол), аторвастатин (ліпримар)**, що є активними сполуками.

Фармакокінетика. Статини призначають усередину раз на добу ввечері (максимальний синтез холестерину відбувається вночі). Усі препарати добре абсорбуються і активно захоплюються печінкою при першому проходженні, що особливо важливо для препаратів, які є пролікарськими засобами. У крові зв'язуються з її білками. Добре проникають у нирки, легені, м'язи, серце, головний мозок та інші органи. Елімінація здійснюється головним чином з жовчю, тому корекції доз при прийманні всередину не потребують. Гіполіпопротеїдемічний ефект визначається через 3 дні, максимальний — через 2 — 4 — 6 тижнів.

Фармакодинаміка. Статини пригнічують активність ферменту гідрокси-метил-глутарил-коензим-А-

редуктази (ГМГ-КоА), зменшують перетворення її на кислоту мевалонову на ранніх етапах утворення холестерину, сприяють швидкому перетворенню її до ацетил-КоА.

За принципом зворотного зв'язку у відповідь на зниження холестерину підвищується утворення рецепторів до ЛПНЩ, які захоплюють ЛПНЩ, ЛППЩ, ЛПДНЩ з крові. У плазмі крові знижується рівень загального холестерину і холестерину в ЛПНЩ, ЛПДНЩ. Дещо знижується вміст тригліцеридів і підвищується рівень холестерину в ЛПВЩ, зростає вміст азоту оксиду.

Показання: гіперхолестеринемія, профілактика ішемічної хвороби серця.

Побічна дія: диспепсичні явища, міальгія, гепатотоксичність, тромбоцитопенія (рідко), анемія, фоточутливість.

Пробукол (4,4'-(ізопропілідендитіо)-біс-(2,6-ди-треш-бутилфензол) має значну ліпофільність, що забезпечує його швидку абсорбцію. Знижує вміст і змінює склад ЛПНЩ, підвищує неректорний транспорт ЛПНЩ у клітини печінки. Має антиоксидантну дію і, пригнічуючи утворення «пінистих» клітин, запобігає утворенню вільних радикалів макрофагами, сприяючи дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Знижує рівень загального холестерину, ЛПНЩ і ЛПВЩ.

Холестерин.

Показання: первинна профілактика гіперліпідемії.

Побічна дія: шлуночкові аритмії, диспепсія, метеоризм, нудота, біль у шлунку.

Засоби, що активізують метаболізм і виведення холестерину з організму.

Лінетол - суміш етилових ефірів переважно олеїнової, лінолевої і ліноленової жирних кислот, які отримують із лляної олії. Ці ненасичені жирні кислоти і близьку до них кислоту арахідонову інколи об'єднують під назвою вітаміну F.

Ненасичені жирні кислоти, які містяться у лінетолі, створюють ефіри з холестерином, перешкоджаючи проникненню його у внутрішню оболонку стінки судин. Вони активізують катаболізм холестерину в печінці, підвищують виведення його з жовчю та екскрементами. Крім впливу на ліпідний обмін ненасичені жирні кислоти беруть участь в інших видах метаболізму. Так, кислоти лінолева і арахідонова є попередниками простагландинів. Тому після введення їх в організм відбувається стимуляція біосинтезу простагландинів, активізація деяких біохімічних і фізіологічних процесів. Під впливом лінетолу підвищується фібриноліз і знижуються коагуляційні властивості крові.

У зв'язку з тим що ненасичені жирні кислоти легко окиснюються, лінетол потрібно поєднувати з **токоферолом**.

Показання: гіперліпідемія II — V типів.

Побічна дія: диспепсичні явища.

Есенціале — це ліпотропний комплексний засіб, що містить ненасичені жирні кислоти холінфосфоліпідів (есенціальні фосфоліпіди), вітаміни: тіамін, рибофлавін, піридоксин, ціанокобаламін, токоферол, нікотинамід.

Ліпостабіл містить есенціальні фосфоліпіди, гідроксипітійфелін, піридоксин, кислоту нікотину, АМФ. Есенціальні фосфоліпіди входять до складу клітинних і субклітинних мембран, активізують катаболізм холестерину за рахунок створення його ефірів з ненасиченими жирними кислотами, підвищують стійкість білково-ліпідних комплексів, поліпшують холестерин-акцепторні і холестерин-транспортні властивості крові й функцію печінки. Гіпохолестеринемічний ефект препарату має прямо пропорційну залежність від ступеня дефіциту фосфоліпідів в організмі.

Побічна дія: диспепсичні явища.

3.4.1.1.2. Засоби, що переважно знижують вміст тригліцеридів.

Клофібрат (місклерон) - етиловий ефір яб/за-хлорфеноксізіомасляної кислоти. Був першим препаратом групи фібратів. Не застосовується внаслідок високої токсичності.

Використовують фібрати 2-го покоління — **безафібрат (бензамін, безаліп), гемфіброзил (гевілон)**, частіше 3-го покоління — **фенофібрат (ліпантил), нц-профібрат (ліпанор)**.

ЛПНЩ у печінці, стимулюється ендцитоз ЛПНЩ. Підвищується утворення менш щільних ліпопротеїдів з більшою спорідненістю до рецепторів ЛПНЩ. Таким чином, фібрати підвищують неректорне і ректорне захоплення ЛПДНЩ та ЛПНЩ.

Фібрати блокують біосинтез холестерину в печінці на етапі перетворення ацетилкоензиму А на кислоту мевалонову. Згідно з іншим твердженням, гіполіпідемічний ефект фібратів реалізується за допомогою гормону щитоподібної залози -тироксину, який вивільняється з альбумінової фракції кислоти хлорфенолізіомасляної і надходить до печінки, підвищуючи метаболічні процеси в ній, у тому числі біотрансформацію холестерину і тригліцеридів. Препарати також знижують вихід вільних жирних кислот з жирового депо за рахунок пригнічення активності цАМФ-залежної внутрішньоклітинної ліпопротеїдліпази жирової тканини, яка ослаблює зв'язок вільних жирних кислот з альбумінами сироватки крові. Це призводить до зниження у плазмі крові вмісту тригліцеридів, ЛПДНЩ, меншою мірою знижується вміст холестерину у ЛПНЩ, значно підвищується вміст ЛПВЩ.

Гіполіпідемічний ефект спостерігається через 5 — 6 днів від початку призначення препарату. Крім впливу на ліпідний обмін фібрати нормалізують енергетичний обмін тканин, знижують зсідання крові, зменшують агрегацію тромбоцитів, підвищують фібринолітичну активність крові. Препарати підсилюють дію антикоагулянтів, тому дози антикоагулянтів за одночасного застосування з фібратами слід зменшувати. Фенофібрат також сприяє виведенню сечової кислоти.

Показання: гіперліпідемія IIb — V типів.

Побічна дія: диспепсичні явища, міальгія, міозит, розлад статевої потенції, внутрішньопечінковий холестаз, холелітіаз, висипи, аритмія.

Останнім часом з'явилися більш активні й перспективні препарати цього ряду: **етофібрат (дуолін), вазофібрат (цедур), уфібрат, клінофібрат, алуфібрат, токофібрат.**

Кислота нікотинава. Гіполіпідемічний ефект кислоти нікотинавої зумовлений активацією фосфодіестерази, що сприяє зменшенню вмісту цАМФ і пригніченню ліполізу в жирових клітинах. Внаслідок зменшення концентрації вільних жирних кислот у плазмі крові і проникнення їх у печінку насамперед пригнічується біосинтез ЛПДНЩ, що містять значну кількість тригліцеридів. Далі гальмується біосинтез ЛПНЩ, до складу яких входить переважно холестерин. Тому гіпотригліцеридний ефект у плазмі крові спостерігається через 1—4 доби, а гіпохолестеринемія — тільки на 5 — 7-му добу від початку лікування. Кислота нікотинава сприяє зниженню рівня тригліцеридів на 40 — 60 %, холестерину — на 10 — 25 %, одночасно на 5 — 15 % підвищується вміст холестерину в ЛПВЩ.

Показання: гіперліпідемія II — V типів. Як гіполіпідемічний засіб кислоти нікотинавої застосовують у дозах, що в 2 — 3 рази перевищують профілактичну дозу її як вітаміну.

Побічна дія: гіперемія лица і верхньої частини тулуба, приплив крові до голови, диспепсичні явища, дисфункція печінки, запаморочення. Для зменшення впливу кислоти нікотинавої на слизову оболонку шлунка її приймають під час їди. Щоб запобігти наслідкам розширення судин, пропонують починати лікування з менших доз (0,1 г 3 рази на день протягом 2 — 3 тижнів, поступово збільшуючи дозу і кількість прийомів до 5 — 6 разів на день). Гіперемія шкіри зменшується після прийому кислоти ацетилсаліцилової.

Інші властивості кислоти нікотинавої — див «Вітамінні препарати».

Ендурацин — препарат кислоти нікотинавої подовженої дії.

Ольбетамаіацин'шокс) — похідна сполука кислоти нікотинавої, що значно пригнічує ліполіз завдяки впливу на ліпопротеїн ліпазу.

Комплексний гіполіпідемічний вплив мають препарати часнику — **алічеп** та **алітера**. Корекцію дисліпідемії починають з дієтичних заходів, і тільки за їх неефективності призначають медикаментозне лікування відповідно до клініко-біохімічного типу атеросклерозу. Бажано комбінувати препарати різних груп, що забезпечує одночасне гальмування різних ланок атерогенезу.

3.4.1.2 Антикоагулянти.

Гепарин. Гіполіпідемічна (протиатеросклеротична) дія гепарину зумовлена тим, що він поновлює негативний електричний заряд ендотеліальних клітин стінки судин. Це сприяє пригніченню сорбції ліпопротеїдів стінки артерій і взаємодії їх з глікозаміногліканами (мукополісахаридами) внутрішньої оболонки стінки судин. Гепарин активує ліпопротеїдліпазу, що викликає зниження вмісту атерогенних ліпопротеїдів.

Одним з механізмів ангіопротекторної дії препарату є гальмування адгезії та агрегації тромбоцитів, внаслідок чого пригнічується вивільнення фактора агрегації тромбоцитів, що сприяє проліферації гладком'язових клітин.

У зв'язку з тим що загальноприйняте лікування гепарином супроводжується побічними реакціями, як протиатеросклеротичний засіб його рекомендують використовувати у невеликих дозах і вводити інгаляційно. Гепарин при цьому надходить у кров крізь гістогематичний бар'єр, лімфатичну систему, а також через систему мононуклеарних фагоцитів (легеневих). Цей метод дає змогу тривалий час підтримувати потрібну концентрацію гепарину в крові без побічних реакцій. Гепарин вводять раз на 2 тижні. Дозу його, як протиатеросклеротичного засобу, підбирають індивідуально, враховуючи рівень ліпопротеїдліпази в крові. Початкова доза становить 5 000 ОД.

3.4.1.3 Антиагреганти.

Ангіопротекторна дія антиагрегантів у хворих на атеросклероз зумовлена гальмуванням одного з механізмів розвитку атероматозного процесу - адгезії та агрегації тромбоцитів на ушкодженій поверхні ендотелію. Серед антиагрегантів практичне значення мають: інгібітори циклооксигенази (**кислота ацетилсаліцилова**), інгібітори фосфодіестерази (**дипіридамо́л, кавінтон**). До нових антиагрегантів належать **тиклід (тиклопідин), клопидогрель (плавікс)**. Інші властивості антиагрегантів — див «Засоби, що впливають на систему крові»

3.4.2 Ангіопротектори прямої дії.

3.4.2.1 Ендотеліотропні засоби.

Ендотеліотропні засоби (антибрадікінінові) знижують проникність ендотелію і запобігають ліпідній інфільтрації стінки судин.

Пармідин є синтетичною сполукою піридину.

Протиатеросклеротичний ефект пармідину зумовлений захистом стінки артерій від атероматозного процесу. Пармідин здатний ліквідувати атеросклеротичні зміни судинної стінки заміщенням атероматозних утворень регенованими гладком'язовими клітинами.

Показання: атеросклероз судин мозку, серця, кінцівок, діабетична ретинопатія, тромбоз вен сітківки, облітеруючий ендартерит.

Побічна дія: диспепсичні явища, алергічні реакції.

Етамзилат (дицинон) має не тільки ангіопротекторну активність, він зменшує тривалість кровотечі, проникність стінки капілярів, підвищує кількість і фізіологічну активність тромбоцитів.

Показання: кровотечі після хірургічних втручань, геморагічний діатез, маткові кровотечі, профілактика капілярних кровотеч в офтальмології, стоматології, гінекології.

Побічна дія: не визначена.

Ангіопротекторну дію мають також препарати вітаміну Р — **троксевазин, ендотелон, рутин, кверцетин** (див. «Вітамінні препарати»), амінокислоти.

3.4.2.2 Антиоксиданти.

Антиоксиданти - це речовини, які пригнічують вільнорадикальне окиснення ліпідів. Природні антиоксиданти рослинного походження називаються **біоантиоксидантами**. Засоби цієї групи поділяють на **антиоксиданти прямої дії і непрямой**.

1. Антиоксиданти прямої дії (токоферолу ацетат, поліфеноли, кислота аскорбінова, церулоплазмін, супероксиддисмутаза) - це речовини, які пригнічують утворення вільних радикалів у молекулі або поновлюють ендогенну антиоксидантну систему.

2. Антиоксиданти непрямой дії (кислота глутамінова, метіонін, цистеїн, предуктал, емоксипін, дибунол, натрію селеніт та ін.) сприяють підвищенню рівня глутатіону, який поновлює оксидні форми тканинних оксидантів, або активності пероксидаз (**натрію селеніт**), які інактивують пероксиди і гідроперокси.

Ангіопротекторна дія антиоксидантів як гіполіпідемічних (протиатеросклеротичних) засобів зумовлена їх впливом на пероксидні, ліпідемічні і тромбогенні механізми атерогенезу. Внаслідок гальмування пероксидного окиснення ліпопротеїдів плазми крові, ліпідів і фосfolіпідів ендотелію артеріальної стінки вони захищають судини від ураження. Гіполіпідемічний ефект під їх впливом розвивається за рахунок зменшення синтезу і значною мірою прискорення катаболізму холестерину. Одночасно вони зменшують утворення тромбосану A_2 і пригнічують тромбогенну ланку атерогенезу. Антиоксиданти запобігають розвитку основних чинників атеросклерозу: деструктивним змінам в еластичних волокнах судин, а також процесам інфільтрації ліпідів, фіброзу і кальцинозу.

Протиатеросклеротичний ефект антиоксидантів непрямой дії зумовлений також тим, що вони виступають як ліпотропні чинники, беруть участь у біосинтезі фосfolіпідів у печінці й окисненні в ній жирних кислот.

Лікування препаратами антиоксидантів доцільно проводити курсами протягом 2 — 3 місяців у зимово-весняний період, коли значно зменшено надходження біоантиоксидантів з їжею.

Гіполіпідемічні засоби.

Порошок у флаконах по 500 г, у пакетах по 4 г. Усередину по одній мірній ложці 2 — 3 рази на добу або 8 — 20 г на добу

У флаконах по 100 і 180 мл. Усередину по 1 — 2 ч. ложки під час їди

Капсули; в ампулах по 5 мл. Усередину по 2 — 3 капсули 3 рази на добу під час їди або перед їдою протягом 3 місяців; внутрішньовенно 10 — 20 мл

Таблетки по 0,25 г. Усередину по 1—2 табл 3 — 4 рази на добу

Таблетки по 0,01; 0,02; 0,04 г. Усередину по 1 — 2 табл. 1 раз на добу — ввечері

Таблетки по 0,005; 0,01; 0,02; 0,04 г. Усередину по 1 табл. 1 раз на добу — ввечері

Таблетки по 0,2 г. Усередину по 1 табл. 2 — 3 рази на добу

Капсули по 0,1 г. Усередину по 1 капе. 3 рази на добу до або під час їди.

3.5 Протиаритмічні засоби.

Протиаритмічні засоби нормалізують ритм серця або запобігають його порушенню. Аритмія не є самостійним захворюванням, це симптом порушення ритму серця при різних патологічних станах, а також одне з ускладнень після операцій на серці й великих судинах. Виникнення аритмії зумовлене головним чином змінами збудливості, автоматизму та провідності серця.

Виникнення імпульсу пов'язане зі змінами концентрації йонів, які проникають крізь мембрани клітин. *Залежно від йонних потоків розрізняють фази, які характеризують електрофізіологічний стан клітини:*

фаза 0 — період швидкої деполяризації клітинної мембрани, що пов'язано з швидким притоком Na^+ всередину клітини;

фаза I - короткий період швидкої регіюляризації, зумовлений відтоком K^+ з клітини і надходженням до неї Cl^- ;

фаза II - період повільної реполяризації — надходження Ca^{2+} всередину клітини, а K^+ з клітин;

фаза III - період швидкої реполяризації, коли після припинення виходу Ca^{2+} з клітини виходять K^+ ;

фаза IV — стан повільної реполяризації (стан повільної спонтанної реполяризації, діастолічний потенціал, або потенціал спокою), коли K^+ повертаються всередину клітини, а Na^+ і Ca^{2+} виходять з неї.

У фазах I і II відбувається абсолютна рефрактерність (клітина не відповідає на сильні стимули). При ішемії в ураженій ділянці може затримуватися проходження електричного імпульсу через стимульну (провідну) систему, й імпульс починає рухатися у зворотному напрямку (ретроградно). Коли цей імпульс збуджує клітину, що забезпечує початок імпульсів, то утворюється ділянка з повторним періодом збудження (re-entrі), який може викликати аритмію (наприклад, пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія). Домінуючий провідник розташований у пазуховому вузлі, частота ініціації імпульсів у ньому залежить від максимального потенціалу в діастолі, порогового потенціалу, швидкості фази деполяризації. Зміни кожного з трьох чинників призводять до порушення часу, що потрібний для IV фази (повільної спонтанної реполяризації), а отже, до порушення швидкості ініціації імпульсу.

Клітини, які здатні до розвитку спонтанної діастолічної реполяризації, містяться не тільки в пазуховому вузлі, а й у провідних волокнах передсердя, передсердно-шлуночковому вузлі і волокнах передсердно-шлуночкового пучка (Пса, Пуркін'є) (ектопічні провідники ритму).

Порушення ритму скорочень серця можуть бути пов'язані не тільки зі змінами функціонального стану міокарда і стимульної (провідникової) системи, а й із тонусом адренергічної інервації серця.

Для розвитку аритмії важливе значення має тривалість ефективного рефрактерного періоду (мінімальний інтервал часу між двома стимулами, що викликають збудження, яке поширюється, тобто потенціал дії).

Поява екстрасистол і проведення частіших імпульсів пов'язані із зменшенням ефективного рефрактерного періоду, скороченням фази реполяризації фаза III) відповідно до тривалості потенціалу дії.

Розлад проведення електричного імпульсу через стимульну (провідну) систему виникає у випадках порушення іннервації, при гіпоксії, ушкодженні міокарда, порушенні електролітного балансу та інших метаболічних порушеннях, змінах рН. Так, неврогенна стимуляція β -адренорецепторів прискорює діастолічну деполяризацію (фаза IV) і ритм серця, поліпшує провідність у пазухово-передсердному та передсердно-шлуночковому вузлах, скорочує реполяризацію і тривалість потенціалу дії.

Класифікація. Лікарські засоби для фармакологічної корекції аритмії серця поділяють на дві групи:

I. Засоби для корекції брадиаритмії.

1. М-холіноблокатори, або група атропіну (атропіну сульфат, настойка і сухий екстракт красавки, краплі Зеленина).

2. Адреноміметичні засоби (адреналіну гідрохлорид, норадреналіну гідротартрат, ізадрин, орципреналіну сульфат).

3. Глюкагон.

II. Засоби для корекції тахіаритмії.

1. Мембраностабілізатори:

а) хінідин, новокаїнамід, дизопірамід, аймалін, етмозин;

б) лідокаїн, тримекан, мексилетин, дифенін;

в) етакізін, пропafenон, флекаїнід та ін.

2. β -Адреноблокатори (анаприлін, атенолол, метопролол, талінолол, надолол).

3. Засоби, які уповільнюють реполяризацію (блокують калієві канали): аміодарон, соталол, орнід.

4. Блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, галопаміл).

До протиаритмічних засобів відносять також препарати: серцеві глікозиди (дигоксин, дигітоксин, целанід, лантозид), препарати калію (калію хлорид, панангін — аспаркам); метаболічні препарати (аденозин, рибоксин, фосфаден, АТФ-лонг, неотон, поляризуюча суміш); препарати лікарських рослин (рідкий екстракт глоду колючого, настойка кропиви собачої та ін.).

Розглянемо детальніше засоби для корекції тахіаритмії, оскільки ця патологія трапляється частіше.

3.5.1. Мембраностабілізатори.

Підгрупа 1а. Лікарським засобам цієї групи (хінідин, новокаїнамід, дизопірамід, аймалін, етмозин) властиве зменшення проникності крізь мембрану Na^+ , уповільнення деполяризації та реполяризації (фаза 0 і IV). Відбуваються зміни електрофізіологічних властивостей серця: пригнічення автоматизму пазухово-передсердного вузла й ектопічного водія ритму; зниження збудливості міокарда і реактивності мембран (мембранодепресивний ефект); збільшення тривалості потенціалу дії та ефективного рефрактерного періоду, пригнічення швидкості проведення збудження. Речовини підгрупи 1а здатні знижувати артеріальний тиск і хвилинний об'єм крові (серцевий викид) — кардіодепресивна дія.

Хінідин — алкалоїд, що міститься у корі хінного дерева. У медичній практиці застосовують хінідину сульфат.

Фармакокінетика. Хінідину сульфат при застосуванні всередину протягом 1,5 — 2 год майже повністю (біодоступність 70 — 80 %) абсорбується у тонкій кишці. Максимальний терапевтичний ефект настає через 1 — 3 год після прийому і триває 6 — 8 год. $T_{1/2}$ становить 5 — 6 год; 10 — 30 % препарату виводиться з сечею в не-зміненому вигляді. Під впливом оксидази в печінці хінідин трансформується на монооксихінідин. Препарат має кумулятивні властивості, досить токсичний.

Хінідин випускають також у вигляді лікарської форми подовженої дії.

Фармакодинаміка. Хінідин знижує збудливість, зменшує швидкість проведення імпульсу і скоротливість міокарда, пригнічує ектопічну імпульсацію й автоматизм, збільшує ефективний рефрактерний період більшою мірою у передсердях, ніж у шлуночках. Ці ефекти пояснюють пригніченням трансмембранного потоку не тільки Na^+ , а й Ca^{2+} , окисновідновних процесів (чим пояснюється зниження скоротливості міокарда), а також зниженням тонусу p.vagus.

Впливаючи безпосередньо на гладкі м'язи, хінідин зменшує тонус периферичних судин. Препарат також має місцево-дразнювальну дію. Резорбтивна дія хінідину — пригнічення функції центральної нервової системи (анальгезуючий і жарознижувальний ефекти), підвищення тонусу міометрія, посилення його скоротливості.

Показання: передсердні порушення ритму (миготлива аритмія); екстрасистолія, профілактика нападів пароксизмальної тахікардії.

Протипоказання: недостатність серця, активний запальний процес у міокарді, повна передсердно-шлуночкова блокада, наявність тромбу в порожнинах передсердь, миотлива аритмія тиротоксичного походження, вагітність.

Хінідин не можна призначати у випадках аритмії, що розвивається внаслідок дигіталісної інтоксикації.

Побічна дія: диспепсичні явища, запаморочення, порушення зору, артеріальна гіпотензія, тромбоцитопенічна пурпура.

Іноді до хінідину можлива ідіосинкразія, тому потрібно визначати чутливість організму до препарату, призначаючи пробну дозу під контролем ЕКГ.

Новокаїнамід (прокаїнамід).

Фармакокінетика. Добре абсорбується в кишках. Абсорбція затримується у хворих на інфаркт міокарда в гострій стадії (у таких випадках новокаїнамід потрібно вводити парентерально). $T_{1/2}$ при введенні per os становить 3 — 4 год. Виділяється нирками (60 %), з білками крові зв'язується на 5 %. Метаболізм здійснюється в печінці, продукти розпаду виводяться з сечею. Не кумулює.

Фармакодинаміка. Новокаїнамід, як і хінідин, знижує автоматизм і збудливість міокарда, подовжує ефективний рефрактерний період передсердь і шлуночків, уповільнює провідність на рівні передсердь, передсердно-шлуночкового вузла і шлуночків.

Специфічний ефект пояснюється пригніченням натрієвих каналів. Кальцієві канали блокуються новокаїнамідом меншою мірою, ніж хінідином. Тому препарат менше пригнічує скоротливість міокарда. Має судинорозширювальну (знижує артеріальний тиск), та антихолінестеразну дію.

Показання: пароксизмальна шлуночкова тахікардія, пароксизми передсердь, миготлива аритмія, тріпотіння передсердь, шлуночкова екстрасистолія.

Протипоказання: передсердно-шлуночкова блокада, виражена недостатність серця, артеріальна гіпотензія, порушення функції нирок, печінки, паркінсонізм. Не слід призначати з хінідином, ксикаїном, серцевими глікозидами: можливе пригнічення функцій серця.

Побічна дія: алергічні реакції, нудота, блювання, безсоння, збудження, головний біль, артеріальна гіпотензія, судоми, порушення провідності міокарда, тріпотіння шлуночків.

Дизопірамід (ритмілен, корапейс). Має хінідиноподібну дію. При введенні per os біодоступність становить 85 %, у хворих на інфаркт міокарда вона є зниженою. $T_{1/2}$ при ентеральному введенні становить 5 — 6 год. Через нирки виділяється 50 %. Блокує трансмембранні натрієві канали, збільшує рефрактерний період, уповільнює передсердно-шлуночкову провідність, зменшує автоматизм. Подібно до хінідину і новокаїнамиду, дизопірамід у великих дозах блокує кальцієві канали, зменшуючи хвилинний об'єм крові (серцевий викид) і скоротливість міокарда, понижує артеріальний тиск.

Фармакокінетика. З травного каналу транспортується недостатньо, тому препарат доцільно вводити парентерально. При внутрішньовенному введенні дія починається через 10 — 30 хв. Максимальний рівень у крові досягається через годину. Зв'язується з білками плазми крові, виводиться нирками у вигляді метаболітів, незначна кількість — у незміненому вигляді.

Фармакодинаміка. Аймалін знижує збудливість міокарда, подовжує рефрактерний період, гальмує шлуночкову та передсердно-шлуночкову провідність, пригнічує автоматизм провідників ритму та ектопічних вогнищ автоматизму. Головним механізмом протиаритмічної дії є пригнічення внутрішньошлуночкової провідності, при цьому пригнічується аритмія за механізмом re-entrі. Тому препарат знімає шлуночкову аритмію, яка викликає ішемію міокарда. У терапевтичних дозах аймалін незначно знижує скоротливість міокарда та артеріальний тиск.

Показання: шлуночкова аритмія у хворих на інфаркт міокарда, синдром Вольфа — Паркінсона — У айта.

Протипоказання: тяжкі порушення провідності, міокардит, недостатність кровообігу III ст., значна артеріальна гіпотензія.

Побічна дія: загальна слабкість, блювання, нудота, значне зниження артеріального тиску, відчуття жару (при внутрішньовенному введенні).

Рационально поєднувати з препаратами наперстянки для зменшення їх токсичності.

Етмозин — 2-карбетоксиаміно-10-(3-морфолінопропіоніл)-фенотіазину гідрохлорид.

Фармакокінетика. Добре абсорбується в кишках, біодоступність становить 80 %. Перетворюється в печінці, виводиться переважно нирками.

Фармакодинаміка. Етмозин є селективним блокатором натрієвих каналів, знижує збудливість міокарда, пригнічує автоматизм. Розширює вінцеві судини, має спазмолітичну та м-холіноблокуючу дію. Препарат малотоксичний.

Показання: тахіаритмія, екстрасистолія шлуночків і передсердь, фібриляція і тріпотіння передсердь.

Протипоказання: порушення провідності, виразна дисфункція нирок, печінки, артеріальна гіпотензія. Недоцільно поєднувати з інгібіторами MAO та кордіаміном у зв'язку з можливістю виникнення судом.

Побічна дія: біль у животі, запаморочення, зниження артеріального тиску.

Підгрупа 16. Препарати цієї групи (**лідокану гідрохлорид, тримеканін, дифенін, мексилетин**) менше блокують натрієві канали, зменшують проникність мембран електрофізіологічні властивості шлуночків серця. При внутрішньовенному введенні біодоступність дуже низька, тому препарат призначають внутрішньовенно крапельно, повільно ($T_{1/2}$ 28 хв).

Показання: екстрасистолія шлуночків, профілактика фібриляції шлуночків, особливо в гострій фазі інфаркту міокарда.

Властивості лідокану, тримекану.

Мексилетин на відміну від лідокану є стійкою сполукою, ефективною при пероральному застосуванні, добре абсорбується. Застосовують при шлуночкової екстрасистолії. Препарат може викликати нудоту, блювання, ністагм, порушення акомодатції.

Підгрупа 1в. Засоби цієї групи (**етацізин, пропафенон, флекаїнід та ін.**) більше, ніж інші мембраностабілізатори блокують Na^+ , оскільки мають низьку кінетику зв'язування. Знижують збудження в низьких концентраціях. Менше впливають на ре-поляризацію і потенціал дії.

Етацізин за хімічною будовою, як і етмозин, є похідною сполукою фенотіазину.

Фармакодинаміка етацізину аналогічна етмозину. За силою дії значно перевищує етмозин. Є

високоєфективним протиаритмічним засобом при порушеннях ритму шлуночків серця.

Пропафенон (ритмонорм) — похідна сполука фенілпропійонфенону.

Підвищують проникність мембран для входу і знижують для виходу K^+ , скорочують потенціал дії. Не змінюють автоматизму і збудливість волокон стимульної (провідної) системи. Пригнічують ектопічні вогнища провідності.

Фармакодинаміка. Пропафенон має властивості мембраностабілізатора, β -адреноблокатора та антагоніста йонів кальцію. Препарат пригнічує автоматизм пазухово-передсердного вузла й ектопічних вузлів. Знижує провідність у передсердно-шлуночковому вузлі, передсердях, шлуночках, подовжує ефективний рефрактерний період у передсердно-шлуночковому вузлі й шлуночках.

Показання: шлуночкова аритмія за неефективності інших засобів.

Протипоказання: кардіогенний шок, недостатність серця, синусова брадикардія, слабкість пазухового вузла, артеріальна гіпотензія, порушення провідності, міастенія, бронхоспазм, обструктивні захворювання легень.

Побічна дія: нудота, блювання, гастроентерит, запор, бронхоспазм, запаморочення, безсоння, агранулоцитоз, анемія, лейкопенія.

3.5.2. β -адреноблокатори.

Як протиаритмічні засоби β -адреноблокатори (**анаприлін, атенолол, метопролол** та ін.) реалізують свою дію за рахунок мембраностабілізуючого ефекту та усунення впливу катехоламінів на серце. Мембраностабілізуюча дія пов'язана з порушенням надходження всередину кардіоміоцитів Na^+ . Відбувається збільшення рефрактерного періоду і зниження швидкості проведення імпульсів.

3.5.3. Блокатори калієвих каналів.

Аміодарон переважно блокує калієві канали, менше — натрієві й кальцієві, блокує α - β -адрено- та глюкагонові рецептори, суттєво подовжує потенціал дії, ефективний рефрактерний період передсердь, шлуночків, передсердно-шлуночкового вузла, знижує автоматизм, уповільнює провідність, розширює вільні судини, підвищує вільний кровообіг, дещо знижує загальний периферичний судинний опір та діастолічний артеріальний тиск.

Показання: надшлуночкова, шлуночкова аритмія, стенокардія.

Протипоказання: недостатність пазухового вузла, брадикардія, гіпокаліємія, вагітність.

Побічна дія: диспепсія, брадикардія, передсердно-шлуночкова блокада, відкладання ліпофусцину в рогівці, пігментація шкіри, фотодерматит, дисфункція щитоподібної залози.

Соталол крім пригнічення потоку K^+ має також властивості β -адреноблокаторів невибіркової дії, але за електрофізіологічними властивостями належить до препаратів 3-ї групи.

Орнід (бретилію тозилат) не впливає суттєво на транспорт йонів крізь клітинну мембрану, підвищує тривалість потенціалу дії, збільшує рефрактерний період міокарда, зменшує адренергічний вплив на міокард, скоротливу активність і швидкість проведення не змінює.

Вважають, що протиаритмічна дія орніду пов'язана з його симпатолітичним впливом і специфічною дією на електрофізіологічні властивості кардіоміоцитів.

3.5.4. Блокатори кальцієвих каналів.

Блокатори кальцієвих каналів, зокрема верапаміл, гальмують трансмембранний потік і Ca^{2+} всередину кардіоміоцитів. Не впливають на швидкість деполяризації та реполяризації, потенціалу дії у передсердях, шлуночках та стимульній (провідниковій) системі. Знижують спонтанну активність пазухово-передсердного вузла і тому впливають на механізм re-entri (зворотного збудження) при аритміях передсердя, шлуночків.

До протиаритмічних засобів відносять також препарати калію (**калію хлорид, панангін — аспаркам**). Відомо, що при аритмії розвивається гіпокаліємія. Призначення препаратів калію 4 — 6 разів на добу нормалізує його рівень у клітинах. *Внаслідок цього відбуваються такі процеси:*

1. Знижується швидкість спонтанної деполяризації у клітинах стимульної (провідної) системи, в тому числі Р-клітинах пазухового вузла, що гальмує його автоматичну діяльність, нормалізує рівень скорочень серця.

2. Нормалізується тривалість фази 0 потенціалу дії, що узгоджується із провідністю через волокна стимульної (провідної) системи.

3. Зростає амплітуда потенціалу дії в усіх елементах міокарда, що підвищує провідну роль пазухово-передсердного вузла, поліпшується провідність і скоротливість кардіоміоцитів.

4. Надмірно накопичується калій у позаклітинній рідині, що перешкоджає виходу його з клітини за градієнтом концентрації і зумовлює недостатню поляризацію мембран клітинних елементів стимульної системи міокарда, зниження негативності їх потенціалу спокою. Внаслідок цього прискорюється деполяризація, зростає автоматизм стимульної системи серця, уповільнюється провідність і скоротливість міокарда.

Препарати добре абсорбуються в кишках, швидко виводяться нирками, тому потрібно підтримувати їх концентрацію в крові — вводити 4 — 6 разів на добу.

Побічна дія: подразнювальний вплив на слизову оболонку травного каналу (не приймати до їди), парестезії, нудота, блювання, діарея.

Токсичність препаратів калію зростає у разі недостатності надниркових залоз (мінералокортикоїдна активність лежить в основі виведення калію з організму нирками). Препарати калію треба обережно застосовувати при порушеннях передсердно-шлуночкової провідності та екскреторної функції нирок.

Метаболічні препарати. **Аденозин (аденокор)** впливає на метаболічні процеси в міокарді. Швидко внутрішньовенне введення уповільнює передсердно-шлуночкову провідність, що зумовлює відновлення

нормального синусного ритму. Препарат призначають при пароксизмальній надшлуночковій тахіаритмії. Із рослинних препаратів протиаритмічну дію мають серцеві глікозиди, препарати лікарських рослин (**глюду колючого** та ін.). Препарати глюду колючого знижують збудливість серцевого м'яза, підвищують його скоротливість і чутливість до дії серцевих глікозидів. Протиаритмічна дія може підвищуватися внаслідок зниження збудливості центральної нервової системи. Крім того, препарати глюду колючого посилюють кровопостачання вінцевих судин серця і судин мозку, нормалізують артеріальний тиск, поліпшують сон, самопочуття. Мають спазмолітичну, антиангінальну, діуретичну, гіпохолестеринемічну дію внаслідок наявності ненасичених жирних кислот; знижують у крові рівень холестерину.

Показання: миготлива аритмія, пароксизмальна тахікардія, функціональні розлади функції серця, артеріальна гіпертензія, ангіоневроз.

Протиаритмічні засоби.

Порошок. Усередину по 0,1 г 4 — 5 разів на добу. За потреби дозу підвищують до 0,8-1,6г

Таблетки по 0,25 г; в ампулах по 5 мл 10 % розчину. Усередину по 0,5 — 1 г 3 — 4 рази на добу; внутрішньом'язово, внутрішньовенно 5— 10 мл 10 % розчину з 5 % розчином глюкози або ізотонічним розчином натрію хлориду

В ампулах по 2 мл 10 % розчину. Внутрішньом'язово 2-4 мг кожні 4 — 6 год, внутрішньовенно 1 —2 мг/кг, не більше 100 мл. Загальна доза не повинна перевищувати 300 мг

Таблетки по 0,1 г, вкриті оболонкою; в ампулах по 2 мл 2,5 % розчину. Усередину по 75 — 200 мг 3 —4 рази на добу, за неефективності дозу підвищують до 300 — 400 мг на добу, а при стійких аритміях — до 600 мг на добу (по 100 мг 6 разів). Після досягнення лікувального ефекту переходять на підтримувальну дозу - меншу на 1/3. Курс лікування 7 — 45 днів; внутрішньо-м'язово по 2 —4 мл, внутрішньовенно по 1 — 2 мл

Таблетки по 0,05 г, вкриті оболонкою. Усередину по 0,1 г 3 —4 рази на добу; в ампулах по 2 мл 2,5 % розчину; внутрішньом'язово по 0,05 — 0,15 г на добу для зняття гострого нападу тахікардії; внутрішньовенно по 2 мл 2,5 % розчину в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або глюкози

Таблетки. Усередину 1 — 2 таблетки 3 рази на добу

Таблетки по 0,01 та 0,04 г; в ампулах по 5 мл 0,1 % розчину. Усередину по 0,01 г за 15 — 20 хв до їди 3 рази на добу (іноді до 0,2 г на добу); внутрішньовенно 5 мл 0,1 % розчину в 20 мл 40 % розчину глюкози (у випадках гострого нападу пароксизмальної тахісистолії та стенокардії -внутрішньовенно крапельно одноразово в дозі 0,005 г у 500 мл 5 % розчину глюкози)

Порошок; в ампулах по 50 мл 4 % розчину. Усередину по 15 —20 мл 10 % розчину 3 — 4 рази на добу (за потреби разову дозу підвищують до 60—120 мл); внутрішньовенно крапельно (розвести вміст ампули в 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або глюкози)

У флаконах по 25 мл. Усередину по 20 — 30 крап. 3 — 4 рази на добу.

Таблетки по 0,2 г; в ампулах по 3 мл 5 % розчину. Починають (особливо при пароксизмальній тахікардії) з внутрішньовенного введення по 5 мг/кг (0,3 — 0,4 г), тривалість введення — 0,5 — 3 хв, після цього переходять на крапельне введення тієї ж дози у 250 мл ізотонічного розчину глюкози протягом 20 — 60 хв. Добова доза 0,6—1,2 г у 250 — 500 мл ізотонічного розчину глюкози. На 4-й день переходять на прийом усередину — по 0,4 — 0,6 г на добу протягом 8—15 днів, потім по 0,2 г на добу 5 днів на тиждень протягом 1,5—15 місяців

Таблетки по 0,15 г та 0,3 г; в ампулах по 10 і 20 мл 0,35 % розчину. Усередину 0,15 г 4 рази або 0,3 г 2 рази на добу; внутрішньовенно -1 мг/кг (0,5 — 2 мг/кг)

Таблетки по 0,08 і 0,16 г. Усередину по 0,04 г 2 — 3 рази на добу, в разі потреби 0,08 чи 0,16 г 3 рази на добу.

3.6. Засоби, що застосовують для лікування хворих на ішемічну хворобу серця (антиангінальні засоби).

Ішемічна хвороба серця (ІХС) — одне з найбільш загрозливих захворювань серцево-судинної системи. Для лікування хворих на ІХС застосовують препарати різного механізму дії та хімічних груп. Особливої уваги надають засобам, які поліпшують постачання міокарда кров'ю та киснем, зменшують потребу його в кисні, а також регулюють обмін речовин у кардіоміоцитах.

Класифікація антиангінальних засобів.

I. Засоби, що знижують потребу міокарда в кисні й поліпшують його кровопостачання.

1. Органічні нітрати (нітрогліцерин, сустак, нітронг, ізосорбід динітрат, ізосорбід мононітрат).
2. Блокатори кальцієвих каналів, або антагоністи кальцію (ніфедипін, верапаміл, амлодипін, дилтіазем).
3. Препарати різних хімічних груп (аміодарон, молсидомін).

II. Засоби, що знижують потребу міокарда в кисні.

1. β-Адреноблокатори (анаприлін, атенолол, метопролол, талінолол).

III. Засоби, які підвищують постачання міокарда киснем.

1. Вінцеворозширювальні засоби міотропної дії (дипіридамола, папаверину гідрохлорид, но-шпа, пентоксифілін).
2. Засоби рефлекторної дії, що усувають спазм вінцевих артерій (валідол).
3. Антиагреганти (кислота ацетилсаліцилова, тиклопідин — тиклід).

IV. Засоби, що підвищують стійкість міокарда до гіпоксії та ішемії.

1. Енергозабезпечувальні засоби (триметазидин, натрію аденозинтрифосфат, АТФ-лонг, фосфаден, кислота глутамінова, аспаркам, мілдронат).
2. Електронакцептори (кислота аскорбінова, рибофлавін).
3. Антиоксиданти (токоферолу ацетат, ліпін, есенціале, кверцетин).
4. Анаболічні засоби: стероїдні (ретаболіл, неробол) і нестероїдні (калію оротат, рибоксин).

3.6.1. Засоби, що знижують потребу міокарда в кисні й поліпшують його кровопостачання.

3.6.1.1. Органічні нітрати.

До цієї групи антиангінальних засобів належать **нітрогліцерин**, препарати нітрогліцерину подовженої дії, а також нітрати тривалої дії.

Еталоном антиангінальних засобів вважають **нітрогліцерин (гліцерину тринітрат)**.

Препарат був уперше застосований у клініках американським лікарем Брунтоном у 1860 р. Синтез його було здійснено у 1846 р., через рік створено його сублінгвальну дозовану лікарську форму.

Фармакокінетика. Нітрогліцерин, прийнятий під язик, абсорбується слизовою оболонкою протягом 3,5 — 5 хв і надходить переважно в системний кровообіг. При застосуванні всередину абсорбція крізь слизову оболонку також висока. Ефект настає через 1—5 хв, триває 8 — 30 хв. Після нанесення на шкіру мазі нітрогліцерину ефект настає через 15 — 60 хв, триває протягом 3 — 8 год. У печінці нітрогліцерин перетворюється під впливом глютаціонредуктази на динітрати, а також мононітрати (кінцевий метаболіт — гліцерин), утворює кон'югати з кислотою глюкуроновою. Нітрогліцерин підлягає денітрації з утворенням азоту оксиду. Динітровані метаболіти нітрогліцерину і мононітрогліцерин мають значний судинорозширювальний ефект, великий період напівжиття (1—3 год). Вони й забезпечують терапевтичний ефект нітрогліцерину. Виводиться нирками, частково легенями.

Фармакодинаміка. Механізм дії нітрогліцерину зумовлений взаємодією з сульфгідрильними групами ендогенних нітратних рецепторів, утворенням нітрозотіолів, що вивільнюють спочатку N_2O , який перетворюється на NO. Останній активує гуанілатциклазу, накопичує цГМФ, зменшує вміст Ca^{2+} .

Нітрогліцерин також стимулює утворення судинорозширювальних простагліцинів у стінці судин, знижує артеріальний тиск, розширює вільні судини, а також зменшує після- і переднавантаження на серце.

Завдяки перерахунок чинникам зменшується ОЦК, кінцевий діастолічний тиск, поліпшується кровопостачання субендокардіальних шарів міокарда, зменшується робота серця і потреба його в кисні, нормалізується обмін (особливо енергетичний) речовин у міокарді й судинах. Нітрогліцерин знижує тонус переважно венозних судин міокарда, мозку, внутрішніх органів, сітківки, бронхів тощо.

Крім того, нітрогліцерин рефлекторно стимулює виділення катехоламінів, які підвищують активність адренорецепторів ЦНС, що сприяє збільшенню потоку гальмівних імпульсів до судинорухового центру (клофеліноподібний механізм).

Висока активність нітрогліцерину дала підстави російському кардіологу акад. Б. Є. Вотчалу назвати цей засіб «королем» антиангінальних засобів.

Показання: таблетки, капсули нітрогліцерину і спиртовий розчин у краплях застосовують для профілактики і зняття нападу стенокардії. Призначають у водних розчинах внутрішньосудинно крапельно при інфаркті міокарда (за умови моніторингу його дії). Препарат сприяє зменшенню зон інфаркту внаслідок зниження лівошлуночкового тиску, усуненню застою в легенях у разі недостатності серця.

Протипоказання: глаукома, підвищення внутрішньочерепного тиску, порушення мозкового кровообігу, гострий період інфаркту міокарда, сумісне застосування з віагрою. Потрібна обережність у випадках тяжкого атеросклерозу судин головного мозку.

Побічна дія: артеріальна гіпотензія, запаморочення, ортостатична гіпотензія, ортостатичний колапс, головний біль, шум у вухах, гіперемія лиця. Побічні явища можна зменшити поєднанням застосуванням 1 % розчину нітрогліцерину з 3 % спиртовим розчином ментолу (1 : 9), кислотою ацетилсаліциловою або шляхом зниження дози. Наслідком рефлекторного збудження симпатичної нервової системи може бути тахікардія, що призводить до парадоксального ефекту (збільшення нападів стенокардії, тяжкий перебіг хвороби). Останнє пов'язано також із рефлекторним посиленням скорочень серця й підвищенням енерговитрат. Рациональним запобіжним заходом збудження симпатичної нервової системи є поєднання нітрогліцерину з β -адреноблокаторами (якщо немає значної артеріальної гіпотензії).

Форми нітрогліцерину подовженої дії застосовують для профілактики нападів стенокардії. До них відносять суспак, який виготовляють методом мікрокапсулювання шляхом адсорбції нітрогліцерину на сорбентах. Частина таблетки швидко абсорбується, ефект розвивається через 10—15 хв і триває протягом 4 — 6 год.

Нітро-мак — мікрокапсульований препарат, що містить 2,5 і 5,4 мг нітрогліцерину в капсулі.

Нітронг, як і **суспак**, має спеціальну мікрокапсульовану форму нітрогліцерину подовженої дії у вигляді таблеток, що містять 2,6 і 6,5 мг нітрогліцерину. Нітронг застосовують для профілактики нападів стенокардії. Порівняно з суспак його ефект триваліший (5 — 8 год) і розвивається через годину. Нітронг має довший період периферичного гемодинамічного ефекту (розширення судин), проте менший ступінь зниження хвилинного об'єму серця. Нітронг більше підвищує толерантність до фізичних навантажень.

Нітродерм — пластр розміром 10-20 см² з вмістом нітрогліцерину 25-50 мг — є трансдермальною системою і забезпечує подовжену дію нітрогліцерину (близько 24 год). Антиангінальний ефект починається через 30 — 60 хв.

Із довгодіючих нітратів першим був **ериніт**, який тепер застосовують рідко.

Найбільш поширеними нітратами тривалої дії є **нітросорбід (ізорсорбід динітрат)** — 1,4,3,6-діангідро-0-сорбіту динітрат та **ізорсорбід мононітрат** (1,4,3,6-діангідро-0-сорбіту мононітрат).

Початок ефекту нітросорбіду проявляється через 30 хв, максимальний ефект розвивається протягом першої години, триває 3 — 5 год. Один із метаболітів нітросорбіду — ізорсорбід-5-мононітрат має високу ступінь активності. Ізорсорбіду мононітрат повністю абсорбується, незалежно від рН, біодоступність його становить 100 %. Ефект настає через 30 — 45 хв, триває 8—12 год. Обидва препарати застосовують для профілактики нападів стенокардії, а також для лікування при недостатності серця.

Протипоказання, побічна дія.

При тривалому застосуванні органічних нітратів (понад два тижні) може розвинутися толерантність до всіх нітратів. Це зумовлено дефіцитом сульфгідрильних груп, рефлекторним підвищенням активності ренін-ангіотензинової системи, накопиченням вільних радикалів, зниженням активності ферментів, які беруть участь у перетворенні нітратів, збільшенням об'єму циркулюючої крові. Нітрати доцільно призначати з донаторами сульфгідрильних груп, антиоксидантами, проводити переривчасті курси призначення, а також комбінувати з β -адреноблокаторами, **молсидоміном**, іншими лікарськими засобами.

Органічні нітроти (**амілінітри**, **натрію нітри**) майже не застосовують, оскільки ці препарати сприяють утворенню метгемоглобіну, здатного абсорбувати групи CN. Препарати застосовують при отруєннях метгемоглобіноутворювачами. Припинення їх застосування як антиангінальних засобів пов'язано з тим, що при утворенні метгемоглобіну порушується транспорт кисню і ривається тканинна гіпоксія.

3.6.1.2. Блокатори кальцієвих каналів (антагоністи кальцію).

Антагоністи кальцію блокують кальцієвий трансмембранний йонний потік, тобто зменшують надходження до клітини Ca^{2+} .

Класифікація. За хімічною будовою антагоністи кальцію поділяють на:

1. Похідні фенілалкіламіну (верапамілізоптин, фіноптин).
2. Похідні дигідропіридину (ніфедипін — коринфар, адалат, фенігідин, амлодипін, сензит, ісрадіпін, нікардіпін, нісолдипін, нітрэндипін, форидон).
3. Похідні бензотіазепіну (дилтіазем).
4. Похідні дифенілалкіламіну (цинаризин, флунаризин).

За специфічністю дії (ступенем пригнічення повільного потоку Ca^{2+}):

1. Високоспецифічні антагоністи кальцію, що пригнічують трансмембранний потік кальцію (верапаміл, ніфедипін, дилтіазем).
2. Менш специфічні антагоністи кальцію, які блокують натрієві й кальцієві канали і деякою мірою надходження магнію через мембрани (цинаризин).
3. Неспецифічні антагоністи кальцію — антагонізм з кальцієм є побічним ефектом (аміозарон).

Залежно від етапу впровадження в медичну практику антагоністи кальцію поділяють на препарати:

1. Першого покоління (верапаміл, ніфедипін, дилтіазем).
2. Другого покоління — це препарати з повільним вивільненням діючої речовини з лікарської форми.
3. Третього покоління — препарати нової хімічної структури (амлодипін, фелодипін, лацидипін).

Антагоністи кальцію мають антиангінальну, антиаритмічну та антигіпертензивну дію. Знижують тонус гладких м'язів стінки судин, у тому числі вінцевих, усувають спонтанні скорочення та спазм судин, зменшують збудження і скоротливість міокарда і потребу його в кисні, пригнічують автоматизм пазухово-передсердного вузла та передсердно-шлуночкове проведення. Деякі препарати блокують активність ектопічних вогнищ у міокарді та зворотний вхід Ca^{2+} через повільні канали. Дія антагоністів кальцію не обмежується лише зазначеними ефектами. Більшість препаратів мають кардіопротекторну дію і здатність запобігати розвитку некрозу міокарда.

Відомо, що при некрозі міокарда, в тому числі ішемії, виникає поляризація мембран і ушкодження їх структури. Внаслідок структурної зміни мембран клітин йони кальцію інтенсивно надходять всередину клітин. Перевантаження кардіоміоцитів Ca^{2+} супроводжується набряком мітохондрії, їх вакуолізацією, пригніченням респіраторної та фосфоруєчої властивості кальцію. Антагоністи кальцію є блокаторами трансмембранного потоку (змінюють мікрів'язкість ліпідного шару мембрани та її конформацію, а також гальмують вивільнення кальцію із ендоплазматичної сітки міокардоцитів). Завдяки цьому вони пригнічують здатність кальцію зменшувати активність внутрішньоклітинних АТФ-аз, запобігають небажаному накопиченню Ca^{2+} у мітохондріях, розвитку артеріального кальцинозу (атеросклерозу) і втраті макроергічних фосфатів. Діапазон дії антагоністів кальцію є значно ширшим, ніж тільки блокада кальцієвих каналів: безпосередній вплив на кальмодулін, пригнічення активності фосфодіестерази, вивільнення кальцію з внутрішньоклітинних депо та агрегації тромбоцитів. Антагоністи кальцію також викликають зниження тонусу м'язів екстрамуральних ділянок вінцевих артерій. Це дуже важливо, оскільки стенозуючий атеросклеротичний процес частіше виявляється саме в цих відділах вінцевих артерій. У зв'язку з цим антагоністи кальцію мають перевагу перед іншими судинорозширювальними засобами при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця. Вони сприяють ощадливому розподілу кисню та кардіопротекторній дії у поєднанні з тривалим розширенням вінцевих артерій, навіть у випадках стенокардії з вираженим спастичним компонентом.

Верапаміл (ізоптин 5-[(3,4-диметокси-фенетіл)-метиламіно]-2-(3,4-диметилоксифеніл)-2-ізопропілвалеронтирилу гідрохлорид) є похідним фенілалкіламінів.

Фармакокінетика. Верапаміл добре абсорбується, в печінці перетворюється на менш активну сполуку. Тому його біодоступність при застосуванні всередину становить 10 — 22 %. Ефект починається через годину, досягає максимуму через 2 год, триває 6 год. При внутрішньовенному введенні дія препарату починається через 3 — 5 хв, закінчується через 10 — 20 хв, що свідчить про високий рівень метаболізму при першому проходженні через печінку. Швидко метаболізується в печінці, розпадається на кілька активних метаболітів. При сублінгвальному введенні ефект починається через 5—10 хв, досягає максимуму через 15 — 45 хв. $T_{1/2}$ — 3,5 год. Екскретується переважно нирками.

Фармакодинаміка. Верапаміл має виразну антиангінальну, атигіпертензивну, протиаритмічну активність. Уповільнює спонтанну діастолічну деполяризацію клітин, але не зменшує максимально перевищує верапаміл,

однак не має кардіодепресивної та протиаритмічної дії. У відповідь на зниження артеріального тиску, загального периферичного опору збуджуються барорецептори, що супроводжується рефлекторним збудженням симпатико-адrenalової системи і β -адренорецепторів серця, рефлекторним підвищенням частоти скорочень серця, скоротливості міофібрил, розвитком гіпоксії міокарда.

Показання: препарати короткочасної дії призначають для зняття гіпертензивного кризу, профілактики і зняття нападу вазоспастичної стенокардії; препарати подовженої дії — при артеріальній гіпотензії, для профілактики стабільної стенокардії.

Протипоказання: кардіогенний шок, виражена артеріальна гіпотензія, вагітність, підвищена чутливість до ніфедипіну або інших похідних дигідропіридину.

Побічна дія: артеріальна гіпотензія, блювання, запор, набряки, тахікардія, головний біль, гіперемія лиця, іноді загострення стенокардії, інфаркт міокарда, інсульт.

Амлодипін є препаратом подовженої дії, який практично не викликає тахікардії, може бути застосований при стенокардії, недостатності серця, артеріальній гіпертензії.

Дилтіазем є похідним бензодіазепіну. За активністю близький до **ніфедипіну**, проте він порушує проведення збудження через стимульну (провідну) систему серця (протиаритмічна дія). Негативна інотропна дія дилтіазему поєднується із залежним від дози збільшенням тривалості проведення збудження на рівні передсердно-шлуночкового вузла. Дилтіазем знижує тонус і загальний периферичний опір судин при есенціальній артеріальній гіпертензії. Препарат розширює вільцеві артерії, знижує венозне повернення крові, поліпшує постачання міокарда киснем.

Показання: артеріальна гіпертензія, профілактика нападів стенокардії, надшлуночкова аритмія тощо.

Протипоказання: порушення провідності (пазухово-передсердна або передсердно-шлуночкова блокада II — III ступеня), брадикардія. Протипоказано також поєднувати дилтіазем з лікарськими засобами, що викликають брадикардію, наприклад з β -адреноблокаторами.

Усі антагоністи кальцію на 80 — 90% зв'язуються з білками плазми крові, тому в разі призначення їх з іншими лікарськими засобами (хінідин, серцеві глікозиди, антикоагулянти), які здатні витіснятися з комплексів з білком, можлива інтоксикація ними (підвищується концентрація активної фракції).

3.6.1.3. Препарати різних хімічних груп.

Аміодарон (кордарон) крім антиангінальної має протиаритмічну дію.

Фармакокінетика. Аміодарон добре абсорбується при застосуванні всередину, метаболізується в печінці, виводиться головним чином з фекаліями, кумулює.

Фармакодинаміка. Механізм дії переважно пов'язаний з блокадою йонних каналів мембран кардіоміоцитів (головним чином калієвих, частково кальцієвих, натрієвих), антиангінальний ефект також зумовлений його неспецифічним антагонізмом з β - і α -адрено- та глюкагоновими рецепторами. Препарат знижує роботу серця, сприяє більш економній витраті енергетичних матеріалів без істотних змін скоротливості міокарда та хвилинного об'єму серця, підвищує вільцевий кровообіг, знижує частоту скорочень серця (внаслідок дії на пазухово-передсердний вузол) і потребу міокарда в кисні, загальний периферичний судинний опір та артеріальний тиск. Антиаритмічний ефект реалізується завдяки зменшенню адренергічного впливу на міокард, а також антифібрілної дії.

Показання: профілактика нападів стенокардії, профілактика і лікування пароксизмальних порушень ритму серця, екстрасистолії.

Протипоказання: брадикардія, вагітність, артеріальна гіпотензія, шок, гіпо-та гіпертироз, підвищення чутливості до йоду, годування груддю.

Побічна дія: У випадках тривалого застосування у окремих хворих спостерігаються відкладання в епітелії рогівки очей ліпофусцину, порушення функції щитоподібної залози, брадикардія, артеріальна гіпотензія, порушення функції печінки.

Молсидомін (корватон) виявляє антиангінальний ефект через 2—10 хв, тривалість його близько 5 год. Добре абсорбується. Виводиться переважно нирками. Антиангінальний механізм подібний до механізму дії нітрогліцерину, але до молсидоміну не розвивається толерантність, оскільки для реалізації антиангінального ефекту не потребується взаємодії з SH-групами білків. Препарат належить до пролікарських засобів. В організмі він поступово перетворюється на NO, що і зумовлює антиангінальний ефект. Зменшує навантаження на серце внаслідок зниження периферичного венозного та артеріального опору судин, діастолічного тиску у лівому шлуночку, навантаження на стінки міокарда. Внаслідок цього знижується потреба в кисні. Паралельно молсидомін підвищує вільцевий колатеральний кровообіг, чинить антиангінальний вплив і підвищує толерантність до фізичних навантажень.

Показання: профілактика і зняття нападів стенокардії, лікування хворих з недостатністю серця.

Протипоказання: кардіогенний шок, артеріальна гіпотензія.

Побічна дія: ортостатична артеріальна гіпотензія, головний біль, гіперемія лиця, нудота.

3.6.2. Засоби, що знижують потребу міокарда в кисні.

3.6.2.1. β -адреноблокатори.

До цієї групи належать β -адреноблокатори, які застосовують для профілактики нападів стенокардії.

Антиангінальна дія цих засобів ґрунтується на здатності усувати дисбаланс між потребою міокарда в кисні і його надходженням до міокарда. Це досягається завдяки усуванню симпатикоадреналових впливів на міокард, що зумовлює зменшення роботи серця (зниження сили й частоти скорочень). β -Адреноблокатори завдяки негативній інотропній дії сприяють зменшенню потреби міокарда в кисні. Позитивне значення має брадикардія,

що її викликають ці препарати.

Анаприлін (індерал, обзидан) — неселективний β -адреноблокатор з виразною мембраностабілізуючою (хінідиноподібною) дією, знижує потребу міокарда в кисні.

Серед інших неселективних β -адреноблокаторів, які призначають як антиангінальний засіб, слід назвати **надолол (коргард), піндолол (віскен), окспренолол (тразикор).**

До селективних β -адреноблокаторів належать **метопролол, (бетакард, вазокардин), атенолол (тенормін)** та ін.

Метопролол має антиангінальну, антигіпертензивну, антиаритмічну дію. Селективна блокада адренорецепторів зменшує ризик побічних ефектів, особливо у хворих з бронхіальною астмою і цукровим діабетом.

Атенолол порівняно з метопрололом має більш тривалу дію. Атенолол практично не проникає крізь ГЕБ, не порушує сон, емоційну сферу.

Талінолол (корданум) — селективний β -адреноблокатор. Абсорбується із травного каналу на 75 %. Впливає тільки на β_1 -адренорецептори, має мембраностабілізуючу дію, симпатоміметичну активність, помірний іно- та хронотропний вплив на серце. Діє антигіпертензивно без ортостатичної гіпотензії. Призначають хворим на стенокардію напруження, гіпертензивну хворобу.

Підвищення антиангінальної активності β -адреноблокаторів досягають завдяки їх поєднанню з антиангінальними засобами групи нітратів, зокрема з нітрогліцерином, що сприяє запобіганню його побічній дії, наприклад, збільшенню частоти скорочень серця, внаслідок чого зменшується потреба в нітрогліцерині і паралельно підвищується толерантність до фізичного навантаження. Нітрати, у свою чергу, усувають та запобігають викликаному β -адреноблокаторами підвищенню діастолічного об'єму серця.

3.6.3. Засоби, які підвищують транспорт кисню до міокарда.

3.6.3.1. Вінцеворозширювальні засоби міотропної дії.

До цієї групи належать інгібітори аденозиндезамінази.

Дипіридамо́л (курантил, персантин) має здатність підвищувати кровопостачання міокарда. Пригнічує аденозиндезаміназу, що інактивує аденозин, який бере участь в ауторегуляції вінцевого кровообігу. Перешкоджає захопленню кисню з міокарда еритроцитами. Поліпшує колатеральний кровообіг. Викликає синдром обкрадання, тобто зменшує кровопостачання ішемічних ділянок. Останнім часом препарат застосовують для виявлення прихованої вінцевої недостатності. Дипіридамо́л гальмує агрегацію тромбоцитів, стимулюючи синтез простагліцину і тромбосану, що сприяє поліпшенню мікроциркуляції в міокарді.

Показання: ішемічна хвороба серця з частими нападами стенокардії.

Протипоказання: поширений атеросклероз вінцевих артерій, гострий інфаркт міокарда, декомпенсована недостатність серця, аритмія, артеріальна гіпотензія, недостатність нирок, вагітність. Внутрішньовенно не вводять при колапсі, у преколаптоїдному стані.

Побічна дія: короткочасна гіперемія лица, тахікардія, головний біль, алергічний висип на шкірі.

Еуфілін належить до інгібіторів фосфодіестерази. Його призначають як антиангінальний засіб (обережно — хворим на бронхіальну астму, хронічний бронхіт). Препарат може викликати тахікардію і підвищення потреби міокарда в кисні. Може погіршувати стан хворого в гострій стадії інфаркту міокарда.

Раніше широко застосовували також алкалоїд опію ізохінолілового ряду **папаверину гідрохлорид**, хоча антиангінальна активність його є незначною внаслідок короткочасної дії. Препарат відносять до спазмолітиків мембранної дії. Папаверин викликає помірне розширення вінцевих судин, пригнічує фосфодіестеразу, підвищує рівень цАМФ, знижує вміст кальцію у кардіоміоцитах. Незначною мірою пригнічує оборотне захоплення аденозину. Розширення вінцевих судин супроводжується несприятливим ефектом — підвищенням потреби міокарда в кисні. Папаверину гідрохлорид знижує тонус великих судин та артерій, у тому числі судин мозку, а також є універсальним спазмолітиком.

За хімічною будовою до папаверину наближається спазмолітичний препарат **но-шпа**. Проте розширювальна дія но-спи відносно вінцевих судин є виразнішою і тривалішою. Іноді призначають як протиангінальний засіб.

3.6.3.2. Засоби рефлекторної дії, що усувають спазм вінцевих артерій.

Валідол — розчин ментолу в ментоловому ефірі ізовалеріанової кислоти. Препарат діє заспокійливо на ЦНС. Подразнюючи холодкові рецептори слизової оболонки порожнини рота, рефлекторно викликає розширення вінцевих судин.

В окремих випадках може викликати сльозотечу, запаморочення.

3.6.4. Засоби, що підвищують стійкість міокарда до гіпоксії.

До антиангінальних засобів, що підвищують стійкість міокарда до гіпоксії та ішемії, належать: енергозабезпечувальні та анаболічні засоби, електронакцептори, антиоксиданти.

3.6.4.1. Енергозабезпечувальні засоби.

Серед енергозабезпечувальних засобів слід виділити натрію **аденозинтрифосфат (АТФ)**. Препарат стабілізує структуру кардіоміоцитів, нормалізує обмін речовин у випадках гіпоксії, підвищує толерантність організму до фізичних навантажень, виявляє антиаритмічну дію.

Показання: міокардіодистрофія, комплексне лікування при нападах стенокардії напруження і спокою, спазми периферичних судин, надшлуночкова тахікардія.

Застосування кислоти аденозинтрифосфорної як джерела енергозабезпечення при недостатності кровообігу є проблематичним у зв'язку з неможливістю проникнення її через клітинні мембрани. **АТФ-лонг** є

координаційною сполукою з гістидином, калієм, магнієм, може проникати всередину кардіоміоцитів, забезпечувати антиішемічну, антиаритмічну дію.

Можна застосовувати при ішемічній хворобі серця інші активатори енергозабезпечення - **фосфаден (АМФ), неотон (креатинфосфат)**.

Триметазидин нормалізує енергетичний обмін та електролітний баланс при ішемії, показаний при стенокардії.

Мілдронат ефективний при ішемічній хворобі міокарда, що ускладнена недостатністю серця.

3.6.4.2. Анаболічні засоби.

Як антиангінальні застосовують стероїдні (**ретаболіл, неробол**) і нестероїдні (**калію оротат, рибоксин**) анаболічні засоби для підвищення енергозабезпечення серця і частково для стимуляції вільного кровообігу. Кардіотропний ефект анаболічних стероїдів зумовлений підвищенням синтезу коензиму А, глікогену, креатину, кислот аденозинтрифосфору та нуклеїнових у міокарді, а також підвищенням внутрішньоклітинного вмісту калію. Антиангінальний вплив нестероїдних анаболічних засобів пояснюють посиленням синтезу білка в кардіоміоцитах.

Показання: стенокардія напруження і спокою (в комплексі з іншими антиангінальними засобами).

3.6.5. Засоби, що призначають хворим на інфаркт міокарда.

При інфаркті міокарда призначають цілий комплекс лікувальних засобів, що мають патогенетичну та симптоматичну дію.

Для усунення больового синдрому призначають наркотичні анальгетики (**морфіну гідрохлорид, промедол, омнопон, фентаніл, пентазоцин, трамадол**) з **атропіну сульфатом, димедолом** або застосовують невролептанальгезію (**фентаніл з дроперидолом**). Призначають інгаляцію діазоту оксиду з киснем у поєднанні з невролептиками. При залишковому і незначному больовому синдромі застосовують анальгін разом з невролептиками або протигістамінними засобами.

Для зняття важкого нападу стенокардії та запобігання розвитку інфаркту міокарда застосовують внутрішньосудинне введення препаратів нітратів. При цьому може виникнути значна артеріальна гіпотензія.

Для профілактики і усунення порушень ритму серця призначають **аміодарон**, β-адреноблокатори. Із препаратів, які мають пряму антифібриляторну дію, частіше застосовують **лідокайну гідрохлорид**.

Для зниження ризику раптової смерті призначають β-адреноблокатори (**метопролол, атенолол**), інгібітори АПФ (**каптоприл**).

Для стабілізації гемодинаміки застосовують судинорозширювальні засоби: адреноміметики (**норадреналін, дофамін, мезатон**), а також серцеві глікозиди (**строфантин, корглікон, дигоксин**).

Для профілактики тромбоутворення застосовують антикоагулянти (**гепарин, фраксипарин**), а при наявності тромбу — фібринолітичні засоби (**стрептокіназа, стрептодеказа, актилізе**). Лізис тромбу проводять у ранні строки від початку гострого інфаркту міокарда (не пізніше 6 год).

Для обмеження ділянки інфаркту міокарда застосовують препарати, що зменшують потребу серцевого м'яза в кисні (**нітрогліцерин** внутрішньосудинно, β-адреноблокатори). Ці засоби зменшують післянавантаження на міокард і гальмують ліполіз. Застосовують гіпербаричну оксигенацію або тромболітичну терапію в комбінації з засобами, що підвищують анаеробний обмін (поляризуюча суміш).

Для підвищення проникності стінки судин у зоні ішемії вводять препарати гіалуронідази, а для впливу на реактивні запальні процеси — антиоксиданти (**α-токоферол, дибунол, глюкокортикоїди**).

Засоби, що застосовують для лікування хворих на ішемічну хворобу серця.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Нітрогліцерин Nitroglycerinum Таблетки і капсули по 0,0005 г; у флаконах по 10 мл 1 % спиртового розчину; в ампулах по 10 мл 0,1 % розчину. По 0,5—1 табл., капсулі, по 1—2 крап., на шматочок цукру під язик; внутрішньовенно крапельно

Сустак Sustac Таблетки: сустак-міте по 2,6 мг; сустак-форте по 6,4 мг. Усередину по 2,6 мг (сустак-міте) 2 рази на день, 6,4 мг (сустак-форте) на прийом

Тринітролонг Trinitrolong Полімерні плівки овальної форми, які містять 0,001 або 0,002 г нітрогліцерину. Плівку розміщують на слизовій оболонці ротової порожнини

Валідол Validolum Таблетки по 0,06 г; капсули по 0,05 г; у флаконах по 5 мл. По 1 табл., капсулі або по 4—5 крап., на шматочок цукру під язик

Но-шна No-Spa Таблетки по 0,04 г; в ампулах по 2 мл 2 % розчину. Усередину по 0,04—0,08 г 2—3 рази на день; внутрішньовенно повільно 2-4 мл 2 % розчину

Фенігідин Phenihyddinum Таблетки по 0,01 г. Під язик і всередину по 0,02 г 2—3 рази на добу. Після досягнення терапевтичного ефекту переходять на підтримувальну дозу по 0,01 г 3 рази на добу

Молсидомін Molsidomine Таблетки по 0,002 г. Усередину або під язик по 0,5—1 табл. 2—3 рази на добу після їди

Нітросорбід Nitrosorbidum Таблетки по 0,005 і 0,01 г. Усередину по 1—2 табл. 3—4 рази на добу

Ізосорбід тононітрат Isosorbide mononitrate Таблетки по 0,02 і 0,04 г; в ампулах по 1 мл (10 мг). Усередину по 1—2 табл. 2 рази на добу, у разі важкого стану — 40 мг 2—3 рази на добу.

3.7. Засоби, що регулюють кровообіг головного мозку.

До цієї групи належать засоби з різними механізмами дії, які нормалізують кровообіг і усувають гіпоксію тканин головного мозку.

Порушення кровообігу головного мозку є однією з найбільш важливих медичних і соціальних проблем, оскільки зумовлює високу захворюваність, інвалідність і летальність.

Розрізняють початкові ознаки недостатності мозкового кровообігу, дисциркуляторну енцефалопатію, тимчасові порушення, ішемічний інсульт (тромботичний і тромботичний інфаркт мозку).

Найчастішими причинами недостатності мозкового кровообігу є атеросклероз судин головного мозку і артеріальна гіпертензія. При цьому розвиваються органічні зміни в судинах, знижується їх еластичність, підвищується судинний опір, зменшується мозковий кровообіг, порушується ауторегуляція кровообігу головного мозку.

У зв'язку з цим, призначаючи антигіпертензивні засоби, потрібно враховувати їх вплив на кровообіг мозку. Наприклад, β -адреноблокатори, симпатолітики, а також **клонідин** знижують хвилиний об'єм серця. А судинорозширювальні засоби значно зменшують загальний периферичний судинний опір і можуть призвести до зниження мозкового кровообігу і розвитку синдрому обкрадання.

Антигіпертензивні засоби особливо обережно слід призначати хворим літнього віку, у яких внаслідок атеросклеротичних змін стінки судин звужується діапазон їх пристосувальних реакцій і підвищується ризик ішемії мозку при зниженні системного артеріального тиску. Тому таким хворим застосовувати препарати, які викликають ортостатичну артеріальну гіпотензію (гангліоблокатори, симпатолітики), протипоказано.

Профілактичне і лікувальне застосування лікарських засобів при судинній патології мозку спрямоване на відновлення його кровообігу й усунення метаболічних порушень, нормалізацію реологічних властивостей крові.

До засобів, які використовують при недостатності кровопостачання мозку, належать представники різних фармакологічних груп: міотропні, судинорозширювальні, антагоністи кальцію, антиадренергічні засоби, ангиопротектори, антигіпоксанти, що покращують реологічні властивості крові та ін.

Класифікація. Засоби, що нормалізують мозковий кровообіг і усувають наслідки його порушення, поділяють на такі групи:

1. Антитромболітичні засоби:
 - 1) антиагреганти (**кислота ацетилсаліцилова**);
 - 2) антикоагулянти (**гепарин, фраксипарин**);
 - 3) фібринолітики (**стрептоліаза, актилізе**).
2. Інгібітори фібринолізу (**кислота амінокапронова**).
3. Блокатори кальцієвих каналів (**німодипін, цинаризин**).
4. Метилксантини (**еуфілін, пентоксифілін, інстенон**) та інші міотропні засоби (**папаверин, но-шпа, дибазол**).
5. Препарати барвінку малого (**вінпоцетин**).
6. Похідні алкалоїдів маткових ріжок (**ніцерголін, дигідроерготамін, дигідроерготоксин**).
7. Ноотропні засоби (**аміналон, пірацетам, пікамілон**).
8. Білкові гідролізати (**церебролізін, актовегін, солкосерил**).

Для нормалізації кровообігу мозку призначають судинорозширювальні засоби, які впливають на різні механізми регуляції судинного тону. Лікувальний ефект їх пов'язаний з поліпшенням кровообігу мозку зони ішемії і насиченням мозкової тканини киснем. При порушеннях мозкового кровообігу недоцільно застосовувати ті засоби, що не мають вибіркового впливу на судини мозку, з таких причин:

1. Міотропні судинорозширювальні засоби (**папаверин, но-шпа, дибазол, діазоксид** та ін.) викликають розширення не тільки мозкових, а й периферичних судин, що призводить до зниження системного артеріального тиску. В умовах ішемії мозку і зниження компенсаторних реакцій мозкових судин це може призвести до поглиблення гіпоксії мозкової тканини і прогресування ішемії у мозку.

2. У зоні гіпоксії локальна ауторегуляція кровообігу порушена, і судини слабо реагують на судинорозширювальні засоби. Тому розширюються судини переважно в неішемізованих ділянках мозку, перерозподіл кровообігу відбувається на їх користь, що призводить до розвитку синдрому обкрадання (зони ішемії).

3. Велика частина судинорозширювальних засобів зменшує тонус не тільки артерій, а й вен, внаслідок чого порушується відплив крові з порожнини черепа, підвищується внутрішньочерепний тиск і виникає небезпека розвитку набряку мозку. Крім того, розширення судин мозку є короточасним.

4. Призначаючи судинорозширювальні засоби, слід враховувати морфофункціональні зміни судин мозку, а саме стеноз магістральних артерій, що є одним з найважливіших чинників порушення кровообігу головного мозку. На фоні стенозу внутрішніх сонних артерій розвивається компенсаторне розширення судин дистальної стенозованої ділянки, внаслідок чого їх розширення під впливом судинорозширювальних засобів не відбувається, і зниження системного артеріального тиску супроводжується зменшенням мозкового кровотоку.

Розрізняють два варіанти гострого порушення мозкового кровообігу: ішемічний (тромботичний, післятромботичний, емболічний) і геморагічний. Ішемічний інсульт розвивається внаслідок тромбозу і зміни функціонального стану судин. Причиною оклюзії судин вважають атеросклероз, облітеруючий тромбофлебіт, ендартерит, сенільний васкуліт тощо. У ділянці стенозу утворюються сприятливі гемодинамічні умови для агрегації клітин крові і підвищення виходу з них біологічно активних речовин. Геморагічний інсульт розвивається внаслідок розриву судин або еритродіapedезу, коли відбувається коливання артеріального тиску і зміни функціонального стану судин.

При тромботичній формі ішемічного інсульту застосовують такі засоби.

Гепарин, який завдяки негативно зарядженим групам з'єднується з позитивно зарядженими аміногрупами в молекулі антитромбіну III, підвищує реактивність специфічних аргінілових груп антитромбіну III, що взаємодіє з активними центрами серинових протеаз (Па, IXa, Ха, XIa та XII факторів), пригнічує їх активність в утворенні фібринових тромбів. Гепарин також підвищує активність фібринолітичної системи за рахунок утворення комплексів з антиплазміном. Гепарин надає негативного заряду поверхні ендотелію судин і тромбоцитів, запобігає адгезії, агрегації, вивільненню факторів агрегації.

Кислота ацетилсаліцилова має антиагрегаційний вплив — пригнічує активність циклооксигеназ, порушує біосинтез, вивільнення, метаболізм простагландинів. Зменшує утворення у тромбоцитах тромбоксану A_2 , який є активним проагрегаційним фактором, а також порушує в печінці актирозплавлення фібринового тромбу, процесам фібринолізу.

Інгібітор фібринолізу **кислота амінокапронова** взаємодіє з плазміногеном і плазміном, пригнічує їх активність, зберігає молекулу фібрину.

Регуляція судинного тонуусу й активності тромбоцитів залежить від збалансованого надходження всередину клітини Ca^{2+} . Надмірне надходження кальцію через канали клітинних мембран лежить в основі спастичного скорочення гладких м'язів стінки судин. Тому в останні роки при ішемії мозку великого значення надають антагоністам кальцію (**німодипін, цинаризин, фенігідин, сензит** та ін.). Завдяки блокаді кальцієвих каналів L-типу мембран зменшується надходження Ca^{2+} всередину гладком'язових клітин і тромбоцитів. Ці засоби регулюють тонус судин, запобігають їх спазму, збільшують мозковий кровотік, внаслідок чого знижується ступінь гіпоксії, нормалізуються післяішемічні розлади у тканинах. Тонус судин зберігається завдяки антиагрегантним ефектам деяких антагоністів кальцію — вибірково в системі мозкового кровообігу.

Цинаризин (стугерон - N-бензидрил-N-транс-цинамоїл-пиперазин) є похідним піперазину, належить до групи антагоністів кальцію.

Фармакодинаміка. Механізм судинорозширювальної дії цинаризину пов'язують з блокадою надходження кальцію через повільні кальцієві канали усередину гладком'язових клітин, внаслідок чого вміст кальцію в них зменшується.

Цинаризин зменшує спазм судин головного мозку, зменшує їх реакцію на патогенні спазмогенні речовини (**ангіотензин, норадреналін, простагландин F_{2a}** та ін.), зменшує агрегацію тромбоцитів. Має антигістамінну дію і знижує збудження присінкового апарату. На судини мозку цинаризин впливає вибірково, тому не викликає зниження системного артеріального тиску.

Фармакокінетика. Цинаризин добре абсорбується в кишках, виводиться нирками у вигляді метаболітів.

Показання: порушення мозкового кровообігу, що пов'язані з атеросклерозом судин мозку, гіпертензивною хворобою, травмами мозку, мігренню, хворобою Мен'єра, морською і повітряною хворобами, порушення периферичного кровообігу, алергічні захворювання.

Цинаризин призначають усередину курсами від кількох тижнів до кількох місяців. Хворі переносять препарат добре.

Побічна дія: сонливість, сухість у роті, диспепсичні явища.

Сензит (фенділіну гідрохлорид -N-(2-бензгідрил-етил)-M-1-фенілетил)-аміну гідрохлорид) є похідним фенілалкіламінів.

Показання: гостра і хронічна ішемія мозку переважно спастичного типу, порушення вінцевого і мозкового кровообігу.

Протипоказання: вагітність, гостра стадія інфаркту міокарда. Препарат не слід призначати одночасно з β -блокаторами.

Побічна дія: подразнення слизової оболонки шлунка, нудота, головний біль, алергічні реакції.

У лікуванні при судинних захворюваннях мозку, їх профілактиці важливу роль відводять ангіопротекторам — лікарським засобам, які нормалізують метаболічні процеси у стінці судин, запобігають відкладанню ліпідів, складних вуглеводів, фібрину, кальцію, деструкції еластичних волокон, набряку тканин судинної стінки, а також поліпшують мікроциркуляцію.

Ангіопротекторні властивості мають різні лікарські речовини, які можуть пригнічувати утворення ліпідних пероксидів (антиоксиданти), зменшують вміст холестерину у крові (гіполіпідемічні засоби), пригнічують агрегацію тромбоцитів (антиагреганти), нормалізують функцію ендотелію судин.

При ішемії мозку активність антиоксидантної системи організму знижується, підвищується утворення ліпідних пероксидів у клітинах крові, особливо у тромбоцитах, що призводить до ушкодження клітинних мембран, збільшення проникності стінки капілярів і прискорення агрегації тромбоцитів. Властивості антиоксидантів мають вітамінні препарати (**токоферолу ацетат, кислота аскорбінова, рутин, флакумін** — суміш біофлавоноїдів скумпії, **мерицитрину, кверцетину і кемпферолу**), **екстракт елеутерококу, кислоти ліпоє-ва, глутамінова, ксантинолу нікотинат, пентоксифілін** та ін.

Ксантинолу нікотинат (компламін) належить до похідних теofilіну і кислоти нікотинової. Поряд з антиоксидантним ефектом препарат зменшує тонус судин мозку і агрегацію тромбоцитів. Цей ефект пов'язують з пригніченням фосфодієстерази і накопиченням у тканинах цАМФ. Призначають усередину, внутрішньом'язово, внутрішньовенно. Парентерально вводять при гострих порушеннях мозкового кровообігу ішемічного типу. Внутрішньовенно вводять дуже повільно або крапельно, попередньо розчинивши у 5 % розчині глюкози. Хворий при цьому повинен лежати.

Побічна дія: почервоніння шкіри лица й шиї, слабкість, запаморочення, відчуття тиску в голові.

Протипоказання: інфаркт міокарда в гострій стадії, тяжка недостатність серця, кровотеча; перші 12 тижнів

вагітності; не слід вводити разом з антигіпертензивними засобами.

Пентоксифілін (трентал, агапурин) належать до похідних метилксантину і за хімічною структурою наближається до теоброміну.

Фармакодинаміка. Механізм дії пов'язаний з пригніченням фосфодіестерази і накопиченням у тканинах цАМФ. Розширює судини, гальмує агрегацію тромбоцитів, зменшує в'язкість крові, внаслідок чого збільшується кровообіг і постачання тканин киснем.

Показання: порушення мозкового і периферичного кровообігу атеросклеротичного і спастичного походження, судинна патологія очного дна, зокрема діабетична ангіопатія.

Хворим з хронічними порушеннями кровообігу пентоксифілін призначають усередину протягом 2 — 3 тижнів і більше, а з гострими (ішемічний інсульт) — внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Побічна дія: диспепсичні явища, почервоніння лиця при ентеральному введенні, слабкість, запаморочення, зниження артеріального тиску — при парентеральному.

Протипоказання: такі самі, як для ксантинолу нікотинату.

До препаратів барвінку малого належить **вінпоцетин (кавінтон), вінкамін (девінкан).** Вінкамін є алкалоїдом барвінку малого, а **вінпоцетин** — напівсинтетичний алкалоїд вінкаміну.

Кавінтон є похідним індолу і за хімічною структурою наближається до **девінкану** — алкалоїду барвінка малого.

Фармакодинаміка. Механізм судинорозширювальної та антиагрегантної дії кавінтону подібний до механізму дії пентоксифіліну. Кавінтон пригнічує фосфодіестеразу — фермент, який каталізує перетворення цАМФ на 3,5-АМФ. Накопичення цАМФ і АТФ у тканинах викликає зниження тону стінки судин, зниження агрегації тромбоцитів, підвищення еластичності еритроцитів. Під впливом кавінтону поліпшується мозковий кровообіг, мікроциркуляція, усувається гіпоксія мозкової тканини. Важливою властивістю кавінтону є здатність збільшувати вміст катехоламінів у мозковій тканині, синтез яких порушується при атеросклеротичному ушкодженні судин. Препарат вигідно відрізняється від симпатолітиків.

Показання: неврологічні і психічні порушення, зумовлені недостатністю мозкового кровообігу на фоні атеросклерозу судин, після перенесеного інсульту, гіпертензивна енцефалопатія, атеросклеротичне ушкодження судин очей і т. д.

Побічна дія: зниження артеріального тиску, тахікардія, відчуття жару, гіперемія лиця, запаморочення, аритмії.

До похідних алкалоїдів маткових ріжок належить **ніцерголін (серміон), дигідроерготоксин (редергін).**

Ніцерголін має α -адреноблокуючу дію. Наявність у хімічній структурі ніцерголіну кислоти нікотинової забезпечує додатковий спазмолітичний вплив препарату на судини. Зменшення опору судин мозку зумовлює поліпшення артеріального кровообігу, постачання кисню і глюкози тканинам мозку, посилення біосинтезу білків, нормалізацію балансу неuropeптидів, зменшення агрегації тромбоцитів.

Дигідроерготоксин за фармакодинамікою близький до ніцерголіну.

Для поліпшення реологічних властивостей крові при порушенні мозкового кровообігу призначають **реополіглокін**, для якого властива антиагрегантна, антикоагулянтна та гемодинамічна дія, внаслідок чого покращується мікроциркуляція і забезпечення тканин киснем.

До ангіпротекторів, що діють переважно на ендотелій судин, належать **пармідин, етамзилат, добезилат** та ін. Вони мають антиагрегантну активність.

Серед гострих мозкових судинних порушень особливу небезпеку становить геморагічний інсульт, що є причиною високої летальності, особливо протягом перших годин. Провідна роль у патогенезі цього стану належить кисневій недостатності мозкової тканини і порушенню енергетичного метаболізму, насамперед окисного фосфорування, що є головним джерелом енергії для клітин. Тому боротьба з гіпоксією і нормалізація окисних процесів є найбільш перспективними напрямками захисту мозку від ішемічних ушкоджень. Для цього використовують антигіпоксанти — речовини, які зменшують явища гіпоксії.

Представником антигіпоксантів є **натрію оксibuтират**. У седативній і снодійній дозах препарат збільшує кровопостачання мозку, утилізацію кисню мозковою тканиною, зменшує утворення молочної кислоти в зоні ішемії, підвищує стійкість нейронів до гіпоксії.

Для боротьби з гіпоксією і післяішемічними порушеннями мозку широко використовують також ноотропні засоби, що є похідними γ -аміномасляної кислоти — **ГАМК (аміналон, пірацетам, фенібут, пікамілон та ін.).** ГАМК виконує функцію гальмівного медіатора. Тому похідні ГАМК поряд з високою біологічною активністю мають низьку токсичність, їх можна використовувати для тривалих курсів лікування. Крім впливу на метаболічні взагалі й конкретні біоенергетичні процеси у нервовій клітині ноотропні засоби підвищують мозковий кровообіг і мають виразну антигіпоксичну здатність, знижуючи функціональну активність нейронів та їх потребу в кисні. Поліпшення мозкового кровообігу під впливом ноотропних засобів є особливо виразним в ділянках ішемії мозку за рахунок прямого релаксуючого впливу на судини, а також розширення резервних капілярів. Внаслідок цього підвищується стійкість нервових клітин в умовах ішемії та гіпоксії, прискорюється відновлення порушених функцій мозку. Захисна дія похідних ГАМК зростає при їх поєднанні з засобами, що стимулюють метаболічні процеси (**АТФ, креатинфосфат, натрію сукцинат та ін.**).

Пікамілон (N-нікотиноіл-ГАМК натрієва сіль) є похідною ГАМК і кислоти нікотинової.
 $^{\wedge}\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COONa}$

Фармакодинаміка. Поєднує в собі властивості транквілізатора без седативного ефекту і міорелаксанта з виразним вибіркоvim впливом на судини мозку. Чинить ноотропний вплив зі стимулюючим ефектом на функції

головного мозку.

Механізм дії пікамилону зумовлений взаємодією з ГАМК-рецепторами. Під впливом пікамилону мозковий кровообіг підвищується більшою мірою, ніж після введення **аміналону, кислоти нікотинової, цинаризину**, міотропних судинорозширювальних та α -адреноблокаторів. Препарат знижує невrogenний спазм судин і відновлює мозкову гемодинаміку, сприятливо впливає на метаболізм мозку, відновлює фізичну й розумову працездатність у післяшлемічному періоді, в разі перевтомлення, після психоемоційного стресу.

Фармакокінетика. Пікамилон швидко абсорбується з кишківника. При введенні всередину біодоступність його становить понад 50 %, внутрішньом'язово — близько 90 %. Пікамилон легко проникає крізь ГЕБ і накопичується в мозковій тканині та скелетних м'язах більшою мірою, ніж ГАМК. Препарат стійкий до впливу протеаз печінки, кишківника і мозку. Біотрансформація відбувається за допомогою мікрофлори кишківника. Метаболіти виводяться переважно через нирки. За перші 3 год виводиться з організму 40 — 80 % введеної дози.

Показання: як ноотропний та судинорозширювальний засіб при гострих і хронічних порушеннях мозкового кровообігу, дистонії (легкій та середньої тяжкості перебігу), а також як транквілізатор при невротичних і неврозоподібних станах, астенії, депресії, для відновлення працездатності після напруженої роботи в екстремальних умовах.

Побічна дія: відчуття тривоги, запаморочення, головний біль, алергічні реакції.

Протипоказання: індивідуальна непереносність, захворювання нирок.

Білкові гідролізати — **церебролізін, актовегін, солкосерил** — проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і безпосередньо надходять до нервових клітин, стимулюють ревазуляризацію ішемізованих тканин. Певне значення має також їх властивість підвищувати ефективність енергетичного метаболізму мозку, поліпшувати внутрішньоклітинний транспорт глюкози і синтез білку. Захист нейронів від ушкодження під впливом гідролізаців пов'язаний з мембраностабілізуючою дією, антиоксидантним ефектом, а також із захистом нейронів від ушкоджувальної невротоксичної дії амінокислот (**глутамату, аспартату**).

Поширеною формою порушення циркуляції мозкового кровообігу, особливо у жінок, є мігрень.

Основним патогенетичним чинником цієї недуги вважають порушення регуляції тонусу судин у басейнах зовнішньої і внутрішньої сонних артерій, що зумовлено дисфункцією автономної нервової системи. У хворих на мігрень спостерігається гіперактивність симпатoadреналової системи і підвищення чутливості адренорецепторів мозкових судин до судиноактивних речовин. Важливу роль відводять також порушенню обміну невротрансмітерів і гормонів (**пролактину, тиротропіну, статевих гормонів**). Головним чинником нападів мігрені є психоемоційні перевантаження (стрес).

У зв'язку з цим профілактика нападів мігрені і лікування мають бути комплексними. *Застосовують засоби:* адреноблокатори (дигідроерготамін, дигідроергтоксин, анаприлін); транквілізатори (мазепам, сибазон, хлорзепід); судинорозширювальні (кавінтон, ксантинолу нікотинат, цинаризин та ін.); ноотропні (аміналон, пірацетам, пікамилон); ненаркотичні анальгетики (анальгін, парацетамол); протигістамінні (димедрол, супрастин та ін.), в тому числі з серотоніною активністю (диметон, перитол та ін.).

Найкращий ефект досягається за умови тривалих (1 — 1,5 міс.) курсів лікування.

Для профілактики і лікування нападів мігрені застосовують також селективні агоністи 5-НТ₂-рецепторів серотоніну (**суматриптан, імігран** та ін.).

Засоби, що регулюють кровообіг головного мозку.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Цинаризин Cinnarizinum Таблетки по 0,025. Усередину по 1 табл. 3 рази на день

Сензит Sensit Драже по 0,05 г. Усередину по 1 драже 3 рази на добу

Ксантинолу нікотинат Xantinoli nicotinas Драже по 0,15; 0,3 г; в ампулах по 2 мл 15 % і 10 мл 15 % розчину. Усередину по 1 драже 3 рази на добу; внутрішньом'язово по 0,3; внутрішньовенно (дуже повільно) — 0,3; внутрішньовенно крапельно — 1,5 г

Пентоксифілін Pentoxophyllinum Драже по 0,1 г; в ампулах по 5 мл 2 % розчину. Усередину по 1 драже 1—2 рази на добу; внутрішньовенно крапельно 0,1 г; внутрішньоартеріально 0,1 — 0,3 г

Кавінтон Cavinton Таблетки по 0,005 г; в ампулах по 5 мл 0,5 % розчину. Усередину по 1—2 табл. 3 рази на добу; внутрішньовенно крапельно 0,01 — 0,02 г в 500—1000 мл ізотонічного розчину натрію хлориду

Пармідин Parmidinum Таблетки по 0,25 г. Усередину по 1 табл. 3 — 4 рази на добу

Пікамилон Picamilonum Таблетки по 0,01; 0,02; 0,05 г. Усередину по 0,01 — 0,5 г 3 — 6 разів на день.

У процесі еволюції в живому організмі склалися регуляційні системи, які підтримують на сталому рівні осмоларність і об'єм позаклітинної рідини, що становить внутрішнє середовище, в якому функціонують клітини організму.

Істотне значення в регуляції водно-сольової рівноваги належить ниркам, які перебувають під контролем нервової системи, гормональних і гуморальних чинників. Серед них суттєве значення належить **вазопресину** (антидіуретичному гормону), який надходить у кров з неврогіпофіза при зменшенні об'єму крові й зростанні її осмоларності, та **альдостерону** (гормону кіркового шару надниркових залоз), секреція якого також збільшується при зменшенні об'єму крові. Це призводить до затримки нирками води і натрію — основного електроліту, який зумовлює осмотичний тиск позаклітинної рідини. У свою чергу, при збільшенні об'єму циркулюючої крові й позаклітинної рідини у кров надходить натрійуретичний гормон, який підвищує екскрецію нирками натрію і води. При порушенні регуляції водно-сольового обміну виникає дизгідрія і

дизйонія, тобто змінюється вміст води і йонів у тканинах організму.

Для нормалізації водно-сольового гомеостазу в разі збільшення в організмі вмісту солей і води, що супроводжується набряками, асцитом (недостатність серця, захворювання нирок, печінки та ін.), у клініці широко застосовують сечогінні, або діуретичні, засоби. Їх також призначають як засоби дегідратаційної терапії при набряку легень, мозку, у комплексній терапії хворим на гіпертензивну хворобу, при глаукомі, епілепсії, для форсованого діурезу при отруєннях, інтоксикації.

4.1. Сечогінні засоби.

Сечогінні засоби — лікарські засоби різної хімічної будови, які сприяють збільшенню виділення сечі і зменшенню вмісту рідини в організмі. У зв'язку з тим, що в механізмі сечогінної дії більшості препаратів головне значення має збільшення екскреції з організму солей, засоби цієї групи ще називають **салуретиками (солегінними)**.

Основним у механізмі дії сечогінних засобів є їх вплив на нирки, на структурно-функціональну одиницю — нефрон, на процеси, які в ньому відбуваються (клубочкова фільтрація, каналцева реабсорбція, секреція). Для того щоб зрозуміти механізм дії сечогінних засобів, коротко розглянемо процес утворення сечі.

У клубочках нирок під впливом гідростатичного тиску відбувається фільтрація рідини, яка містить усі складові елементи сироватки крові, за винятком білків, що не проходять через клубочковий фільтр, та ліпідів.

Для фільтрації в нирках потрібно, щоб артеріальний тиск у капілярах клубочків перевищував онкотичний тиск білків сироватки крові. Із зниженням артеріального тиску фільтрація в клубочках зменшується, з підвищенням, навпаки, збільшується. Швидкість клубочкової фільтрації залежить не тільки від кровопостачання нирок, а й від кількості функціонуючих нефронів.

Клубочкова фільтрація у дорослої людини становить у середньому 100 мл/хв. За добу в нирках фільтрується 150 — 200 л рідини, а сечі виділяється лише 1,5 — 2 л, тобто 99 % первинної сечі знову всмоктується (реабсорбується). Процеси реабсорбції відбуваються на всьому протязі нефрону: у проксимальних каналцях, петлі нефрону (петля Генле), дистальних каналцях і збірних трубках. Для того щоб збільшити діурез удвічі, потрібно збільшити у два рази клубочкову фільтрацію, що практично зробити неможливо, або зменшити реабсорбцію на 1 %. Таким чином, найбільших змін у сечоутворенні можна досягти, впливаючи на каналцеву реабсорбцію. При цьому слід враховувати, що в каналцях насамперед потрібно змінити реабсорбцію натрію, а вода пасивно проходить за цим осмотично активним йоном.

Реабсорбція натрію в каналцях нирок здійснюється таким чином. Із просвіту каналця Na^+ надходить всередину клітин його стінки через апікальну мембрану. Вважають, що транспорт Na^+ всередину клітини здійснюється за допомогою особливого білка-переносника, синтез якого регулюється альдостероном. Альдостерон зв'язується в клітині з рецепторами, переноситься в ядро і, впливаючи на ДНК, стимулює синтез інформаційної РНК, яка сприяє активізації синтезу в рибосомах білка-переносника.

Натрій, що надійшов усередину клітини каналця, створює той фонд (пул) натрію, який потім підлягає активній реабсорбції. Остання здійснюється за допомогою особливих насосів, розміщених на базальній мембрані клітин стінки каналця. Відомо кілька типів таких насосів, один з них переносить Na^+ в обмін на K^+ . Інші здійснюють реабсорбцію Na^+ разом з Cl^- або HCO_3^- . Цей активний транспорт Na^+ відбувається за рахунок енергії, яка постачається розташованими біля базальних мембран мітохондріями.

Близько 70-80 % загальної кількості профільтрованого Na^+ реабсорбується в проксимальних каналцях, за ним пасивно реабсорбується вода і Cl^- . За участю карбоангідази відбувається реабсорбція гідрогенкарбонату (HCO_3^-). Об'єктом дії сечогінних може бути проксимальний відділ нефрону, проте їх дія незначна, оскільки зниження реабсорбції у проксимальному каналці зумовлює компенсаторне збільшення її в петлі нефрону і дистальному каналці.

У петлі нефрону і відбувається активний транспорт Na^+ , Cl^- , її стінка є непроникною для води. Сечогінні засоби, що діють переважно у цьому відділі нефрону, називають **петльовими**. Блокада реабсорбції натрію у цій ділянці викликає найбільший натрійурез.

Сечоутворення завершується у дистальному відділі нефрону і збірних трубках. Транспортні процеси тут контролюються гормональними впливами, проявляється натрійзатримувальна дія мінералокортикоїда альдостерону і водозатримувальна — антидіуретичного гормону вазопресину. Відбувається пасивна секреція K^+ із клітин нефрону через апікальну мембрану за електрохімічним градієнтом. Дистальний канадець і збірні трубочки також можуть бути місцем впливу сечогінних засобів (**антагоністи альдостерону, тріамтерен** та ін.), однак такі засоби є малоактивними. Блокування реабсорбції Na^+ у цьому відділі, коли вже реабсорбувалося близько 90 % профільтрованого Na^+ , може збільшити його екскрецію лише на 2 — 3 % фільтраційного заряду.

Транспорт натрію в нирках регулюють також інші чинники. Це передсердний натрійуретичний фактор, який виділяється із передсердь під час їх розтягування, що викликає збільшення швидкості клубочкової фільтрації і пригнічення реабсорбції натрію у збірних трубках. Крім того, існує натрійуретичний фактор (гормон) — низькомолекулярна сполука гіпоталамічного, печінкового походження, яка надходить у кров при стимуляції волюморекторів і подібно до **уабіну** блокує Na^+ -, K^+ -АТФазу в нирках, що зменшує реабсорбцію Na^+ . До речовин, які відіграють роль потенційних регуляторів екскреції натрію, відносять **естрогени, соматотропін, інсулін** (збільшують реабсорбцію Na^+), **прогестерон, паратирин, глюкагон** (знижують реабсорбцію Na^+). Локально діють також фактори, які утворюються в нирках (**кініни, простагландини, допамін** та ін.).

З огляду на принципи функціонування системи сечоутворення, зрозуміло, що лікарські засоби, які стимулюють сечовиділення, можуть безпосередньо впливати на сечоутворювальну функцію нирок або змінювати гормональну її регуляцію.

Застосування сечогінних насамперед як засобів симптоматичної терапії, спрямованої на усунення набряків, має також важливий патогенетичний вплив на складний ланцюг реакцій при захворюваннях, які супроводжуються затримкою солей і води в організмі.

В арсеналі сечогінних засобів налічується близько 20 препаратів. Якому з них надати перевагу в тій чи іншій ситуації, повинні допомогти знання фармакокінетики, механізму дії, можливі побічні ефекти тощо.

Чіткої, досконалої класифікації, яка б охоплювала всі аспекти дії сечогінних засобів, на сьогодні не існує. Сечогінні засоби, маючи різну хімічну будову, відрізняються за локалізацією, механізмом, силою дії, швидкістю настання ефекту, його тривалістю, побічною дією.

Протягом тривалого часу класифікація сечогінних засобів ґрунтувалася на їх хімічній будові. Зроблено спроби класифікувати діуретичні засоби за характером їх впливу на нирки. Однак багатьом сечогінним засобам властива також і позаниркова дія. Спроби класифікувати сечогінні засоби за їх здатністю впливати на той чи інший відділ нефрону також пов'язані з труднощами. З наведеної схеми видно, що деякі з цих засобів (**ксантини, фуросемід, кислота етакринова, осмотичні сечогінні** та ін.) діють на всьому протязі нефрону. У зв'язку з цим сечогінні засоби доцільніше класифікувати, виходячи з механізму їхньої дії.

Залежно від фармакодинаміки сучасні сечогінні засоби головним чином поділяють на 3 групи: а) салуретики; б) калій-зберігаючі; в) осмотичні діуретики.

До групи салуретиків відносять похідні тіазиду (**гідрохлортіазид, циклометіазид, оксодолін** та ін.), петльові сечогінні (**фуросемід, кислота етакринова**), інгібітори карбоангідрази (**діакарб**). Ртутні сечогінні (**меркузал, промеран** та ін.) у зв'язку з високою токсичністю та впровадженням у практику нових ефективних і безпечних препаратів вилучено з номенклатури лікарських засобів.

До калійзберігаючих сечогінних засобів відносять **тріамтерен** і **верошпірон**, які підвищують виділення натрію і мало впливають на екскрецію калію.

Осмотичні сечогінні засоби (**маніт, сечовина**), підвищуючи осмотичний тиск у каналцях, перешкоджають реабсорбції води. Слід зазначити, що така систематизація не охоплює сечогінних засобів, які впливають на кровообіг у нирках, вона мало орієнтована на механізм дії препаратів.

Для кращого розуміння механізму дії сучасних сечогінних засобів рекомендується класифікація, яка враховує не тільки механізм, а й локалізацію їхньої дії.

I. За локалізацією та механізмом дії:

1. Засоби, що діють на рівні клітин ниркових каналців.

1.1. Засоби, що діють на рівні апікальної мембрани:

- а) конкуренти за переносник натрію (**тріамтерен, амілорид**);
- б) антагоністи альдостерону (**спіронолактон**).

1.2. Засоби, що діють на рівні базальної мембрани:

- а) інгібітори карбоангідрази (**діакарб**);
- б) похідні бензотіадіазепіну - тіазиди (**гідрохлортіазид, циклометіазид, оксодолін**);
- в) похідні кислоти дихлорфеноксистої (**кислота етакринова**);
- г) похідні кислоти антранілової (**фуросемід, буфенокс, клопамід, торасемід**).

2. Осмотичні сечогінні засоби (**маніт, сечовина**).

3. Засоби, які підвищують кровообіг нирок (**теобромін, теофілін, еуфілін** та ін.).

4. Лікарські рослини (**хвощ польовий, листя мучниці, бруньки берези, листя ортосифону, ягоди суниць** та ін.).

З клінічної точки зору практичне значення мають сила, швидкість настання і тривалість дії сечогінних засобів, відповідно до чого їх поділяють:

II. За силою дії:

1. Засоби сильної (потужної) дії — **фуросемід (лазикс), кислота етакринова (урегіт), клопамід (бринальдікс), осмотичні діуретики (маніт, сечовина)**.

2. Засоби середньої сили дії — тіазиди: **гідрохлортіазид (гіпотіазид), оксодолін (гігротон), циклометіазид**.

3. Засоби слабкої дії — **спіронолактон (верошпірон, альдактон), діакарб (ацетазоламід), тріамтерен, амілорид, ксантини (теофілін, теобромін, еуфілін), препарати лікарських рослин (листя мучниці, листя ортосифону, березові бруньки та ін.)**.

III. За швидкістю настання сечогінної дії:

1. Швидкої (екстренної) дії (30 — 40 хв) - **фуросемід, кислота етакринова, маніт, сечовина, тріамтерен**.

2. Помірної швидкої дії (2 — 4 год) - **діакарб, теофілін, еуфілін, амілорид, циклометіазид, клопамід, оксодолін**.

3. Повільної дії (2 — 4 доби) — **спіронолактон**.

IV. За тривалістю сечогінної дії:

1. Короткої дії (4 — 8 год) — **фуросемід, кислота етакринова, маніт, сечовина**.

2. Середньої тривалості дії (8 — 14 год) — **діакарб, тріамтерен, амілорид, циклометіазид, гідрохлортіазид, бринальдікс, теофілін, еуфілін**.

3. Тривалої дії (кілька діб) — **оксодолін, спіронолактон**.

4.1.1. Засоби, що діють на рівні клітин ниркових каналців.

До засобів, які порушують транспорт натрію через апікальну мембрану клітин стінки ниркових каналців, відносять **тріамтерен, амілорид, спіронолактон**. Вони діють на рівні дистального відділу нефрону.

Тріамтерен (птерофен — 2, 4, 7-три-аміно-6-фенілтеридин) належить до похідних птеридину, подібного до

фолієвої кислоти.

Фармакокінетика. Препарат добре абсорбується при застосуванні всередину. Ефект настає через 15 — 20 хв і триває 6 — 8 год. Максимальна концентрація в крові визначається через 1,5 — 2 год. Виводиться головним чином нирками. Інтенсивно секретується у проксимальному відділі нефрону. $T_{1/2}$ становить 45 — 70 хв.

Фармакодинаміка. Тріамтерен зменшує надходження натрію з просвіту каналця всередину клітини, що зумовлено подібністю молекули препарату до гідратованого йону натрію, внаслідок чого він взаємодіє з білком-переносником. Завдяки такій конкуренції порушується транспорт натрію всередину клітини. Зменшення внутрішньоклітинного пулу натрію негативно позначається на активному транспорті його крізь базальну мембрану.

Особливістю дії тріамтерену є те, що він не впливає на екскрецію калію з сечею. Внаслідок цього концентрація калію в сироватці крові не зменшується, що дає змогу в разі потреби застосовувати тріамтерен разом з серцевими глікозидами. Тріамтерен суттєво не впливає на кислотно-основну рівновагу, в сечі дещо збільшується рН внаслідок зменшення екскреції H^+ і збільшення секреції HCO_3^- . При його застосуванні деякою мірою посилюється виділення сечової кислоти, відбуваються певні порушення обміну фолієвої кислоти. Через подібність хімічної будови тріамтерену до фолієвої кислоти препарат здатний пригнічувати редуктазу, яка перетворює фолієву кислоту на фолінієву. Останнє слід враховувати, призначаючи препарат вагітним і дітям раннього віку.

Протипоказання: гіперкаліємія.

Амілорид — за дією і клінічним застосуванням близький до тріамтерену. Як калійзберігаючий препарат використовують самостійно і в комбінації з іншими засобами.

Спіронолактон (верошпірон, альдактон — γ -лактон пропіонової кислоти) за хімічною будовою подібний до мінералокортикоїду альдостерону.

Фармакодинаміка. Спіронолактон, як і тріамтерен, порушує надходження натрію всередину клітин стінки ниркових каналців. Однак механізм його дії дещо відрізняється. Він перешкоджає взаємодії альдостерону з ядерним хроматином, внаслідок чого блокується ДНК-залежний синтез інформаційної РНК, яка, надходячи в рибосоми, забезпечувала б синтез білка — переносника натрію. Порушення реабсорбції натрію зумовлює підвищене його виділення з організму. Часто внаслідок цього спіронолактон називають антагоністом альдостерону, оскільки його дія виявляється завдяки блокуванню дії цього гормону. У зв'язку з цим препарат найефективніший у випадках гіперальдостеронізму, і його треба призначати в дозах залежно від ступеня захворювання. Маючи такий механізм дії, спіронолактон починає діяти тільки на 2 — 5-й день від початку його приймання. Як і тріамтерен, спіронолактон практично не впливає на виділення з організму калію.

Протипоказання: гіперкаліємія, метаболічний ацидоз, недостатність нирок, азотемія, перший триместр вагітності.

До засобів, які порушують транспорт натрію на рівні базальної мембрани, клітин стінки ниркових каналців, належать: інгібітори карбоангідрази (**діакарб**); похідні бензотіадіазину — тіазиди (**гідрохлортіазид, циклометіазид, оксодолін**); похідні кислоти дихлорфеноксистої (**кислота етакринова**); похідні кислоти антранілової (**фуросемід, буфенокс, клопамід**). До цієї групи належали також ртутні діуретики, які зараз не випускають.

До інгібіторів карбоангідрази належить **діакарб (фонуриг, ацетазоламід, діамокс)**, який є похідним сульфанілової кислоти (2-ацетилтіаміно-1, 3, 4-тіадіазид-5-сульфамід).

Фармакокінетика. Діакарб добре абсорбується у травному каналі. Через 0,5 — 2 год після прийому накопичується в кірковій речовині нирок у концентрації, яка перевищує її в сироватці крові у 2 — 3 рази. Дія препарату після прийому всередину починається через 1 — 1,5 год, максимум дії — через 2 — 4 год, тривалість дії 6 — 12 год. Після внутрішньовенного введення дія розпочинається через 2-5 хв, максимум дії — через 10 — 15 хв, тривалість дії — 4 — 5 год. Виділяється переважно нирками за рахунок секреції у проксимальному каналці. $T_{1/2}$ — 100 хв.

Фармакодинаміка. У функції нирок важливу роль відіграє фермент карбоангідраза. У клітинах ниркових каналців під її впливом з води і вуглекислого газу утворюється вугільна кислота, яка дисоціює на H^+ і HCO_3^- .

Здатність нирок секретувати в сечу H^+ і реабсорбувати HCO_3^- спрямована на підтримання кислотно-основної рівноваги. Йони водню, які утворюються в клітинах ниркових каналців, переходять через апікальну мембрану в просвіт каналців в обмін на Na^+ . Водень, що надійшов до первинної сечі, як це видно зі схеми, реагує з HCO_3^- , утворюючи вугільну кислоту, яка розпадається на CO_2 і H_2O . Крім того, в просвіті каналців утворюється $NaNH_2PO_4$ та NH_4Cl . У клітинах каналців Na^+ разом з HCO_3^- реабсорбується через відповідний насос базальної мембрани.

При блокуванні карбоангідрази ці процеси порушуються. Зменшується обмін H^+ на Na^+ , що перешкоджає його транспорту всередину клітини. Замість H^+ з клітин починає виходити K^+ , а H^+ затримується. На базальній мембрані практично перестає працювати насос, за допомогою якого здійснюється реабсорбція Na^+ разом з HCO_3^- . Все це призводить до зменшення реабсорбції Na^+ і підвищеного виділення його і води з організму. Поряд з цим збільшуються втрати K^+ і затримуються в організмі йони водню, що призводить до розвитку гіпокаліємії та ацидозу. Виникненню ацидозу сприяє також зменшене утворення і надходження в кров $NaHCO_3$, як гідрокарбонатного буферу.

Здатність блокувати карбоангідрazu вперше була виявлена у стрептоциду, потім і в інших сульфаніламідів. Уведення сульфаніламідної групи в гетероциклічну сполуку значно підсилює цю дію.

Показання. Діакарб застосовують як сечогінний засіб, проте його діуретична дія значно слабша порівняно з

іншими препаратами. Його застосовують також при глаукомі: секреція внутрішньоочної рідини відбувається за участю карбоангідрази, пригнічення її у війчастому тілі зменшує секрецію рідини і поліпшує її відтік. У зв'язку з тим що карбоангідраза бере також участь в утворенні цереброспінальної рідини, діакарб іноді застосовують для зниження внутрішньочерепного тиску.

У випадках тривалого застосування діакарбу можлива гіпокаліємія, у зв'язку з чим потрібно проводити корекцію препаратами калію. У випадках ацидозу діакарб слід відмінити і вводити розчини натрію гідрогенкарбонату внутрішньовенно.

Протипоказання: значна недостатність дихання, уремія, цукровий діабет (поглиблює ацидоз), цироз печінки, недостатність серця, наднирників (викликає гіпокаліємію).

Похідні бензотіадіазепіну — тіазиди. До цієї групи належать **гідрохлортіазид, циклометіазид, оксодолін**.

Гідрохлортіазид (дихлортіазид, гіпотіазид, нефрікс — 6-хлор-7-сульфамойл-3, 4-дигідро-2Н-1, 2, 4-бензотіадіазин-1, 1-діоксид). До структури препарату, як і до діакарбу, входить сульфонамідна група.

Фармакокінетика. Добре абсорбується з травного каналу. Вже через 10 хв після прийому виявляють у крові, максимум концентрації після разового прийому препарату реєструється через 45 — 60 хв, тривалість дії до 4 — 6 год, $T_{1/2}$ від 5,6 до 14,8 год залежно від дози. Виділяється головним чином нирками шляхом секреції у проксимальному каналці, як і сечова кислота, тому внаслідок конкуренції гальмується її виділення з організму.

Циклометіазид (циклопентіазид, навідрекс — 2-циклопентилметил-6-хлор-7-сульфамойл-3, 4-дигідро-1, 2, 4-бензотіадіазин-1, 1-діоксид). За хімічною будовою нагадує гідрохлортіазид, відрізняючись лише тим, що один з атомів водню у положенні C_3 замінений метилциклопентильним радикалом.

Фармакокінетика. Добре абсорбується у травному каналі. Сечогінна дія проявляється через 2 — 4 год, максимум дії через 3 — 6 год, тривалість — близько 10 — 12 год. Як і гідрохлортіазид, виводиться нирками шляхом секреції в каналцях.

Оксодолін (гігрон, хлорталідон, салуретин — 1-оксо-3-(3'-сульфамойл-4'-хлорфеніл)-3-оксиізоіндолін), як і гідрохлортіазид, має у молекулі сульфонамідну групу

Фармакокінетика. З травного каналу транспортується повільно. Добре сполучається з білками сироватки крові та еритроцитів. Дія розпочинається через 2 — 4 год після прийому, тривалість дії — 2 — 3 доби. Екскретується нирками, однак після одноразового прийому за 4 доби виводиться тільки близько 25 — 50 % прийнятої дози. Частково виводиться з жовчю і калом. Загальна його екскреція з сечею становить 65 %. $T_{1/2}$ — 44 год.

Фармакодинаміка. Незважаючи на те що всі похідні бензотіадіазину, як і діакарб, містять сульфонамідну групу, їх сечогінна дія, на відміну від діакарбу, виявляється не тільки завдяки частковому зв'язуванню карбоангідрази, а й за рахунок пригнічення активності Na^+K^+ -АТФази, сукцинатдегідрогенази, ферментів окиснення неестерифікованих жирних кислот тощо. Внаслідок цього порушується забезпечення енергією натрієвого насоса і зменшується реабсорбція Na^+ , що зумовлює збільшення натрійурезу і діурезу. Одночасно підвищується виділення калію і хлоридів, а також деякою мірою гідрогенкарбонатів та йонів магнію. Тіазиди у звичайних дозах не викликають суттєвих порушень кислотно-основної рівноваги. Їх можна застосовувати у випадку як ацидозу, так і алкалозу. Циклометіазид значно активніший за гідрохлортіазид. Особливістю оксодоліну є відносно тривала його дія, зумовлена повільним виділенням нирками.

Інтенсивне виділення з організму натрію і води зумовлює зменшення об'єму крові, тому тіазиди призначають хворим на гіпертензивну хворобу. Вміст натрію і води в стінці судин зменшується, внаслідок чого, з одного боку, вона стає тоншою і збільшується просвіт судин, а з другого — зменшується чутливість адренорецепторів судин до катехоламінів, що також сприяє розширенню судин.

При нецукровому діабеті тіазиди виявляють парадоксальний ефект — значно знижують діурез. Механізм такої дії не з'ясовано. Вважають, що це відбувається внаслідок пригнічення центру спраги як безпосередньо, так і завдяки зниженню осмолярності сироватки крові за рахунок надмірного виділення з організму натрію. Крім того, тіазиди здатні пригнічувати активність фосфодієстерази у клітинах ниркових каналців, що призводить до накопичення цАМФ. Вазопресин за рахунок впливу на аденілациклазу також збільшує вміст цАМФ, що підвищує проникність стінки для води, сприяючи її реабсорбції.

Побічна дія. Тіазиди за рахунок посиленої екскреції з організму K^+ у випадках тривалого застосування можуть викликати гіпокаліємію. У зв'язку з цим, застосовуючи їх, слід збільшувати введення в організм калію. Оскільки тіазиди секретуються клітинами ниркових каналців, вони здатні порушувати виділення інших речовин, зокрема сечової кислоти. Через те у хворих на подагру застосування тіазидів може призвести до загострення захворювання. У високих дозах тіазиди здатні викликати гіпохлоремічний алкалоз.

До похідних дихлорфеноксидової кислоти належить кислота етакринова (урегіт — 2, 3-дихлор-4- (2-метилен-1-оксобутил)-феноксидова кислота), для якої властива висока діуретична активність.

Фармакокінетика. Кислота етакринова добре абсорбується з травного каналу. У сироватці крові зв'язується з білками. Після прийому всередину дія розпочинається через 20 — 40 хв, максимум дії — через 1—2 год, тривалість — 4 — 8 год. Після введення внутрішньовенно ефект настає через 5 — 15 хв, максимум дії — через 15 — 30 хв, тривалість 2 — 3 год. Знешкодження відбувається в печінці. Виводиться з організму головним чином нирками, близько 30 % з жовчю, 20 % виводиться в незміненому стані, близько 40 % — у вигляді метаболітів. У сечу препарат надходить завдяки фільтрації в клубочках і секреції у проксимальних каналцях. $T_{1/2}$ 0,5—1 год.

Фармакодинаміка. Кислота етакринова діє на рівні базальних мембран клітин каналцевого епітелію переважно у висхідній частині петлі нефроігу. Вона блокує активність ферментів, які беруть участь в утворенні

енергії окисного фосфорування і гліколізу. У зв'язку з цим енергетичне забезпечення відповідних насосів погіршується, особливо того, який забезпечує реабсорбцію Na^+ і Cl^- . Крім того, кислота етакринова, впливаючи на базальну мембрану клітин стінки каналців, перешкоджає подальшому перенесенню Na^+ . За рахунок зниження мембранної проникності для Na^+ потреба в енергії для реабсорбції Na^+ підвищується. Кислота етакринова зменшує чутливість нирок до вазопресину, не блокує карбоангідразу, за тривалого застосування може знижувати артеріальний тиск. Механізм антигіпертензивної дії такий, як у тіазидів. Препарат збільшує виведення з організму хлоридів, бромідів, йодидів тощо, а тому при отруєнні цими речовинами кислота етакринова діє позитивно.

Побічна дія. У випадках тривалого застосування у великих дозах можлива гіпокаліємія внаслідок посиленої екскреції K^+ , а також гіпохлоремічний алкалоз внаслідок збільшеної втрати хлоридів. Можливі диспепсичні явища, біль у ділянці стравоходу і товстої кишки, що зумовлено подразнювальною дією препарату. Після внутрішньовенного введення можливі скарги на біль за ходом вени, розвиток флебіту. У зв'язку з цим препарат доцільно розводити у 40 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводити у вену повільно.

Похідні кислоти антранілової. До цієї групи належать найактивніші з усіх застосовуваних сечогінних засобів — **фуросемід, буфенокс** та ін, котрі відносять разом з кислотою етакриною до петльових сечогінних засобів.

Фуросемід (лазикс, фурантрил, фрусемід та ін. — 4-хлор- (2-фурилметил)-5-сульфамойлантранілова кислота), як і деякі інші препарати цієї групи, містить у своїй молекулі сульфонамідну групу.

Фармакокінетика. Фуросемід абсорбується з травного каналу на 50 — 75 %. Після надходження у кров утворює сполуки з білками сироватки крові, однак у випадках уремії цей зв'язок значно зменшується. Після прийому всередину дія розпочинається через 30 — 60 хв, максимум дії — через 1 — 2 год, тривалість — 6 — 8 год. Після введення у вену дія розпочинається через 5 — 10 хв, максимальна — через 20 — 60 хв, триває 2 — 4 год. Швидка дія препарату дає можливість використовувати його для невідкладної терапії. $T_{1/2}$ — 30 — 60 хв. Метаболізм препарату здійснюється в печінці (гідроліз і кон'югація з глюкуронідом). Виділяється нирками шляхом фільтрації в клубочках та секреції. При недостатності нирок $T_{1/2}$ значно збільшується (8 — 15 год).

Фармакодинаміка. Дія фуросеміду на клітини ниркових каналців різнобічна. Він знижує активність гексокінази, малеат- і сукцинатдегідрогенази, а також Na^+ - K^+ -АТФази, внаслідок чого енергетичне забезпечення натрієвого насоса стає недостатнім. Крім того, фуросемід роз'єднує процеси утворення енергії та її надходження до насосів. Підвищується зворотна проникність базальної мембрани клітин каналців для Na^+ . У зв'язку з цим пасивний потік Na^+ з позаклітинного простору всередину клітин каналців збільшується, що призводить до підвищення пулу Na^+ в них і зменшує надходження його за просвіту каналців. До того ж перенесення Na^+ через базальну мембрану в інтерстицій різко зменшується. За таких умов на реабсорбцію Na^+ потрібно більше енергії. У фармакодинаміці фуросеміду суттєве значення має його вплив на рівень простагландинів та кінінів, що зумовлює судинорозширювальну дію, поліпшення гемодинаміки нирок, прискорює і посилює натрійуретичний ефект препарату.

У зв'язку з потужною натрійуретичною дією фуросемід часто призначають для дегідратаційної терапії у випадках набряку мозку і легень. Подібно до тіазидів, фуросемід знижує артеріальний тиск, у зв'язку з чим його призначають хворим на гіпертензивну хворобу в поєднанні з антигіпертензивними засобами.

Побічна дія. У випадках призначення великих доз фуросеміду може різко зменшуватись об'єм крові та позаклітинної рідини, що є досить небезпечним. За тривалого застосування препарату може виникнути гіпокаліємія, гіпохлоремія, метаболічний алкалоз. Внаслідок зменшення секреції сечової кислоти може загострюватись подагра. Після введення у вену великих доз може спостерігатися ототоксичний ефект. Особливо часто це ускладнення виникає у хворих з недостатністю нирок, а також у випадках одночасного застосування антибіотиків з ототоксичною дією (аміноглікозиди, цефалоспорини).

Буфенокс (буметанід — 3-бутиламіно-4-фенокси-5-сульфамойлбензойна кислота) за хімічною будовою і дією близький до фуросеміду. $\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$

Фармакокінетика. Буфенокс швидко і майже повністю абсорбується з кишківника. Після прийому всередину дія розпочинається через 20 — 40 хв, максимум дії — через 1 — 1,5 год, тривалість — 4 — 6 год. Після введення у вену препарат починає діяти через 2 — 5 хв, максимальна дія — через 10 — 20 хв, тривалість дії — 1 — 3 год. В організмі практично не метаболізується і в незміненому вигляді виводиться з сечею.

Фармакодинаміка. Буфенокс за дією нагадує фуросемід. Головною відмінністю препарату є його швидша, сильніша і коротша дія. За даними різних авторів, буфенокс у 20-50 разів активніший, ніж фуросемід. Меншою мірою, ніж фуросемід, збільшує ниркову екскрецію K^+ , оскільки менше блокує карбоангідразу.

Побічна дія: подібна до фуросеміду у випадках тривалого застосування, крім того, може з'явитися біль у м'язах.

Клопамід (бринальдикс) за будовою і фармакологічними властивостями близький до фуросеміду. Застосовують усередину. Дія розпочинається через 1 — 3 год, триває 8 — 20 год. Входить до складу таблеток «Бринердин», «Кристепін».

4.1.2. Осмотичні сечогінні засоби.

До осмотичних сечогінних засобів відносять шестиатомний спирт **маніт (манітол)** і **сечовину (карбамід)**.

Фармакокінетика. Гіпертонічні розчини маніту, сечовини вводять у вену (повільно струминно). Діуретичний ефект настає майже відразу (через 10 — 15 хв). Тривалість дії — 4 — 6 год.

Фармакодинаміка. Фільтруючись у клубочках, осмотичні діуретики надходять до проксимальних каналців. У цьому відділі нефрону за звичайних умов близько 80 % профільтрованого натрію реабсорбується разом з

еквівалентною кількістю води. У зв'язку з наявністю у фільтраті осмотичних діуретиків, реабсорбція води з натрієм порушується, оскільки воду утримують осмотично активні речовини. Реабсорбований тут натрій надходить у кров і викликає гіпернатріємію з підвищенням осмолярності сироватки крові. Осмотичний тиск сироватки крові збільшується також за рахунок наявності в крові осмотичного діуретика. Усе це сприяє переходу рідини з інтерстицію та клітин у кров і збільшенню її об'єму. Починається подразнення об'ємних рецепторів (волюморорецепторів), що стимулює надходження у кров натрійуретичного гормону, який збільшує натрій-урез. Однак екскреція натрію при застосуванні осмотичних діуретиків збільшується меншою мірою, ніж екскреція води, що зумовлює виділення сечі, гіпотонічної відносно сироватки крові.

Враховуючи, що при набряках насамперед потрібно посилити виведення Na^+ , а осмотичні діуретики є слабкими салуретиками, останнім часом їх як сечогінні засоби застосовують рідко. Використовують головним чином для дегідратації при набряку мозку, легень, підвищенні внутрішньочерепного тиску, глаукомі, для форсування діурезу. Іноді осмотичні сечогінні засоби застосовують для профілактики гострої недостатності нирок: збільшуючи об'єм крові, вони зменшують онкотичний тиск сироватки крові і деякою мірою збільшують клубочкову фільтрацію, пригнічують реабсорбцію. Усе це сприяє збільшенню діурезу. Препарати діють на всьому протязі каналців. Як сечогінний засіб головним чином застосовують маніт. Маніт на відміну від сечовини не проникає крізь клітинні мембрани, гематоенцефалічний бар'єр, не збільшує вмісту залишкового азоту в крові.

Побічна дія. Осмотичні діуретики можуть викликати порушення водносолевого обміну, гіпонатріємію, гіперазотемію, особливо у хворих з недостатністю нирок, печінки, кровообігу. У зв'язку з тим що сечовина частково реабсорбується (50 %) і здатна проникати всередину клітин, при набряку мозку вона може викликати повторну гідратацію клітин. За умов недостатності серця збільшення об'єму циркулюючої крові осмодіуретиками утруднює роботу серця і погіршує стан хворого.

4.1.3. Засоби, що підвищують кровообіг нирок.

До цієї групи засобів належать *похідні пурину* — **диметилксантини** (**теобромін, теофілін, еуфілін** та ін.).

Підвищення діурезу, яке виникає під впливом диметилксантинів, зумовлене під вищенням кровообігу нирок. За рахунок розширення судин нирок і зменшення їх опору дещо підвищується клубочкова фільтрація. Однак основною причиною збільшення діурезу є посилення ниркового кровотоку головним чином у мозковій речовині нирок. Вважають, що певну роль у пригніченні процесів реабсорбції солей і води має здатність диметилксантинів впливати на пуринові (аденозинові) рецептори, пригнічувати активність фосфодіестерази, яка інактивує всередині клітин циклічний 3, 5-АМФ, що викликає активізацію функцій клітин.

Теофілін підвищує вміст простагландину Е у клітинах мозкової речовини нирок, що сприяє підвищенню діурезу. Посередником у цьому процесі, можливо, є цАМФ. Є думка, що диметилксантини пригнічують реабсорбцію натрію за рахунок їх впливу на адренергічні структури нирки, стан регуляторів водно-солевого гомеостазу.

Диметилксантини є слабкими діуретиками, тому їх застосовують тільки при хронічних захворюваннях у похилому віці та при незначних набряках. У зв'язку з наявністю подразнювальної дії теофіліну можливі диспепсичні явища. **Еуфілін** у високих дозах може знижувати артеріальний тиск, впливати на роботу серця, викликати зміни з боку травної системи.

4.1.4. Лікарські рослини.

Серед відомих лікарських рослин приблизно у 70 — 80 % виявлено здатність посилювати виділення сечі. Однак за традицією використовується сечогінна дія лише деяких рослин. Незважаючи на те що ця дія значно слабша порівняно з багатьма сучасними діуретиками, лікарські рослини мають свої переваги, зокрема незначна їх токсичність дає змогу застосовувати рослинні препарати тривалий час без побічної дії.

Листя мучниці (fol. Uvae ursi) — містять флавоноїди, а також глікозид арбутин (близько 6 %). Флавоноїди підвищують діурез. В організмі арбутин розкладається з утворенням гідрохінону, якому властива протибактеріальна дія. Використовують, як правило, відвари з розрахунку 0,5 — 1 г листя на один прийом. Призначають 3 — 5 разів на день при запальних захворюваннях сечового міхура та сечових шляхів. Відвар не слід вживати при захворюваннях нирок: гідрохінон подразнює їхню паренхіму.

Трава хвоща польового (Herba Equiseti) — містить велику кількість розчинної у воді силікатної кислоти, флавоноїди, алкалоїди та інші речовини. Відвару із трави хвоща польового властива сечогінна, дезінфікуюча і протизапальна дія. Призначають, як правило, у вигляді відвару з розрахунку 1—2 г трави на прийом. Приймають 3 — 4 рази на день. Як і листя мучниці, траву хвоща польового не слід вживати при захворюваннях нирок: викликає подразнення паренхіми.

Листя ортосифона (нирковий чай -Fol. Orthosiphonis) - містять глікозиди, сапоніни, алкалоїди та ін. Росте головним чином у Південно-Східній Азії, Індії, Індонезії. Вирощують у Криму, на Кавказі. Має слабку сечогінну і протизапальну дію. Широко застосовують при захворюваннях нирок і сечових шляхів. Використовують у вигляді настою з розрахунку 1 — 2 г трави на прийом. Приймають за 30 хв до їди 2 — 3 рази на день. Побічна дія не виявлена.

Листя брусниці (fol. Vitisidaea) -містить флавоноїди, глікозиди, у тому числі арбутин, органічні кислоти та ін. Найчастіше застосовують у вигляді відвару з розрахунку 1—2 г листків на прийом. Приймають 3 — 4 рази на день. Для листків брусниці характерна слабка сечогінна, антисептична і протизапальна дія. Не рекомендують застосовувати при запальних захворюваннях нирок: викликає подразнення паренхіми.

Крім цих рослин сечогінна дія виявлена у **горицвіту весняного, квіток волошки синьої, ягід ялівцю**

звичайного, бруньок і молодих листків берези бородавчастої та ін.

4.1.5. Принципи комбінованого застосування сечогінних засобів.

Сечогінні засоби іноді застосовують комбіновано при хронічній недостатності серця, гострій і хронічній недостатності нирок та при деяких інших захворюваннях з порушеннями водно-сольового обміну. Найчастіше комбінують засоби з різним механізмом дії для активнішого виведення солей і води з організму.

Поєднане застосування препаратів, крім того, спрямоване на зменшення їх негативної побічної дії. Для збільшення салуретичної і діуретичної дії осмотичні сечогінні комбінують з речовинами, які діють на рівні клітин ниркових каналців. Здебільшого в таких випадках застосовують маїт з кислотою етакриновою або фуросемідом. Таку комбінацію призначають у випадках проведення форсованого діурезу при отруєннях або за потреби швидкої дегідратації, наприклад при набряку мозку.

Часто комбінують активні діуретики, які діють на рівні базальної мембрани, з **тріамтереном** або **спіронолактоном** -препаратами, які діють на рівні апікальної мембрани. При цьому зменшується можливість виникнення гіпокаліємії. Застосування **тріамтерену**, **амілориду** з похідними бензодіазепіну запобігає порушенню кислотно-лужної рівноваги, а також гіперурикемічній дії (таблетки «**Тріампур**», «**Модуретик**» та ін.).

Деякі сечогінні засоби здатні підсилювати дію препаратів інших груп. Так, сильні діуретики (**тіазиди**, **кислота етакринова**, **фуросемід**) посилюють дію гіпотензивних засобів (наприклад, алкалоїдів раувольфії) — таблетки «**Адельфан-езидрекс**», «**Неокристепін**», «**Бринердин**», «**Кристепін**» та ін. Тріамтерен і спіронолактон завдяки калійзберігаючій дії можна застосовувати разом з серцевими глікозидами.

Сечогінні засоби потєціюють ефект багатьох протипухлинних засобів, збільшуючи чутливість клітин пухлини до цитостатиків. Слід пам'ятати, що активні салуретики (**фуросемід**, **буфенокс**, **кислота етакринова**) значно збільшують ототоксичну дію антибіотиків.

4.2. Урикозуричні засоби.

Порушення обміну пуринів або виведення нирками солей сечової кислоти — уратів — призводить до різкого підвищення їх концентрації в крові. Кристали уратів відкладаються в суглобах, сухожилках, зв'язках, що викликає запалення і больовий синдром. Захворювання, зумовлене порушенням обміну сечової кислоти і відкладанням уратів, називають **подагрою** (грец. podagra — пастка). У сечових шляхах урати в кислому середовищі кристалізуються, що часто призводить до утворення конкрементів (камінців) і розвитку нирковокам'яної хвороби. У таких випадках застосовують урикозуричні засоби, а також речовини, які пригнічують синтез сечової кислоти.

Урикозуричні засоби стимулюють виведення сечової кислоти нирками. Внаслідок цього зменшується її вміст у крові й тканинах. Вони пригнічують зворотне всмоктування сечової кислоти в ниркових каналцях. При цьому суттєвих змін в екскреції H^+ , Na^+ , K^+ , та Cl^- не відбувається. За тривалого застосування урикозуричних засобів можна ліквідувати або значно зменшити гіперурикемію, досягти припинення нападів подагри і розсмоктування відкладень сечової кислоти. До урикозуричних засобів належать **алопуринол**, **етамід**, **уродан** та ін.

До лікарських засобів, що використовують при подагрі, входять препарати, які знижують рівень сечової кислоти в організмі, а також симптоматичні знеболювальні засоби (ненаркотичні анальгетики — **бутадіон**, **індометацин** та ін.)

Класифікація. За механізмом дії лікарські засоби, які знижують рівень сечової кислоти в організмі, поділяють на:

1. Засоби, які пригнічують утворення сечової кислоти, — урикодепресивні(**алопуринол**).
2. Засоби, які прискорюють виведення уратів з організму:
 - а) пригнічують реабсорбцію сечової кислоти в ниркових каналцях (**етамід**);
 - б) покращують розчинність уратів (**уродан**);
 - в) сприяють розпушуванню сечових камінців і виведенню їх з організму (**фітолізін**, **уролесан**).

Алопуринол (мілуриг) як інгібітор ксантиноксидази затримує окиснення гіпоксантину і ксантину, що пригнічує утворення сечової кислоти і зменшує її концентрацію в сироватці крові та сечі. Крім того, препарат пригнічує синтез пуринів. Алопуринол призначають хворим на подагру та інші захворювання, які супроводжуються гіперурикемією. Препарат ефективний навіть у тих випадках, коли лікування урикозуричними засобами малоефективне, а також за наявності сечокислих конкрементів та недостатності нирок. У більшості хворих під впливом алопуринолу стають рідшими подагричні кризи, зменшуються подагричні вузли, зникають запальні та інші прояви захворювання.

Препарат малотоксичний, його добре переносять хворі навіть у випадках тривалого застосування. На початку лікування можливе загострення подагри, що, однак, не є приводом для припинення подальшого застосування алопуринолу.

Етамід пригнічує реабсорбцію сечової кислоти в ниркових каналцях. Сприяє виведенню її з сечею. Негативні явища викликає рідко, проте може затримувати виділення нирками пеніциліну та інших речовин. Призначають хворим на хронічну подагру, нирковокам'яну хворобу з кристалізацією уратів та інші захворювання, які супроводжуються гіперурикемією.

До урикозуричних засобів належать також **бензобромарон (нормурат, хіпурик)**, **аломарон (комбінований препарат алопуринолу та бензобромарону)**, **сульфінпіразон (антуран)** та ін.

Уродан — легкорозчинний у воді гранули з виділенням вуглекислого газу. Комбінований препарат, до складу

якого входять **піперазину фосфат, гексаметилентетрамін, солі натрію та літію**. Сприяє виведенню сечової кислоти завдяки підвищенню її розчинності (солі піперазину і літію утворюють з сечовою кислотою легкорозчинні комплекси). Певне значення мають зрушення кислотно-основної рівноваги. Уродан призначають хворим на сечокам'яну хворобу, хронічний поліартрит та ін.

При подагрі та сечокам'яній хворобі застосовують також лікарські засоби, дія яких зумовлена зміщенням рН сечі в бік лужної реакції (головним чином під впливом цитратних йонів), що гальмує утворення і сприяє розчиненню камінців — **маргуліт, ураліт, блемарен, солуран** та ін.

Завдяки спазмолітичній дії сприяють виведенню камінців із сечоводу і мають протизапальні властивості препарати лікарських рослин — **екстракт марени красильної, оліметин, леспенефрил, авісан, уролесан, трава споришу, фітолізин** та ін.

Сечогінні засоби.

Назва Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Гідрохлортіазид Таблетки по 0,025 і 0,1 г.

Hydrochlorthiazidum Усередину по 0,025 — 0,05 г на день

Циклометіазид Таблетки по 0,0005 г.

Cyclomethiazidum Усередину по 1—3 табл. 1—2 рази на день

Оксодолін Таблетки по 0,05 г.

Oxodolinum Усередину по 0,025 — 0,1 г раз на 2 — 3 дні

Фуросемід Таблетки по 0,04 г; в ампулах по 2 мл 2 % розчину.

Furosemidum Усередину по 0,04 г раз на день зранку; внутрішньовенно і внутрішньо-м'язово по 0,02 — 0,06 г 1 — 2 рази на добу

Буфенокс Таблетки по 0,001 г; в ампулах по 2 мл 0,025 % розчину.

Buphenoxum Усередину по 1—2 табл. раз на 2 дні; внутрішньовенно повільно (2 — 3 хв) і внутрішньо-м'язово по 0,0005 — 0,0015 г

Клопам ід Таблетки по 0,02 г.

Cloramidum Усередину по 2 — 3 табл. 1 — 2 рази на день

Кислота етакринова Таблетки по 0,05 г.

Acidum etacrynicum Усередину по 0,05 — 0,2 г на добу

Діакарб Таблетки по 0,25 г.

Diacarbium Усередину по 0,125 — 0,25 г 1—3 рази на день

Тріамтерен Капсули по 0,05 г.

Triamterenum Усередину по 1—4 капсули 2 рази на день

Тріампур композитум Таблетки, що вміщують тріамтерен — 0,025 г і дихлотіазид — 0,0125 г.

Triampur compositum Усередину по 1 — 2 табл. 2 рази на день

Спіронолактон Таблетки по 0,025 г.

Spironolactonum Усередину по 0,075 — 0,3 г на добу. По досягненні ефекту дозу знижують до 0,075— 0,025 г на добу

Сечовина У сухому вигляді по 30, 45, 60 і 90 г у комплекті з розчинником — 10 %

Urea pura глюкози. Внутрішньовенно у вигляді 30 % розчину на 10 % розчині глюкози з розрахунку 0,5 — 1,5 г/кг

Маніт Ліофілізована маса по 30 г у флаконах на 500 мл; 15 % розчин у фла-

Mannitum конах по 200, 400 і 500 мл. Внутрішньовенно 15 % розчин або 10 %, 15%, 20 % розчини ex tempore.

Розчиняють у воді для ін'єкцій або в 5 % розчині глюкози. Лікувальна доза 1 — 1,5 г/кг

Трава хвоща польового Усередину відвар (1 : 20) по половині чи третині склянки 2 — 3 рази на день

Herbae Equiseti

Листя мучниці Настій (1: 20) усередину по половині чи третині склянки 3 — 4 рази на день

Folium Uvae ursi

Бруньки берези Настойка (1:5) на 90 % спирті.

Gemmae Betulae Усередину по чайній ложці на прийом

Листя ортосифона Настій (20,0 : 200,0) по столовій ложці 3 — 4 рази на день.

Folium Orthosiphoni Настій 3,5 : 200,0 по півсклянки 2 — 3 рази на день

Алопуринол Таблетки по 0,1 г.

Alloripurinolum Усередину по 0,1 г після їди

Етамід Таблетки по 0,35 г.

Aethamidum Усередину по 0,35 — 0,7 г

Уродан Гранули по 100 г у флаконі.

Urodanum Усередину по чайній ложці 3 — 4 рази на день

Уролесан У флаконах по 15 мл.

Urolesanum Усередину по 8—10 крапель до їди

Трава споришу Настій (100,0-150,0:200,0).

Herba Polygoni avicularis Усередину по 2 ст. ложки

Екстракт марени красильної Таблетки по 0,25 г.

Extractum rubiae tinctorum Усередину по 0,5 — 0,75 г, розчинивши таблетки у половині склянки теплої води

До засобів цієї групи належать лікарські речовини рослинного, тваринного і синтетичного походження, що мають здатність змінювати тонус і скоротливу активність матки. Ці засоби поділяють на ті, що стимулюють скоротливу здатність міометрія, й ті, що знижують його тонус і пригнічують скорочення.

Скоротлива функція матки забезпечується тонкими нервово-гуморальними механізмами регуляції. Тонотропний ефект реалізується завдяки парасимпатичним впливам за участю м-холінорецепторів. Симпатичні впливи активізують тонотропний ефект, тобто підвищення тонусу і готовність до скоротливої реакції. Збудження симпатичної іннервації здійснюється шляхом активації α -адренорецепторів, у той час як β -адренорецептори викликають гальмівний ефект. Скорочення матки стимулює і серотонін.

Потужними чинниками стимуляції матки є гормональні засоби: гонадотропні гормони гіпофіза, естрогени, окситоцин, а також простагландини E, F_{2a}. До цієї групи належать також інші природні чинники: солі кальцію, глюкоза, вітаміни.

Активність матки знижується під час блокади α -адренорецепторів і м-холінорецепторів, при збудженні β -адренорецепторів, під впливом гестагенів, деяких електролітів і вітамінів.

Перша або друга група регулюючих чинників переважає залежно від терміну вагітності, фази менструального циклу, функціонального стану матки. Порушення природної регуляції потребує застосування лікарських речовин, більша частина котрих належить до природних метаболітів. Введення цих речовин компенсує їх дефіцит у жінки.

Класифікація засобів, що стимулюють скорочення міометрія, пов'язана з характером скорочення матки, яке вони викликають, і показанням до призначення.

Важливе значення має період пологової діяльності:

I — період розкриття і розслаблення шийки матки;

II — період вигнання — народження дитини, завдяки ритмічним скороченням матки, а також координованим узгодженим скороченням черевної стінки й тазового дна (перейми, потути).

III — вигнання плаценти.

Кожна фаза у випадках патологічних зрушень потребує призначення спеціальних лікарських засобів.

Засоби, що стимулюють скоротливу здатність матки, можна розділити на дві групи як за характером дії на матку, так і за використанням їх у медичній практиці.

Засоби, що впливають на міометрій

I. Засоби, що стимулюють скоротливу здатність матки.

1. Засоби, що стимулюють пологову діяльність (викликають ритмічні скорочення матки): простагландин F_{2a}, простагландин E, окситоцин (2-5 ОД), естрон, вітаміни, прозерин, солі кальцію.

2. Засоби для зупинки маткової кровотечі (викликають тетанічне скорочення матки): котарніну хлорид, ергометрину малеат, ерготаміну гідротартрат, ерготал.

II. Засоби, що знижують тонус матки і пригнічують її скорочення: холіноблокатори (атропіну сульфат); β -адреноміметики (ізадрин, салбутамол, партусистен); засоби для наркозу (діазоту оксид, ефір для наркозу); транквілізатори (сибазон); гормональні речовини — гестагени (прогестерон); вітаміни (токоферолу ацетат); магнію сульфат.

5.1. Засоби, що стимулюють скоротливу здатність матки.

Це група засобів різного походження, які викликають і стимулюють ритмічні скорочення матки. Засоби цієї групи використовують для збудження пологів (**простагландини, окситоцин**) і для активізації скорочень матки у випадках слабкої пологової діяльності.

Провідне місце в механізмі скоротливої функції матки належить **простагландинам** (ПГ). Це похідні ненасичених жирних кислот, що мають ланцюжок із 20 атомів вуглецю і циклопентановий радикал. Вони містяться в яєчниках, міометрії, менструальній крові. У кінці вагітності рівень ПГ різко підвищується. Синтез ПГ із фосфоліпідів контролюється статевими гормонами. ПГ полегшують адренергічну передачу і збільшують рівень ацетилхоліну в крові.

Фармакодинаміка. ПГ-F_{2a} (**ензопрост, динопрост**) пригнічує функцію жовтого тіла і блокує синтез прогестерону, підвищуючи цим рівень естрогенів у співвідношенні естрогени / прогестерон. Відбувається сенсibilізація міометрія до окситоцину, підвищується активність окситоцинових рецепторів. Таким чином, ПГ, синтез яких залежить від естрогенів, підсилюють їх ефект і сприяють утворенню пологової домінанти.

пг-F_{2a} викликає стимуляцію як поздовжнього (підвищення тонусу), так і колового (зростання частоти скорочень) м'язових шарів стінки матки. Перше скорочення виникає, коли настає межа еластичності м'язових волокон та їх здатності до розтягування. Поряд із скороченням тіла матки пг-F_{2a} сприяє розслабленню м'язів шийки матки, забезпечуючи їх координовану діяльність і народження дитини.

Простагландини групи E (ПГ-E_x і ПГ-E₂) викликають двофазну реакцію міометрія: у невеликій дозі — стимулюють, у надмірній — гальмують скорочення. У разі поєднаного призначення переважає стимулюючий ефект.

Показання: збудження і стимуляція пологів, переривання вагітності (в більших дозах).

Побічна дія простагландинів виявляється диспепсичними явищами (нудота, блювання, пронос), підвищенням проникності стінки судин. пг-F_{2a} сприяє підвищенню спазму бронхів, особливо у хворих на бронхіальну астму, викликає тахікардію, звужує судини легень. Підвищена доза його може викликати артеріальну гіпертензію. ПГ-E₂ (**динопрост, простий E2**) розширює бронхи і судини легень, знижує

артеріальний тиск.

Активним засобом збудження і стимуляції пологів є **окситоцин**.

Фармакодинаміка. Механізм його дії полягає у взаємодії з рецепторами плазматичної мембрани клітин міометрія, стимуляції аденілатциклазної системи, підвищенні внутрішньоклітинного вмісту Na^+ , Ca^{2+} , виникненню і поширенню потенціалу дії. Окситоцин у помірній дозі (3-5 ОД) викликає ритмічні скорочення матки, що сприяє вигнанню плода. Проте підвищення дози до 10 ОД викликає не тільки почастішання і підвищення інтенсивності переймів, а й небажаний ефект підвищення внутрішньоматкового тиску, що може призвести до порушення плацентарного кровообігу.

Окситоцин треба вводити дуже повільно крапельно, пильно наглядаючи за станом жінки. Застосовується також таблетована форма окситоцину — **дезамінокситоцин** для защичного введення (150 ОД) або за внутрішній матковий зів (12,5 ОД).

Естрон (фолікулін) та **естрадіолу динпропіонат** призначають під час пологів для підвищення активності окситоцину (гальмування окситоцинази й сенсibiliзації окситоцинових рецепторів).

Для поліпшення енергетики скорочень міометрія вводять внутрішньовенно **глюкозу** (40 % розчин) і стимулятор скорочень — **кальцію хлорид** (10 % розчин), що викликає інактивацію гальмівного білка — тропоніну, а також сприяє взаємодії окситоцину з його рецепторами під час скорочення матки.

Стимуляція пологової діяльності реалізується також за допомогою медіаторно активних засобів **прозерину**, що активізує накопичення ацетилхоліну, окситоциновий фактор, та анаприліну, β -адреноблокатора, який сприяє перевазі α -адренорецепторів.

Стимулювати ритмічні скорочення матки можна призначенням **серотоніну** (20-30 мг внутрішньовенно крапельно). Серотонін підвищує інтенсивність дихання мітохондрій міометрія, взаємодіє з аденозинтрифосфорною кислотою, актоміозином, кальцієм. Він полегшує проникність клітинних мембран для Ca^{2+} , який сприяє електричній та механічній активності міометрія.

Деякий стимулюючий ефект викликається гангліоблокуючими засобами: **пахікарпіну гідройодидом** (алкалоїд **софори товстоплідної**) та **ізоверином** (синтетична сполука). Механізм їх дії як засобів, що впливають на міометрій, полягає в безпосередньому впливі на його збудливість, одночасно вони викликають блокаду н-холінерецепторів автономних вузлів і зниження артеріального тиску.

Допоміжну роль у стимуляції пологової діяльності відіграють такі речовини, як **хініну гідрохлорид** та **рицинова олія**.

Хінін блокує окситоциназу, підсилюючи ефект окситоцину. Однак цей алкалоїд (протималарійний засіб) негативно впливає на серцеву діяльність плода, що обмежує його застосування. **Рицинова олія** — послаблювальний засіб, викликає активацію холінергічної системи, зростання концентрації ацетилхоліну, що зумовлює стимуляцію тономоторної функції матки.

Допоміжний ефект викликають вітамінні препарати. **Аскорбінова кислота** підвищує дію естрогенів (сприяє утворенню естрадіолу), **тіаміну бромід** — ацетилхоліну (усуває гальмування холінацетилази і знижує активність холінестерази).

У сучасній медичній практиці використовують комплексний підхід до стимуляції пологової діяльності.

Поширені різноманітні схеми введення у певній послідовності препаратів з різними механізмами дії. Треба мати на увазі, що чинники хронофармакологічного характеру, дія яких ґрунтується на особливості біоритмів пологової діяльності (акрофаза метаболічних змін в організмі жінки), можуть значно підвищувати лікарський ефект.

5.2. Засоби для припинення маткової кровотечі.

Це група лікарських речовин рослинного, тваринного і синтетичного походження, які викликають тонічні, спастичні скорочення матки.

Судини матки розташовані між волокнами міометрія, тому в разі тривалого скорочення його вони перетискаються і кровотеча зупиняється.

Найефективнішими засобами цієї групи є **алкалоїди маткових ріжків**. Це склеротичний гриб *Claviceps purpurea*, що паразитує на житі. Він містить алкалоїди, похідні лізергінової кислоти.

Алкалоїди поділяють на 3 основні групи: ерготаміну (ерготамін, ергозин); ерготоксину (ергокрисин, ергокорнін, ергокриптин); ергометрину (ергометрин, ергометринін). Алкалоїди маткових ріжків безпосередньо діють на міометрій, викликаючи його скорочення. Найефективнішим є **ергометрин** (у вигляді ергометрину малеату — Р-пропаноламід у лізергінової кислоти малеат), який діє швидше й інтенсивніше, ніж інші алкалоїди.

Позитивною рисою ергометрину є також те, що він не має α -адреноблокуючої дії, властивої іншим двом групам. Тривале застосування препаратів маткових ріжків, особливо ерготаміну та ерготоксину, призводить до спазму судин і ушкодження ендотелію. Розвивається хронічне отруєння — **ерготизм**, який виявляється у двох формах: гангренозній і судомній. Така інтоксикація може настати внаслідок вживання страви, що виготовлена з борошна, яке містить гриб *Claviceps purpurea*. Похідні лізергінової кислоти частково виділяються з організму жінки разом з грудним молоком. Тому тривале їх застосування може негативно відбитись на здоров'ї дитини, яку годує жінка. Саме через це ергометрин та інші препарати маткових ріжків для прискорення інволюції матки треба призначати обережно.

Показання: кровотеча після пологів, маткова кровотеча, не пов'язана з пологами (метрорагія, кровотеча після абортів), потреба прискорення інволюції матки (нетривалої).

Протипоказання. Ні в якому разі не можна застосовувати препарати маткових ріжків для стимуляції

пологової діяльності. Дві смертельні небезпеки можливі у такому разі. По-перше, це асфіксія плода у зв'язку з порушенням плацентарного кровообігу, по-друге — розрив матки: препарати маткових ріжків підвищують тонус шийки і дна матки, залишаючи розслабленим якийсь сегмент, де й може виникнути розрив.

Гостре отруєння матковими ріжками та алкалоїдами, що отримують з них, проявляється психомоторним збудженням, психічними розладами, судомами, нудотою, блюванням, проносом, тахікардією.

Допомога. Призначають протиблювальні засоби, м-холіноблокатори, антикоагулянти, судинорозширювальні засоби. Допоміжним засобом для зупинки маткової кровотечі є окситоцин у підвищеній дозі — близько 10 ОД, що призводить до тривалого скорочення матки, і це може сприяти утворенню тромбу.

Допоміжну роль при кровотечах в післяпологовому періоді відіграє також **котарніну хлорид**. Його можна застосовувати і для прискорення інволюції матки.

Помірний вплив на підвищення тону матки мають рослинні екстракти — **малі маткові засоби**. Це **трава чистецю, листя барбарису, грицики звичайні**, що містять вітаміни, в тому числі кислоту аскорбінову і філохінон, органічні кислоти, сапоніни, глікозиди, велику кількість мікроелементів.

Підвищення тону міометрія при їх введенні поєднується із стимулюючим впливом на гемокоагуляцію, що призводить до припинення незначної маткової кровотечі.

5.3. Засоби, що знижують тонус і скоротливу здатність матки.

Засоби цієї групи призначають для припинення надмірної пологової активності, а також у разі потреби оперативного втручання.

Дія цих засобів спрямована на ослаблення пологової домінанти, зниження активності м-холінорецепторів, підвищення функції гальмівних (3-адренорецепторів, активацію процесів гіперполяризації клітинних мембран.

Токоферол, як і прогестерон, застосовують для профілактики передчасних пологів.

Деякі засоби цієї групи {атропін, екстракт беладонни звичайної, но-шпа) призначають для прискорення І періоду пологів, розслаблення шийки матки у випадку її спазму. У разі ригідності шийки матки вводять лідазу — ферментний препарат, що містить гіалуронідазу, яка викликає руйнування проміжної речовини — гіалуронової кислоти, що сприяє розширенню шийки матки і утворенню пологового каналу.

Для розслаблення міометрія і уникнення передчасних пологів після 16 тижнів вагітності застосовують (32-адреноміметик фенатерол (партусистен). Препарат призначають усередину і внутрішньовенно.

Засоби, що впливають на біометрій.

Назва Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування

Ергометрину малеат Ergometrini maleas Таблетки по 0,0002 г; в ампулах по 1 мл, 0,5 мл 0,02 % розчину. Усередину по 1 табл. 3 рази на день; внутрішньом'язово і внутрішньовенно по 1 мл 0,02 % розчину

Окситоцин Oxytocinum В ампулах по 1 мл (5 ОД). Внутрішньовенно крапельно, у 5 % розчині глюкози (500 мл); в шийку матки по 0,5-2 мл

Динопрост Dinoprostum В ампулах по 1 і 5 мг. Внутрішньовенно, екстраамніально, інтраамніально, інтравагінально. Для внутрішньовенного введення 5 мг розводять у 500 мл 5 % розчину глюкози, вводять крапельно не більше 40 крап, за 1 хв

Фенотерол Fenoterolum Таблетки по 5 мг; в ампулах по 10 мл (50 мкг). Усередину по 1 табл. кожні 3-6 год до 8 табл. на добу; внутрішньовенно крапельно — 50 мкг/хв

Трава грициків Herba Bursae pastoris Настій (1 : 20); екстракт (1 : 1). Усередину по 20-30 крап. 2-3 рази на день

Листя барбарису Folii Berberis Спиртова настойка (1 : 5). Усередину по 30-40 крап. 2-3 рази на день

Трава чистецю Herba Stachydis betonicaeflorae fluidum Екстракт (1 : 1) на 40 % спирті. Усередину по 20-30 крап. 3-4 рази на день.

6.1. Засоби, що впливають на апетит.

Захворювання людини часто супроводжуються зниженням апетиту і розладами травлення. **Апетит** — це емоційне відчуття, пов'язане з прагненням людини до вживання певної їжі. На відміну від відчуття голоду — потреби організму в їжі, звичайно суб'єктивно неприємного явища, апетит ґрунтується на потребі, пов'язаній з уявленнями про вживання їжі, що має бути, і є приємним відчуттям. Апетит посилюється уявленнями про вигляд, запах, смак їжі, про обстановку, де проходить її вживання, тощо.

Виникнення апетиту зумовлене специфічним впливом «голодної» крові на центр голоду, збудженням лімбічних структур (прозорі перегородки, мигдалеподібного тіла, морського коника (hurrusamp), звивини пояса та ін.) і кори великого мозку. На кору поширюється висхідний активізуючий вплив ініціативних центрів гіпоталамуса. У перші хвилини вживання їжі апетит посилюється, особливо коли їжа відповідає бажанню. Це сприяє активізації функції органів травлення: підвищується виділення шлункового соку, посилюється рухова активність травного каналу («голодна» перистальтика) та ін.

Розлад апетиту виникає при захворюваннях органів травлення (виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, гепатит, цироз печінки та ін.), часто розвивається при невропсихічних захворюваннях (пухлини мозку, енцефаліт, істерія, психоз тощо), захворюваннях ендокринних залоз (цукровий діабет, гіперінсулінізм, тиротоксикоз, гіпотиреоз), системі крові (анемія, лейкоз), злоякісних новоутвореннях, інфекційних захворюваннях, вагітності. *Розрізняють три види розладу апетиту:* зниження до повної втрати (анорексія), підвищення, інколи досить різке (булімія), порушення апетиту, яке полягає у бажанні вживати неїстівні речовини — крейду, вапно, попіл, землю тощо.

Анорексія — повна втрата апетиту за об'єктивної потреби в харчуванні, зумовлена функціональними або органічними порушеннями діяльності центру апетиту на рівні гіпоталамуса або вищих аналізаторів у корі великого мозку. Дуже часто анорексія супроводжує інсульт, пухлини, травми і запалення головного мозку, а також органічні захворювання ендокринних залоз. Вона є важливим симптомом гіпофізарної кахексії, недостатності наднирників (хвороба Аддісона). Одночасно з втратою апетиту хворий скаржиться на слабкість, підвищену втомлюваність, апатію. З часом знижується маса тіла, тургор тканин, зникає підшкірний жировий шар, зменшується маса скелетних м'язів, з'являються ознаки вітамінної недостатності тощо.

Булімія — патологічно підвищене відчуття голоду, яке супроводжується деколи слабкістю і больовими відчуттями в надчеревній ділянці. Цей стан інколи поєднується із зниженням відчуття насичення, внаслідок чого виникає потреба в надмірно великих кількостях їжі (поліфагія). Різко виражена постійна булімія і поліфагія спостерігаються переважно при органічних ушкодженнях головного мозку або психічних захворюваннях, менш виражена — при гіперінсулінізмі, у реконвалесцентів після тяжких виснажливих інфекцій та ін. Корекція порушень апетиту здійснюється за допомогою гіркот і анорексигенних засобів. Ці засоби звичайно поєднують з препаратами етіотропної і патогенетичної терапії, спрямованої на усунення причин порушення апетиту і тих механізмів, які лежать в їх основі.

Гіркоти (amara) — це засоби рослинного походження, які мають гіркий смак, застосовуються для підвищення апетиту і поліпшення травлення. Вони містять глікозиди, ефірні олії, алкалоїди тощо. Сировиною для виготовлення гіркот є **трава полину гіркового, трава золототисячника, листя бобівника трилистого (трилисника), трава деревію** та ін.

Фармакодинаміка. Механізм дії гіркот встановлений у лабораторії І. П. Павлова в дослідках на езофаготомованих собаках, які мали пряму фістулу шлунка, вивчено також їх дію на секрецію шлункових залоз.

Зрошення ротової порожнини таких тварин розчинами гіркот перед уявним харчуванням викликає активнішу секрецію шлункового соку порівняно з контрольними тваринами, яким гіркоти не застосовували. У разі введення цих речовин безпосередньо в шлунок через фістулу секреторний процес не стимулюється. Отже, дія гіркот на секрецію цих залоз здійснюється рефлекторно. Вони, подразнюючи смакові рецептори слизової оболонки порожнини рота і язика, рефлекторно підвищують збудливість центру голоду, що викликає посилення секреції шлункового соку, підвищення апетиту, поліпшення травлення. На думку І. П. Павлова, вживання гіркот створює контрастне відчуття неприємного їх смаку, з одного боку, і приємного відчуття їжі, з другого, що є умовою для виділення «психічного» шлункового соку внаслідок збудження апетиту.

Обов'язковою умовою для виявлення позитивної дії гіркот на апетит і травлення є приймання їх усередину з невеликою кількістю води за 20-30 хв до їди. Приймання їх у лікарських формах, які маскують гіркий смак, як і введення в шлунок за допомогою зонда або в пряму кишку, є неефективним. Гіркоти, прийняті всередину під час їди, гальмують секрецію і моторику шлунка.

Показання: гіпоацидний і хронічний атрофічний гастрит, анорексія неврогенного походження, перенесені оперативні втручання тощо.

Протипоказання: підвищена секреція, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, рефлюкс шлунково-стравохідний.

Як гіркоти часто використовують **препарати полину, золототисячника, бобівника трилистого та деревію.**

Полин гіркий (*Artemisia absinthium* L.) — багаторічна трав'яниста рослина 100-120 см заввишки. Лікарською сировиною є трава, яку заготовляють на початку цвітіння (червень-липень). Висушують її в затінку, під навісом або в сушарнях при температурі 40-50 °С.

З цієї рослини виділені гіркі глікозиди **абсинтин** і **анабсинтин**, флавоноїди, ефірна олія, фітонциди, алкалоїди, вітаміни (кислота аскорбінова та провітамін А), органічні кислоти, дубильні речовини.

Галенові препарати полину, як і всі інші гіркоти, рефлекторно стимулюють функцію залоз травного каналу, підсилюють виділення жовчі, поліпшують травлення.

Траву полину використовують для виготовлення екстракту, настойки та настою.

Екстракт полину густий — це густа маса темно-бурого кольору з ароматичним запахом полину та гірким смаком. Його призначають по 10-20 крапель за 30-40 хв до приймання їжі. Настойка полину виготовляється на 70 % спирті у співвідношенні 1 : 5. Це прозора бурувато-зеленого кольору дуже гірка на смак рідина. Приймають її по 15-20 крапель 3 рази на день за 15-20 хв до їди.

Золототисячник звичайний (малий) (*Centaureum erythraea* Rain.) — дворічна або однорічна трав'яниста рослина 10-40 см заввишки.

Трава золототисячника містить гіркі глікозиди, алкалоїд генціанін, кислоту аскорбінову, ефірну олію, слизи тощо.

Препарати золототисячника (настойка, настій) збуджують апетит, стимулюють секрецію травних залоз, підвищують перистальтику травного каналу.

Трава золототисячника входить до складу апетитних і шлункових зборів.

Бобівник трилистий (трилисник) (*Menyanthes trifoliata* L.) — багаторічна трав'яниста рослина. Лікарська сировина — листя, в яких містяться глікозиди меніатин та меліатин, кілька флавонових глікозидів (рутин та ін.), дубильні речовини, холін, олія тощо.

Препарати бобівника трилистого крім стимулюючого впливу на секрецію та моторику органів травлення підвищують виділення жовчі, мають протизапальну та проносну дію.

Траву бобівника трилистого використовують для виготовлення пастою.

Деревій звичайний (*Achillea millefolium* L.) — містить алкалоїди, філохінон, полісахариди, дубильні речовини, ефірні олії, органічні кислоти, спирти тощо. Має кровоспинні, антигіпертензивні властивості, збуджує апетит, секрецію слинних та шлункових залоз, виділення жовчі, зменшує метеоризм. Крім того, препарати деревію усувають спазми шлунка, кишок, жовчних проток. **Офіційним є збір** для збудження апетиту (*Species amarae*), до складу якого входить трава полину гіркого (8 частин) і трава деревію звичайного (2 частини).

Крім гіркот, апетит стимулюють також інші засоби, а саме: **інсулін**, який викликає відчуття голоду, що пов'язано з гіпоглікемією, деякі психотропні (**аміназин, амітриптилін, літію карбонат**), невротропні, антигіпертензивні (**клофелін**) засоби, анаболічні стероїди тощо.

Анорексигенні — це засоби, які знижують апетит. Їх застосовують у випадках аліментарного ожиріння, яке погіршує перебіг багатьох захворювань, призводить до порушення обміну речовин, розладів з боку серцево-судинної системи, печінки та ін. Провідним методом лікування хворих на ожиріння є різке обмеження їжі з високою енергетичною цінністю і посилення фізичної активності, що створює в організмі негативний енергетичний баланс. Проте під час такого лікування звичайно виникає тяжке відчуття голоду, що примушує застосовувати препарати, які знижують апетит.

Класифікація.

1. Препарати, що впливають на катехоламінергічну систему і стимулюють ЦНС:

- а) похідні фенілалкіламіну (**фепранон, дезопімон**);
- б) похідні ізоіндолу (**мазіндол**).

2. Препарати, що впливають на серотонінергічну систему:

- а) похідні фенілалкіламіну (**фенфлурамін, фенілпропаноламін**).

3. Препарати, що пригнічують шлунково-кишкові ліпази (**орлістат** та ін.).

Активним анорексигенним засобом є **фенамін**, який має центральну психостимулюючу і периферичну адреноміметичну дію. Він стимулює центр насичення, що викликає пригнічення центру голоду. Крім того, препарат підвищує збудливість кори великого мозку, що, очевидно, також сприяє пригніченню цього центру. Проте як анорексигенний засіб фенамін не застосовується. Це зумовлено тим, що у хворих, які приймають фенамін з приводу ожиріння, розвивається загальне збудження, безсоння, виникає тахікардія, аритмія, підвищується артеріальний тиск. Крім того, до фенаміну швидко виникає звикання і пристрасть.

Серед структурних аналогів фенаміну виявлено ряд речовин, яким властива більш-менш висока вибірковість анорексигенної дії, а також слабка психостимулююча і периферична активність. Такими препаратами є **фепранон і дезопімон**. Порівняно з фенаміном анорексигенний ефект цих препаратів виявляється меншою мірою. Механізм дії такий самий, як фенаміну.

У хворих на ожиріння **фепранон** сприяє зменшенню маси тіла. Активність його достатньою мірою виявляється у перші 8-12 тижнів, потім поступово знижується.

У шлунку фепранон абсорбується швидко. Накопичується переважно в мозку, печінці, нирках. $T_{1/2}$ — близько 8 годин. Інактивується інгібіторами MAO. Виводиться нирками частково у вигляді метильованих метаболітів.

Хворі переносять фепранон і дезопімон добре. Проте в осіб з підвищеною чутливістю і при передозуванні можливі негативні ефекти у вигляді тахікардії, аритмії, підвищення артеріального тиску, неспокою, порушення сну. У разі тривалого використання розвивається звикання і лікарська залежність.

Протипоказання: вагітність, пізні стадії гіпертензивної хвороби, порушення мозкового і в'язцевого кровообігу, інфаркт міокарда, глаукома, тиротоксикоз, захворювання, які супроводжуються підвищеною збудливістю центральної нервової системи і судомами тощо.

Мазіндол за анорексигенною дією перевищує фенамін у 5—10 разів. Крім того, він пригнічує абсорбцію тригліцеридів, знижує рівень холестерину.

Фенфлурамін і фенілпропаноламін схожі на мазіндол, але вони пригнічують функцію ЦНС і підвищують АТ.

Ормстат діє анорексигенно, знижуючи активність шлунково-кишкових ліпаз.

6.2. Засоби, що впливають на функцію слинних залоз.

Фармакологічна регуляція секреції слинних залоз здійснюється головним чином за рахунок лікарських засобів, що впливають на їх холінергічну іннервацію. Лікарські засоби, які мають холіноміметичну активність (пілокарпін гідрохлорид, антихолінестеразні засоби та ін.) підвищують секрецію слинних залоз, а м-холіноблокатори, навпаки, гальмують. Практичне значення мають препарати атропіну. Їх застосовують при гіперсалівації у випадках паркінсонізму, глистових інвазій, отруєнь солями важких металів. У разі передозування цих засобів поряд з іншими порушеннями виникає сухість у роті через різке зниження секреції слинних залоз.

6.3. Засоби, що регулюють секреторну функцію шлунка.

6.3.1. Діагностичні засоби.

Як засоби, що стимулюють секрецію залоз шлунка і тому застосовуються з діагностичною метою, використовують деякі продукти харчування, особливо екстрактивні — **м'ясний бульйон, капустияний сік** тощо. Їх застосовують як пробний сніданок перед взяттям шлункового соку для дослідження. Для цього також використовують і лікарські засоби, а саме: **кофеїн, пентагастрин, гістамін**.

Природним стимулятором секреції шлункових залоз є **гастрин** — гормон, який утворюється в слизовій

оболонці переважно воротарної печери (antrum pyloricum) шлунка. Звідси він надходить у кров, збуджує, парієтальні екзокриноцити шлункових залоз, які виділяють хлороводневу кислоту. **Шлунковий сік** має високу кислотність, але порівняно низький вміст протеолітичних ферментів (пепсину тощо). Для дослідження шлункової секреції застосовують натуральний і синтетичний гастрин та його синтетичні аналоги, зокрема **пентагастрин**. Ці засоби при парентеральному введенні не викликають значних негативних ефектів.

Пентагастрин використовують як стимулятор шлункової секреції для визначення секреторної та кислотоутворювальної функції шлунка. Вводять підшкірно або внутрішньом'язово по 6 мкг/кг. Після введення препарату взяття й дослідження шлункового соку проводять через кожні 15 хв протягом години і більше.

Побічна дія: слинотеча, нудота, короткочасне зниження артеріального тиску, неприємні відчуття в ділянці живота тощо.

Гістамін збуджує специфічні рецептори: H_1 — локалізуються в гладкій мускулатурі бронхів, кишок, судин, H_2 — у слизовій оболонці шлунка, матці, серці. Внаслідок цього підвищується секреція бронхіальних, слинних та шлункових залоз, збільшується виділення жовчі, розширюються капіляри, знижується артеріальний тиск, зростає проникність стінки капілярів, зменшується об'єм циркулюючої крові. Поряд з цим підвищується скорочення гладкої мускулатури органів, а також секреція глікокортикоїдів та адреналіну.

Вводять підшкірно гістаміну гідрохлорид по 0,01 мг/кг у вигляді 0,1 % розчину. У разі недостатності залоз шлунка гістамін підвищує секрецію парієтальних клітин, які продукують хлороводневу кислоту. Ефект настає через 7-10 хв, досягає максимального рівня через 20-30 хв, продовжується близько 60-90 хв. У випадках органічних порушень шлункових залоз введення гістаміну є неефективним.

Після прийому всередину гістамін руйнується гістаміназою у стінці кишок, після введення під шкіру — швидко абсорбується, у крові зв'язується з білками сироватки, особливо з гістамінопектичним глобуліном. Легко метаболізується до **метилгістаміну**, **імідацтової**, **імідазолцтової кислот** тощо. Ці метаболіти виводяться нирками.

Після ін'єкції гістаміну може виникати відчуття жару, головний біль, почервоніння шкіри, спазм бронхів. Ці явища тривають недовго і є наслідком його впливу на H_1 -рецептори кишкових судин, бронхів. Щоб запобігти цьому, вводять протигістамінні засоби (**димедрол**, **супрастин** та ін.), які блокують лише H_1 -рецептори. На рецептори, через які здійснюється дія гістаміну на шлункову секрецію, вони не впливають.

Гістаміну дигідрохлорид — білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді. Для стимуляції шлункової секреції вводять підшкірно по 10 мкг/кг у вигляді 0,1 % розчину.

6.3.2. Засоби замісної терапії.

При недостатності секреторної функції шлункових залоз у зв'язку з їх органічним ушкодженням застосовують засоби замісної терапії, тобто **натуральний шлунковий сік**, або препарати, які містять основні його компоненти, — **хлороводневу кислоту**, **пепсин**.

Кислота хлороводнева як головний компонент шлункового соку створює необхідне кисле середовище для максимальної протеолітичної дії пепсину. У шлунку кислота частково зв'язується з харчовими речовинами, частково нейтралізується слиною, слизом шлункового соку і вмістом дванадцятипалої кишки, який може потрапляти до шлунка, наприклад, у випадках ахілії. Тільки незв'язана частина введеної кислоти хлороводневої створює певний кислий фон вмісту шлунка (РН близько 1,5-2).

У медичній практиці застосовується **кислота хлороводнева розбавлена**. Цей препарат містить 1 частину кислоти хлороводневої і 2 частини води. Це прозора безбарвна рідина, яка змішується з водою у будь-яких співвідношеннях. Її застосовують усередину по 10-15 крапель на 1/4-1/2 склянки води під час їди або в мікстурі з пепсином — столовими ложками.

Кислота хлороводнева розбавлена, що введена в шлунок до їди, стимулює секрецію шлункового соку, перетворює неактивний пепсиноген, який виділяється головними клітинами слизової оболонки, на активний пепсин. Зменшує перистальтику шлунка, викликає затульний рефлекс. При вживанні під час їди вона сприяє розчиненню сполучної тканини м'ясних продуктів, оптимальному рН для активності пепсину, підвищує тонус і моторно-евакуаторну функцію шлунка (кислотний рефлекс), гальмує перехід недостатньо перетравленої їжі в кишки, зменшує процеси бродіння в шлунку, внаслідок чого зникає печія, відригування і біль у надчеревній ділянці. Цінною властивістю цього препарату є здатність стимулювати продукцію гастрину в шлунку, секретину і холецистокініну — стимуляторів зовнішньосекреторної функції підшлункової залози і виділення жовчі у дванадцятипалу кишку. Він також сприяє абсорбції заліза із шлунка і тонкої кишки.

Показання (часто в поєднанні з пепсином): ахілія, гіпоацидні стани, диспепсія, гіпохромна анемія.

Протипоказання: ацидоз, гострий гастрит.

Побічна дія: у випадках тривалого введення у великих дозах — ацидоз, розм'якшення емалі зубів.

Пепсин — протеолітичний препарат шлункового соку, розчинний у воді і спирті. Отримують із слизової оболонки шлунка свиней і змішують із цукровою пудрою. Призначають усередину по 0,2-0,5 г перед або під час їди в порошках або в мікстурі, звичайно в комбінації з кислотою хлороводневою розбавленою.

Пепсин у шлунку виявляє оптимальну протеолітичну активність при рН 1,4-2,5. При підвищенні рН активність знижується, а при рН понад 6 — припиняється. У дванадцятипалій кишці під впливом ферментів підшлункової залози пепсин руйнується. У кислому середовищі шлункового вмісту гідролізує білок до пептидів, частково до амінокислот.

Найкращим засобом замісної терапії при недостатності секреції шлункових залоз є **сік шлунковий натуральний**. Його отримують від тварин (собак, коней) методом уявного харчування, розробленого І. П. Павловим. Діючими агентами цього препарату є кислота хлороводнева, пепсин та інші ферменти слизової

оболонки шлунка. Це прозора безбарвна рідина, кисла на смак, із слабким специфічним запахом. Призначають усередину по 1-2 столових ложки під час їди.

Подібну дію мають **пепсидин** і **ацидин-пепсин**.

Значного поширення набуває препарат **ензинорм**. Це стандартизований екстракт слизової оболонки шлунка, до складу якого входить пепсин, катепсин і кислота хлороводнева. Він нормалізує травлення при порушеннях ферментативної активності та дефіциті кислотності шлункового соку.

Показання: гострий і хронічний гіпоацидний гастрит, В₁₂-дефіцитна анемія, похилий вік, гепатопатія, стан після оперативних втручань на шлунку.

Призначають ензинорм по 1/2 столової ложки, або 1-2 драже перед кожним прийманням їжі.

6.3.3. Засоби, що пригнічують секрецію залоз шлунка.

При захворюваннях шлунка, які супроводжуються підвищеною кислотністю шлункового соку (виразкова хвороба, гіперацидний гастрит), використовуються холіноблокуючі засоби і засоби, які усувають стимулюючий вплив ендогенного гістаміну на залози шлунка. Практичне значення мають м-холіноблокатори (**гастроцепін**), блокатори H₂-рецепторів (**ранітидин**, **фамотидин**), блокатори протонного насоса (H⁺, K⁺, Na⁺-АТФ-аза) (**омепразол**, **лансопразол**, **пантопразол**, **рабепразол**, **нізатидин** та ін.). Холіноблокатори на рівні периферичних нервових вузлів, як і на рівні м-холінорецепторів, значно пригнічують стимулюючу дію блукаючого нерва на залози шлунка, внаслідок чого гальмується секреція кислоти хлороводневої. При повторному введенні цих засобів згодом зникає гіперацидний стан і пов'язане з цим порушення шлункового травлення.

З блокаторів H₂-рецепторів у клінічній практиці широко застосовують **ранітидин** та **фамотидин**, що мають значну активність і не є шкідливими для пацієнта. Вони є конкурентними антагоністами гістаміну. Діючи на H₂-рецептори парієтальних екзокриноцитів, ці засоби значно зменшують секрецію кислоти хлороводневої. Меншою мірою пригнічують секрецію пепсину і гастромукопротеїду (внутрішнього фактора Касла). Ці препарати мають низьку ліпофільність, тому погано долають гематоенцефалічний бар'єр, виділяються переважно нирками в незміненому вигляді.

Ранітидин відрізняється високою блокуючою активністю та вибірковістю дії на H₂-рецептори, а також низькою токсичністю. Добре абсорбується з травного каналу (біодоступність — 50 %). T_{1/2} — 8-12 годин.

Показання: виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гіпергастринемія, рефлюкс, ерозивний гастрит, дуоденіт.

Побічна дія: головний біль, шкірний висип, пронос, запор.

Фамотидин і **нізатидин** активніші, ніж ранітидин, діють триваліше (призначають 1 раз на добу), мають менше побічних ефектів.

Омепразол пригнічує функцію протонного насоса (H⁺, K⁺, Na⁺ АТФ-ази) парієтальних екзокриноцитів шлунка.

Добре абсорбується з травного каналу. Діє тривало (призначають 1 раз на добу). Зв'язується з білками крові. Біотрансформується в кислому середовищі каналців парієтальних екзокриноцитів на активний метаболіт сульфонамід. Останній утворює дисульфідний місток з H⁺, K⁺, Na⁺ АТФ-азою і блокує її активність. Препарат пригнічує базальну і стимульовану секрецію кислоти хлороводневої, пепсину, має гастропротекторну активність.

Показання: виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, рефлюкс, синдром Золлінгера - Еллісона.

Побічна дія: діарея, нудота, кишкова колька, слабкість, головний біль.

6.3.4. Антацидні засоби.

Засоби з властивістю лугів часто використовують для нейтралізації кислоти хлороводневої шлункового соку. До них звертаються тоді, коли гіперсекреція шлункових залоз не усувається холіно- та гістаміноблокуючими засобами. До антацидних засобів належить **натрію гідрокарбонат**, **магнію оксид**, **магнію трисилікат**, **алюмінію гідроксид** і **кальцію гідрокарбонат**. Ці засоби відрізняються між собою швидкістю розвитку ефекту, ефективністю, швидкістю абсорбції з кишківника, наявністю резорбтивної дії, здатністю утворювати вуглекислоту в шлунку.

Найшвидше діє **натрію гідрокарбонат** (NaHCO₃). При взаємодії його з кислотою хлороводневою шлункового соку ($\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{NaCl} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$) утворюється вуглекислота. Накопичуючись у шлунку, вона може сприяти перфорації його стінки (за наявності виразки). Крім того, подразнюючи рецептори слизової оболонки шлунка, вуглекислота викликає вторинну гіперсекрецію, що змушує вдаватися до нового введення антацидних засобів. Поряд з цим натрію гідрокарбонат, вільно адсорбуючись, може бути причиною системного алкалозу. Цьому сприяє також накопичення у дванадцятипалій кишці гідрокарбонатів кишківкового вмісту, оскільки вони залишаються не нейтралізованими кислотою хлороводневою, яка сюди надходить із шлунка.

Подібно до натрію гідрокарбонату, швидкий антацидний ефект має **кальцію карбонат осащений** (CaCO₃). При взаємодії його з кислотою хлороводневою шлункового соку також утворюється вуглекислота ($\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$), яка здатна викликати вторинну гіперсекрецію. Системний алкалоз при цьому розвивається рідше, тому що вуглекислота надходить у кров повільніше. Звичайно алкалоз виникає лише в разі значного передозування препарату і поєднується з гіперкальціємією. Кальцію карбонат викликає запор.

Хворим на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки доцільно призначати антацидні засоби, які в шлунку утворюють гелі, що тонкою плівкою покривають виразки і таким чином захищають їх від кислоти і подразнювального впливу їжі. Такі властивості мають **препарати магнію й алюмінію — магнію трисилікат** і

алюмінію гідроксид. Вони, на відміну від натрію гідрогенкарбонату і кальцію карбонату, при взаємодії з кислотою хлороводною не утворюють вуглекислоти і не викликають системного алкалозу. Дія магнію оксиду (MgO) і магнію трисилікату ($2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_n$) розвивається повільно. Активність магнію оксиду вища, ніж натрію гідрогенкарбонату, приблизно в 3-4 рази ($\text{MgO} + 2\text{HCl} \rightleftharpoons \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$). Він абсорбується з кишків у невеликій кількості. У разі патології нирок можлива гіпермагніємія. Введення його у великій кількості може викликати послаблювальний ефект. Магнію трисилікат має також адсорбуючі властивості. У шлунку він набуває желеподібного стану. При цьому 1 г його нейтралізує 155 мл 0,1 н. розчину кислоти хлороводною.

Алюмінію гідроксид у шлунку утворює гель, має виразні адсорбуючі й антацидні властивості ($\text{Al}(\text{OH})_3 + 3\text{HCl} \rightarrow \text{AlCl}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$). Один грам цього препарату нейтралізує 250 мл 0,1 н. розчину HCl . Утворений у процесі цієї реакції алюмінію хлорид у кишків перетворюється на нерозчинний **алюмінію фосфат**, який має в'язучі властивості, може викликати запор.

Як активний антацидний засіб призначають **альмагель**. Це комбінований препарат, до складу якого входить гель алюмінію гідроксид, магнію оксид і D-сорбіт. До складу препарату альмагель-А входить також **анестезин**.

За рахунок перших двох речовин здійснюється антацидний, адсорбуючий і обволікаючий ефект. D-сорбіт сприяє посиленому виділенню жовчі і послабленню кишків.

Показання: виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гіперацидний гастрит, езофагіт та інші захворювання травного каналу з гіперацидним ефектом. Альмагель-А застосовують у випадках, коли ці захворювання супроводжуються нудотою, блюванням, болем.

Маалокс — містить магнію та алюмінію гідроксид і призначається за такими самими показаннями.

Безпосередньо захищають слизову оболонку шлунка гастропротектори завдяки створенню механічного захисту (**сукралфат**, **бісмуту трикалію дицитрат**) або впливу на слизовий бар'єр (**карбенексолон**, **лізопратол**).

6.4. Засоби, що впливають на рухову активність (моторику) шлунка.

6.4.1. Засоби, що підвищують рухову активність шлунка.

При захворюваннях шлунка, які супроводжуються мулюють перистальтику. Для активізації цієї функції призначають холіноміметичні засоби: м-холіноміметики (**ацеклідін**) і антихолінестеразні засоби (**фізостигмін**, **галантамін**, особливо **прозерин**).

Останнім часом застосовують прокінетики: **метоклопрамід**, **цизаприд** — агоністи серотонінових рецепторів — та **дромперидон** — блокатор α -адренорецепторів.

Дія **ацеклідину** здійснюється через збудження м-холінорецепторів, а антихолінестеразних — через зв'язування і зворотне зниження активності холінестерази, внаслідок чого в синапсах холінорецепторів накопичується ацетилхолін — медіатор цих синапсів. При цьому підвищується не тільки рухова активність шлунка, а й секреція шлункового соку.

Як стимулятор моторної функції шлунка найчастіше призначають **прозерин**, рідше **ацеклідін**.

У процесі лікування цими засобами зникає відчуття тиснення, переповнення, тупий розпираючий біль у надчеревній ділянці, блювання зеленуватим вмістом шлунка, гикавка та інші ознаки атонії шлунка. Стимулятори моторики шлунка застосовують при захворюваннях, коли виникає атонія шлунка (інфаркт міокарда, перитоніт, тромбоз судин шлунка тощо).

Атонію шлунка усувають також **натрію хлорид** (у вену по 5-10 мл 10 % розчину), **пітуїтрин** (підшкірно або у вену по 2-5 ОД) тощо.

Протипоказання: бронхіальна астма, стенокардія, атеросклероз, органічні захворювання серця, епілепсія, гіперкінези.

6.4.2. Засоби, що пригнічують рухову активність (моторику) шлунка.

У випадках надмірно високого тону гладких м'язів шлунка, що спостерігається у хворих на виразкову хворобу, з пілороспазмом, кардіоспазмом, спастичним колітом тощо призначають спазмолітичні засоби: м-холіноблокатори (**атропін**, **платифілін**, **бутилскополамін**); м-холіноблокатори (**піренцепін**, **гастроцепін**); міотропні засоби (**папаверин**, **но-шпа**), а також **пробантин**, що має м-холіно- і гангліоблокуючу дію. м-холіноблокатори переривають потік нервових імпульсів із центру блукаючого нерва до м'язів шлунка на рівні м-холінорецепторів. Внаслідок цього моторика шлунка і секреція шлункових залоз знижуються. Міотропні спазмолітики впливають на гладкі м'язи безпосередньо.

6.4.3. Блювотні засоби.

У деяких випадках виникає гостра потреба в блюванні, що сприяє випорожненню шлунка і видаленню з нього речовин, які подразнюють і ушкоджують його слизову оболонку. Цей складний рефлекторний акт здійснюється за допомогою блювотних засобів, які мають властивість вибірково збуджувати центр блювання.

Введення таких засобів викликає антиперистальтику тонкої кишки, внаслідок чого її вміст може частково закидатися до шлунка, збільшуючи його об'єм. Потім виникає спазм пілоричної частини шлунка і розслаблення тіла шлунка та його кардіального отвору. Кардіальна частина шлунка підтягується догори, стравохід розширюється і стає коротшим. Створюються сприятливі умови для зворотного викиду шлункового вмісту.

Цьому сприяють інтенсивні скорочення діафрагми і м'язів черевної стійки. Різке підвищення внутрішньочеревного і внутрішньошлункового тиску створює умови для випорожнення шлунка. Блювання починається з глибокого вдиху, скорочення діафрагми, відведення надгортанника, підняття гортані і м'якого піднебіння. Це сприяє ізоляції дихальних шляхів від блювотних мас.

Блюванню звичайно передують період нудоти. З'являється блідість, холодний піт, посилюється секреція слинних, шлункових і бронхіальних залоз, слюзотеча, дихання стає аритмічним, знижується артеріальний тиск,

відмічається загальна слабкість, пригнічення довільних рухів, тяжкі суб'єктивні відчуття. Незабаром після блювання ці явища зникають.

Центральною ланкою блювального акту є блювотний центр, який координує цей складний рефлекторний процес. З центром зв'язана спеціальна хеморецепторна зона, яка отримала назву пускової (тригерної). Збудження блювотного центру хімічними речовинами може здійснюватися шляхом прямого впливу або рефлекторно. У зв'язку з цим розрізняють блювотні засоби центральної (прямой) і рефлекторної (периферичної) дії.

До блювотних засобів центральної дії належить **апоморфін гідрохлорид**, який отримують дією кислоти хлороводневої на морфін. Це білий, злегка жовтуватий або сіруватий кристалічний порошок без запаху. Погано розчинний у воді й спирті. Водні розчини на світлі і при тривалому зберіганні набувають інтенсивно зеленого кольору і стають не придатними до вживання. Про пряму дію апоморфіну свідчить поява блювання після нанесення його безпосередньо на пускову зону блювотного центру.

Апоморфін стимулює хеморецептори тригерної зони блювотного центру, внаслідок чого виникає 2-3-разове блювання, звичайно через 10-15 хв після підшкірного введення. Введення апоморфіну всередину недоцільне, оскільки він абсорбується недостатньо й ефект настає пізно. У випадках пригнічення блювотного центру (наркоз, отруєння снодійними засобами, тяжка алкогольна інтоксикація) блювотна дія апоморфіну не проявляється. Введений усередину апоморфін абсорбується в шлунку і кишках недостатньо, тому його вводять переважно підшкірно.

Апоморфін метаболізується у печінці з утворенням глюкуронідів. Виводиться (близько 4 %) нирками.

Показання: видалення із шлунка отруйних речовин або недоброякісних продуктів харчування, головним чином у таких випадках, коли неможливо здійснити промивання шлунка зондом (спроби самогубства, психічні захворювання, втрата свідомості, порушення ковтання тощо); гостра інтоксикація етиловим спиртом, вироблення умовнорефлекторної реакції огиди до алкоголю у процесі лікування хворих на хронічний алкоголізм.

Побічна дія: колапс, зорові галюцинації, неврологічні розлади.

Протипоказання: тяжкі захворювання серця, атеросклероз, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, активні форми туберкульозу легень із схильністю до легеневих кровотеч, органічні захворювання центральної нервової системи, похилий вік.

До блювотних засобів рефлекторної дії належать **препарати блювотного кореня, трави мишатника, міді сульфат, цинку сульфат, еметин** та ін. Рефлекторний характер блювотної дії **еметину** вперше встановлено в лабораторії І. П. Павлова його учнем Н. Н. Токаревим. Він показав, що цей алкалоїд у собак викликає блювання лише в разі введення в шлунок. При перетинанні блукаючих нервів, змазуванні слизової оболонки шлунка місцевоанестезуючими засобами, а також при введенні еметину парентерально або в пряму кишку блювотний ефект не настає.

Засоби цієї групи, в тому числі **міді й цинку сульфат**, застосовуються дуже рідко (всередину по 1 столовій ложці 3 % розчину) у зв'язку з подразнювальним їх впливом на слизову оболонку шлунка і загальноотоксичною дією.

6.4.4. Протиблювотні засоби.

На відміну від блювотних, протиблювотні засоби застосовують дуже часто, оскільки блювання супроводжує численні захворювання, при яких у процес втягуються «блювотні зони» організму: горло, вінцеві та брижові судини, очеревина, жовчні протоки, кора великого мозку та ін.

Блювотний рефлекс викликається підвищеним тиском у шлунку і в різних відділах тонкої й товстої кишок, спазмом порожнистих органів (бронхів, шлунка, кишок, жовчних проток і сечових шляхів, судин), підвищенням внутрішньочерепного тиску у зв'язку з пухлинами, абсцесами, під впливом психічних чинників. Блювання виникає під час інтенсивного болю будь-якого генезу, як і при інтоксикації багатьма лікарськими засобами, наприклад цитостатиками, серцевими глікозидами та ін.

Залежно від патогенезу розрізняють блювання центрального і рефлекторного походження. Відповідно до цього розрізняють протиблювотні засоби центральної і рефлекторної дії. Призначаючи протиблювотні засоби, потрібно враховувати генез блювання. Зокрема, у випадках блювання, зумовленого збудженням блювотного центру через підвищену збудливість центральної нервової системи, призначають засоби, які знижують її збудливість: седативні, снодійні, антихолінергічні, протигістамінні, невролептичні.

Найнефективнішими протиблювотними засобами центральної дії є *похідні фенотіазину*, особливо **етаперазин, трифтазин** тощо. Механізм їх дії полягає у блокаді дофамінових рецепторів хеморецепторної пускової зони в довгастому мозку.

Протиблювотна дія етаперазину перевищує дію аміназину приблизно в 10 разів. Тому його широко використовують у випадках блювання центрального походження: під час вагітності; зумовленого інтоксикацією лікарськими засобами, які впливають на тригерну зону (**препарати наперстянки, апоморфін**); у післяопераційному періоді; у хворих на променевою хворобу; усуває також гикавку.

Етаперазин, поряд з іншими невролептиками, малоефективний у разі морської хвороби. При морській і повітряній хворобі блювання зумовлене надзвичайним збудженням аналізатора гравітації (вестибулярного апарату), звідки імпульси надходять до блювотного центру, а не до тригерної зони. Особам з підвищеною збудливістю аналізатора гравітації рекомендується профілактичне застосування лікарських препаратів, які містять **скополамін** (таблетки «**Аерон**»). При цих захворюваннях ефективні також протигістамінні засоби — **димедрол і дипразин**, які мають седативні і антихолінергічні властивості, **метоклопрамід**, як і препарати

ментолу, зокрема валідол.

Новими протиблювотними засобами, які призначають при хіміотерапії в онкологічній практиці, є антагоністи серотонінових рецепторів: **гранісетрон, ондансетрон, тропісетрон.**

До складу таблеток «**Аерон**» входить 0,0001 г скополаміну камфорнокислого та 0,0004 г гіосціаміну камфорнокислого. Застосовують для профілактики морської і повітряної хвороби (і лікування хворих), ліквідації симптомо-комплексу Мен'єра, зменшення саливації і слюзотечі при операціях у ділянках лиця і верхніх дихальних шляхів, у випадках блювання і нудоти вагітних. Для профілактики морської і повітряної хвороби 1-2 таблетки «Аерону» приймають усередину за 30-60 хв до відправлення, потім ще 1 таблетку через 6 год.

Ефективним протиблювотним засобом центральної дії є також **метоклопрамід (реглан, церукал)** — специфічний блокатор дофамінових (D_2) рецепторів тригерної зони, а у великих дозах — і серотонінових. Його протиблювотна активність значно перевищує дію аміназину. Метоклопрамід підвищує ефекти ацетилхоліну на м-холінорецептори кишок, тонус сфінктера стравоходу, розслаблює пілоричну частину шлунка й ампулу дванадцятипалої кишки, стимулює перистальтику і прискорює евакуацію із проксимальних відділів кишок. Сприяє загоюванню виразок шлунка і дванадцятипалої кишки.

Як протиблювотний засіб метоклопрамід призначають у випадках розладу травлення, нудоти і блювання, зумовлених променевою терапією, дією серцевих глікозидів, засобів для наркозу і антибіотиків, а також токсикозом вагітних. Крім того, цей препарат застосовують у комплексному лікуванні хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, при дискінезії органів черевної порожнини, післяопераційній атонії кишок, метеоризмі, для полегшення інтубації трахеї, при рентгенологічному дослідженні кишок тощо.

Призначають по 1 таблетці (0,001 г) 3 рази на день до їди, у тяжких випадках — внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 2 мл 0,5 % розчину 1-3 рази на добу.

Побічна дія: екстрапірамідні розлади, діарея, сонливість, шум у вухах, сухість у роті тощо.

Протипоказання: обережно дітям до 14 років, водіям автотранспорту.

У випадках рефлекторного блювання, викликаного подразненням слизової оболонки шлунка, застосовують місцевоанестезуючі засоби — **анестезин, новокаїн**, а також **ментол, м'ятну воду**, краще в поєднанні з льодом. При спазмі гладкої мускулатури порожнистих органів черевної порожнини (пілороспазм, жовчна і ниркова колька), які супроводжуються болем, застосовують спазмолітики (**атропіну сульфат, папаверину гідрохлорид, но-шпа**). У випадках застійних явищ у шлунку ефективно вживати 2-3 краплі 5 % **розчину йоду** на склянку води, при періодичних скороченнях шлунка — **кислоту хлороводневу розбавлену**.

6.5. Жовчогінні засоби.

При багатьох захворюваннях печінки, особливо запальних і дистрофічних, порушується її зовнішньосекреторна функція — процес утворення і виділення жовчі. Це призводить до порушення моторики травного каналу, травлення, абсорбування харчових і деяких лікарських речовин, білкового обміну тощо. Часто застій жовчі у жовчному міхурі, особливо на фоні інфекції і гальмування синтезу жовчних кислот, може призвести до зниження стабілізуючих властивостей жовчі, випадання холестерину в осад, утворення жовчних конкрементів.

Для запобігання таких розладів або їх усунення застосовують жовчогінні засоби, які підвищують секрецію жовчі печінкою (Choleretica, або Cholesecretica) або сприяють виходу її у дванадцятипалу кишку із жовчного міхура (Cholagoga, або Cholekinetica). До холекінетичних засобів належать також холеспазмолітики, тобто засоби, які не викликають виходу жовчі в кишку, але усувають спазм жовчних шляхів і знижують їх тонус. Таку властивість мають **атропін, скополамін, платифілін, аміназин, папаверин, нітрогліцерин** та інші спазмолітичні засоби.

Розподілити жовчогінні засоби на ці дві групи не завжди можливо, оскільки деякі з них мають одночасно холеретичні, холекінетичні і холеспазмолітичні властивості.

6.5.1. Засоби, які впливають на секрецію жовчі.

Холеретичний ефект властивий багатьом лікарським засобам, які містять жовч і натуральні жовчні кислоти, деякі синтетичні і рослинні речовини.

До препаратів, які містять жовч і натуральні жовчні кислоти, належать **алохол, холензим, кислота хенодеоксихолева**. Вони мають відносно невисоку холеретичну активність. Разом з тим під їх впливом значно підвищується концентрація жовчних кислот у жовчі. Посилюється також утворення і виділення білірубину, внаслідок чого вміст його в жовчі зростає. На тонус жовчних шляхів і на виділення жовчі ці засоби не впливають.

При повторному прийманні препаратів жовчі і жовчних кислот холеретичний ефект посилюється і стає тривалішим. Підвищується також вміст жовчних кислот у жовчі, а тому посилюються її холестеринстабілізуючі властивості, усувається загроза випадання холестерину в осад.

Крім того, ці препарати за рахунок жовчних кислот підвищують секреторну і рухову функції травного каналу, а також діурез, особливо при набряках циркуляторного походження. Холеретична дія цих препаратів зумовлена наявністю в їх складі жовчних кислот. Вони, як і їх солі, а також похідні інших органічних кислот (**бромсульфалеїн, бенгальський рожевий, йодовані рентгеноконтрастні засоби**), виділяються гепатоцитами в жовчні капіляри. Тут вони дисоціюють, утворюючи органічні аніони, висока концентрація яких створює осмотичний градієнт між жовчю і кров'ю, що і зумовлює осмотичну фільтрацію води й електролітів у жовчні капіляри. Холеретична дія жовчних кислот зменшується у міру зв'язування їх з білірубіном, холестерином, білками та іншими речовинами жовчі.

Алохол випускають у таблетках, які містять суху жовч, сухі екстракти часнику і кропиви, а також вугілля активоване. Крім впливу на функцію печінки, він пригнічує процеси бродіння і гниття в кишках, підвищує секреторну і рухову функції травного каналу. Призначають головним чином для профілактики і лікування при первинному запорі. Призначають усередину по 2 таблетки 3 рази на день протягом 3-4 тижнів.

Холезим містить суху жовч, висушений при низькій температурі і подрібнений порошок підшлункової залози і кишок забійної худоби. Завдяки наявності жовчних кислот, ферментів підшлункової і кишечних залоз препарат активно впливає на секреторно-моторну функцію травного каналу. Призначають при гастриті, ахілії, ентероколіті, оскільки препарат сприяє нормалізації травлення, поліпшенню апетиту, зменшенню больових відчуттів у ділянці шлунка і кишок. Приймають усередину по 1 таблетці 1-3 рази на день.

Кислота хенодеоксихолева (хенофальк) при введенні всередину транспортується шляхом пасивної дифузії у проксимальному відділі тонкої кишки. У печінці піддається кон'югації з гліцином і таурином. У зв'язку з цим у жовчі зростає концентрація жовчних кислот, досягаючи максимуму при щоденному вживанні препарату на 3-6-му тижні. У кишках кон'югати кислоти хенодеоксихолевої розпадаються, а сама кислота дегідроксилюється бактеріями на кислоту літохолеву. Приблизно 80 % її виділяється з калом, решта абсорбується.

На секрецію жовчі кислота хенодеоксихолева має слабкий вплив. Проте при цьому різко зменшується літогенність жовчі як за рахунок підвищення концентрації жовчних кислот, так і за рахунок зниження концентрації холестерину. У такій жовчі розчинність холестерину, як і перехід його кристалів у рідку фазу на межі поділу кристали — жовч, зростає.

Ці властивості кислоти хенодеоксихолевої покладено в основу лікування хворих на жовчнокам'ян, хворобу (**хенотерапія**). Метою тривалої енотерапії є розчинення дрібних холестеринових каменів у жовчному міхурі і жовчних протоках. Позитивний результат отримують, призначаючи хворим кислоту хенодеоксихолеву по 15 мг/кг щодня. Близько 75 % конкрементів діаметром до 10 мм розчиняються протягом 6-12 місяців.

До синтетичних холеретичних засобів належить **оксафенамід, нікодин**, деякі похідні барбітурової кислоти та ін. Оксафенамід значно стимулює секрецію жовчі і має холеспазмолітичну дію. Його призначають усередину по 0,25-0,5 г 3 рази на день перед їдою протягом 15-20 днів.

На відміну від препаратів жовчі і жовчних кислот **оксафенамід** не підвищує вміст хелатів, білірубину і холестерину в жовчі, особливо на висоті холеретичного ефекту.

Із похідних барбітурової кислоти холеретичну активність має **фенобарбітал**. Він має різнобічний вплив на печінку і на обмін білірубину: стимулює секрецію жовчі, синтез жовчних кислот і кон'югацію їх з амінокислотами, прискорює відновлення ферментативної активності гепатоцитів, стимулює утворення білірубину, кон'югацію його з глюкуроновою кислотою і виведення з жовчю.

Фенобарбітал застосовується для профілактики жовтяниці, у випадках гемолітичної хвороби новонароджених, спадкової жовтяниці (синдром Кріглера — Наджара і синдром Жільбера), залишкових явищ перенесеного вірусного гепатиту, деяких форм внутрішньопечінкового холестазу та ін.

Жовчогінні засоби рослинного походження у більшості випадків віднесені до холеретичних лише завдяки стимулюючому впливу на секрецію жовчі. Тепер нараховують понад 100 рослин, препарати яких можуть застосовуватися як жовчогінні. Вони впливають на синтез жовчних кислот, внутрішньопечінковий обмін білірубину, екскрецію холестерину. Діючими речовинами рослинних жовчогінних препаратів є ефірні олії, фітостерини, флавоноїди, смоли тощо. Із ефірних олій холеретичну дію мають **м'ятна, болгарська трояндова і кропу запашного**. Серед цих засобів найбільшу цінність становлять препарати, отримані з **безсмертника піщаного, шипшини, стовпчиків з приймочками кукурудзи, барбарису звичайного, ластовця золотистого** та ін. Вони мають незначну токсичність.

Деякі рослинні жовчогінні препарати крім холеретичної мають спазмолітичну, знеболювальну і секретинподібну дію. Основним показанням для їх застосування є дискінезія жовчних шляхів, запор внаслідок дефіциту жовчі, невровегетативні розлади функції печінки і підшлункової залози.

Квітки безсмертника піщаного, або котячих лапок (*Flores Helichrysi arenarii s. Gnaphalium arenarium L.*).

Препарати цієї рослини стимулюють утворення жовчі, секреторну функцію шлунка і підшлункової залози, підвищують тонус жовчного міхура, але не впливають на вихід жовчі у дванадцятипалу кишку. Квіткові кошики безсмертника піщаного застосовують у вигляді відварів або настоїв (6-12 г на 200 г) по півсклянки 2-3 рази на день або у вигляді екстракту сухого — по 1 г 3 рази на день з теплою водою за півгодини до їди. Можна призначати всередину препарат **фламін**, який містить комплекс діючих речовин квіткових кошиків (по 1 таблетці 3 рази на день за 30 хв до їди протягом 10 — 40 днів).

Стовпчики з приймочками кукурудзи (*Styli cum stigmatis Zea maydis*). Із стовпчиків з приймочками кукурудзи виділено: ситостерол, стигмастерол, жирну (до 2,5 %) й ефірну олію, сапоніни, камедеподібну речовину, смолу, гірку глікозидоподібну сполуку, кислоту аскорбінову і філохінон (віт. К.). Препарати із стовпчиків з приймочками кукурудзи значною мірою збільшують секрецію жовчі й полегшують надходження її у дванадцятипалу кишку. У жовчі зменшується вміст органічних речовин, знижується її в'язкість і відносна густина. За рахунок філохінону ці препарати прискорюють згортання крові.

Препарати із стовпчиків з приймочками кукурудзи особливо ефективні для лікування хворих на хронічний холецистит і холангіт. При систематичному їх прийманні у хворих поступово зменшується або зникає почуття тяжкості, болю в ділянці печінки і жовчного міхура, припиняється нудота, блювання, метеоризм, зменшуються розміри печінки. Поліпшення самопочуття має стійкий характер.

Тривале, протягом 3 — 5 тижнів, застосування препаратів із стовпчиків з приймочками кукурудзи при жовчнокам'яній хворобі в деяких випадках також помітно і стійко поліпшує стан хворих.

Плоди шипшини. Шипшина (*Rosa*) — багаторічна рослина із родини розових. У медицині застосовують плоди, які збирають у період їх досягання аж до морозів.

Плоди шипшини мають величезну цінність для медицини і харчової промисловості. Вони містять вітаміни (кислоту аскорбінову, рибофлавін, філохінон, токоферол), каротин, у значній кількості цукри, кислоту лимонну, пектинові та дубильні речовини, мінеральні солі. За вмістом кислоти аскорбінової шипшина не має собі рівних серед рослин. У плодах концентрація цього вітаміну іноді доходить до 20 % і більше, зростаючи в міру досягання плодів.

Із сухих плодів шипшини готують екстракти, сиропи, таблетки, драже. Їх широко застосовують як домашній лікарський засіб у вигляді відварів, настоїв і чаю. Препарати з плодів шипшини широко призначають при гіпотавітамінозах. Як жовчогінні і спазмолітичні засоби вони активні при захворюваннях печінки, жовчних шляхів, жовчного міхура і травного каналу. Ці препарати сприяють збільшенню секреторної функції печінки і шлунка.

В Україні широкою популярністю користується препарат із шипшини — **холосас**. Це густа рідина темного бурого кольору, своєрідного запаху, солодка на смак. Холосас має жовчогінну та холеспазмолітичну дію, ефективний при лікуванні хворих на хронічний гепатит, холецистит, холангіт тощо. Його застосовують усередину по 1 чайній ложці 3 рази на день.

Як жовчогінні використовують також жовчогінний збір, комбіновані препарати — **холагол, холагогум, оліметин** тощо.

До складу **збору жовчогінного** входять: квітки безсмертника піщаного — 4 ч.; листя бобівника трилистого — 3 ч., листя м'яти перцевої — 2 ч., плоди коріандру - 2 ч.

Холагол — комбінований препарат, до складу якого входять: барвні речовини кореня куркуми — 0,0225 г; емодину із крушини — 0,0009 г; магнію саліцилат — 0,18 г; ефірні олії — 5,535 г; спирт — 0,8 г; олія оливкова — до 10 г. Призначають як жовчогінний і спазмолітичний засіб хворим на гепатохолецистит, холецистит і жовчнокам'яну хворобу по 5 крапель 3 рази на день за 30 хв до їди; під час нападів жовчної кольки — 20 крапель на прийом.

Показання. Холеретичні засоби застосовують при різних захворюваннях печінки, жовчних шляхів (хронічний гепатит, холангіт, холецистит, цироз печінки та ін.), головним чином для поліпшення дренажу жовчовидільної системи. Завдяки створенню постійного руху жовчі ліквідується її застій у протоках, зменшується абсорбація у кров, погіршуються умови для розвитку інфекції й утворення каменів, зменшується інтенсивність запального процесу. Інколи холеретичні засоби призначають у поєднанні з магнію сульфатом або **мінеральними водами** (Боржомі, Есентуки № 4 і 17, Новоїжевська, Донецька, Смирновська, Арзні та ін.).

У процесі лікування у хворих зникає жовтяничність склер і шкіри, нормалізуються хімічний склад жовчі, розміри і функція печінки. Крім того, зникає біль, гіркота в роті, метеоризм, відчуття напруженості в правому підребер'ї. За тривалого приймання холеретичних засобів у багатьох хворих припиняються напади печінкової кольки, а якщо й виникають, то значно рідше і вони менш інтенсивні.

При інфекційних процесах печінки або жовчних шляхів холеретики потрібно поєднувати з антисептиками або антибактеріальними засобами (антибіотиками, сульфаніламидами). Жовчогінні препарати, які містять жовчні кислоти, застосовують також у випадках тривалого хірургічного дренажу жовчних шляхів, нориці жовчного міхура. При цьому, з одного боку, вони сприяють нормалізації травлення, а з другого — посилюють виділення жовчі, запобігають висхідній інфекції. Крім того, препарати, які містять жовч, жовчні кислоти, можуть бути засобами замісної терапії у випадках ендогенної недостатності жовчних кислот (цироз печінки).

У разі закупорки загальної печінкової протоки конкрементами невеликих розмірів холеретичні засоби потрібно призначати з магнію сульфатом і спазмолітичними речовинами (**атропіну сульфатом, препаратами беладонни, платифіліну гід-ротартратом, нітрогліцерином, метацином** та ін.). При цьому вище від місця обтурації підвищується тиск, одночасно розслаблюється м'яз — стискач загальної жовчної протоки (сфінктер Одді) і сама протока, що сприяє просуванню конкрементів по ній і виходу їх у кишку.

При захворюваннях печінки і жовчних шляхів жовчогінні засоби часто комбінують із проносними, щоб ліквідувати запор і пов'язане з цим інтенсивне зворотне абсорбування в кров токсичних речовин із кишок.

Протипоказання. Холеретичні препарати протипоказані хворим на гепатит, гостру і підгостру дистрофію печінки, при захворюваннях, які супроводжуються обтураційною жовтяницею. **Оксафенамід** не можна призначати хворим на жовчнокам'яну хворобу і холецистит, із стенокардією (посилюється холецистостінцевий больовий синдром). **Кислота хенодеоксихолева** протипоказана у випадках наявності рентгенпозитивних каменів у жовчному міхурі, нефункціонуючого жовчного міхура, частої печінкової кольки, хронічного гепатиту і цирозу печінки, запальних захворювань тонкої й товстої кишки та ін.

Побічна дія під час лікування холеретиками трапляється рідко. Препарати жовчі і жовчних кислот, як і оксафенамід, в окремих хворих викликають пронос. Побічні ефекти **нікотину** виявляються відчуттям припливу тепла або незначного нетривалого болю в надчеревній ділянці, переважно при застійних формах гепатиту.

6.5.2. Засоби, що знімають спазм жовчних шляхів і сприяють виходу жовчі в кишки.

Холекінетичні засоби (холецистогінін, магнію сульфат та ін.) підвищують рухову активність жовчного міхура, одночасно зменшуючи тонус м'яза - стискача загальної жовчної протоки (сфінктера Одді), що сприяє виходу жовчі із жовчного міхура в кишки, а також із печінки, обминаючи жовчний міхур. Холекінетичні засоби часто застосовуються під час дуоденального зондування.

Холецистогінін є одним із важливих чинників гуморальної регуляції функції жовчовидільного апарату печінки. Утворюється у слизовій оболонці шлунка і тонкої кишки під час травлення. Потім гуморальним

шляхом досягає печінки, впливає на жовчовидільний апарат, викликаючи надходження жовчі з жовчного міхура в кишку. Після ін'єкції 0,5-3 ОД холецистокініну внутрішньовенно максимальне скорочення жовчного міхура настає зазвичай через 3-5, рідше 10-15 хв, тобто значно раніше, ніж після введення інших засобів. Для швидкого і більш точного визначення функціонального стану жовчного міхура і жовчних шляхів, їх рельєфу тощо холецистокінін вводять з рент-генконтрастними речовинами.

Перевага холецистокініну перед магнію сульфатом під час дуоденального зондування полягає у швидкості отримання чистої, не змішаної з лікарськими речовинами жовчі, що значно поліпшує результати хімічного, цитологічного і бактеріологічного її дослідження.

Магнію сульфат є одним з найчастіше застосовуваних холекінетичних засобів. Крім впливу на жовчовидільну систему він має заспокійливу, протисудомну, спазмолітичну і проносну дію. Концентрований розчин магнію сульфату (50 мл 30-33 % теплового розчину), введений у дванадцятипалу кишку за допомогою зонда, викликає рефлекторний викид жовчі в кишку. Спочатку через 10-15 хв інтенсивно виділяється темна жовч (порція В), потім світліша (порція С). Темну жовч вважають міхуровою, світлу — печінковою. При гіпотонії жовчного міхура темна жовч виділяється дещо пізніше — через 25-40 хв.

Для сліпого зондування, або зондування без зонда, хворому рекомендують вранці натще випити 60 мл 30 % розчину магнію сульфату, лягти на правий бік, поклавши на ділянку печінки грілку на 2 год.

Хворим на хронічний холецистит і холангіт магнію сульфат призначають усередину — по 1 столовій ложці 25 % розчину 3 рази на день.

Холеспазмолітичні засоби (атропін, скополамін, платифілін, аміназин, папаверин, розанол та ін.) не викликають активного виходу жовчі в кишки. Вони лише усувають спазм жовчних шляхів, тому широко застосовуються під час нападів жовчної кольки, які трапляються у хворих на жовчнокам'яну хворобу, гострий холецистит, холангіогепатит, під час загострення хронічного холециститу тощо. При цьому інтенсивність болю значно зменшується або він зовсім зникає.

Проте введення лише одних холеспазмолітичних засобів часто недостатньо для усунення печінкової кольки. У таких випадках комбінують їх з наркотичними анальгетиками — **морфіном, омнопонем, промедолом** тощо. З іншого боку, застосування одних знеболювальних засобів часто недостатньо, оскільки вони, викликаючи центральну знеболювальну дію, не ліквідують причину болю — спазм жовчних шляхів.

У випадках тяжкого нападу печінкової кольки внутрішньовенно вводять на ізотонічному розчині глюкози суміш — **атропіну сульфат, папаверину гідрохлорид, анальгін** і один з *невролептичних засобів (аміназин, галоперидол або дроперидол)* чи *протигістамінних (дипразин, димедрол)*. Якщо через 10-15 хв після такої ін'єкції напад кольки не зникне, введення повторюють, додавши до цієї суміші наркотичний анальгетик та **еуфілін**. Внутрішньом'язово можна ввести **магнію сульфат**, під язик — **валідол** чи **нітрогліцерин**.

У вигляді курсового лікування холеспазмолітичні засоби в поєднанні з іншими препаратами широко використовуються у випадках гіпертонічної форми дискінезії жовчних шляхів, жовчнокам'яної хвороби, хронічного холециститу і холангіогепатиту, коли періодично з'являється біль. При такому лікуванні біль або припиняється, або виникає рідше і є менш інтенсивним.

6.6. Гепатопротектори.

При захворюваннях печінки та інших органів часто порушується не тільки зовнішньосекреторна функція, а й інші функції печінки, що негативно впливає на перебіг захворювання. У зв'язку з цим виникає потреба у використанні засобів, які стимулюють функції печінки, — **гепатопротекторів**. В останні роки як гепатопротектори часто використовують *рослинні флавоноїди, вітамінні препарати (токоферолу ацетат, кислота аскорбінова, полівітаміни), кислоти глутамінову, кортикостероїди, есенціале, препарати печінки*.

Флавоноїди — це клас дуже поширених у природі фенольних сполук. Вони складаються з двох фенольних залишків. Більшість флавоноїдів є похідними хромону і хроману, що мають у положенні 2, 3 або 4 арильний радикал.

Хроман О Хромон

Як речовини з широким спектром біологічної дії флавоноїди містяться в овочах, фруктах, горіхах, насінні, дріжджах, квітках, корі дерев. Сумарна їх кількість у добовому раціоні людини досягає 1 г, що достатньо для виконання важливої біологічної ролі. У поєднанні з аскорбіновою кислотою вони беруть участь в окисно-відновних процесах, гальмують окиснення, подовжуючи дію адреналіну, є складовим елементом антиоксидантної системи клітин. Змінюючи активність багатьох ферментів (транспортних АТФаз, фосфодіестерази, циклічних нуклеотидів, протеїнкінази, фосфоліпази А₂ та ін.), рослинні флавоноїди впливають на імунологічні, секреторні, видільні, скоротливі та рухові процеси. Їм властива протизапальна, жовчогінна, противірусна, противиразкова, анальгезуюча активність. Вони підвищують резистентність стінки капілярів, впливають на мікроциркуляцію, мають трофічну дію на периваскулярну сполучну тканину, підвищують судинозвужувальний вплив катехоламінів. Рослинні флавоноїди діють спазмолітично на кровоносні судини, нормалізують підвищену проникність стінки капілярів, гальмують розвиток набряку. Цей клас речовин підвищує вміст кальцію і кортикостероїдів у крові, знижує рівень холестерину і аскорбінової кислоти в корі наднирників.

Препарати рослинних флавоноїдів є природними регуляторами резистентності слизової оболонки шлунка, імунологічних процесів, вільнорадикальних реакцій тощо. Для них властива гепатопротекторна і антиоксидантна активність.

Вважають, що використання препаратів рослинних флавоноїдів, як і орієнтація на високий вміст цих сполук у дієті, є чинником профілактики захворювань шлунка, печінки, серцево-судинної системи тощо.

У травному каналі рослинні флавоноїди абсорбуються добре. Після одноразового прийому максимальна концентрація визначається протягом 30 - 60 хв, а при повторному введенні сталий рівень у крові настає вже через добу. Розподіляються в організмі нерівномірно: у великій кількості накопичуються в печінці й нирках. У ядрах гепатоцитів їх міститься в 100-200 разів менше, ніж у цитоплазмі. Метаболізм здійснюється в печінці шляхом кон'югації з глюкуроною та сірчаною кислотами, причому в невеликій кількості. На мікросомну систему окиснення рослинні флавоноїди не впливають, тому в разі застосування флавоноїдів з іншими засобами це не відбивається на їх фармакокінетиці та фармакодинаміці. Виводяться з організму переважно з жовчю, меншою мірою — з сечею.

Як препарати рослинних флавоноїдів використовують **легалон, силібор, фламін, флакунін і конвафлавін**. **Легалон і силібор** є сумішшю флавоноїдів плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum* L.), **фламін** — сухим концентратом, який містить флавоноїди безсмертника піщаного (*Helichrysum arenarii*).

Фармакодинаміка. Механізм дії цих препаратів досить складний і ще недостатньо вивчений.

Найважливішим у їх фармакодинаміці є властивість стабілізувати клітинні та субклітинні мембрани печінки й інших органів. Про це свідчить підвищення резистентності еритроцитів, гальмування розвитку формалінового перитоніту і поліартриту у щурів, звільнення гістаміну з базофільних гранулоцитів сполучної тканини (тучних клітин), зменшення активності амінотрансфераз та інших ферментів сироватки крові у випадках ураження печінки ксенобіотиками тощо. Вважають, що мембраностабілізуючі властивості рослинних флавоноїдів ґрунтуються на їхніх антиоксидантних ефектах. На ізольованих гепатоцитах показано, що легалон, наприклад, пригнічує викликану ферумаскорбатом гіперліпопероксидацію, можливо, пов'язану з пригнічувальним впливом на ксантиноксидазу. Наявність антиоксидантних властивостей цього препарату встановлено в дослідях на тромбоцитах людини, як і на експериментальних тваринах, індукцію пероксидного окиснення ліпідів яких викликали етиловим спиртом та іншими гепатотоксичними речовинами.

Важливою ланкою механізму гепатопротекторного ефекту легалону є його властивість стимулювати синтез нуклеїнових кислот і білків.

Показання: гострий вірусний гепатит, підгострий і хронічний гепатит, цироз печінки, ураження печінки гепатотоксичними речовинами, а також профілактика порушень функції печінки, наприклад, у зв'язку з хірургічними втручаннями на ній, жовчному міхурі, судинах тощо.

Протипоказання: цукровий діабет із супутнім холестатичним синдромом (можливе поглиблення холестази, а також виникнення тяжкої декомпенсації цукрового діабету).

Рослинні флавоноїдні препарати хворі переносять добре. Лише у деяких з них можуть з'явитися неприємні відчуття в шлунку, сухість у роті, діарея, свербіж шкіри, висипи тощо.

Есенціале — лікарський препарат, до складу якого, поряд з вітамінами (**піридоксином, ціанокобаламіном, ніацином (кислотою нікотиновою), кислотою пантотеновою** та ін.), входять есенціальні, тобто незамінні фосфоліпіди, переважно фосфатидилхоліни. Вони, як і фосфатидилетаноламіни, є головними ліпідними компонентами ліпопротеїдів клітинних і субклітинних мембран, які синтезуються в печінці. Вважають, що в 100 г печінки здорової людини міститься близько 12-14 г фосфоліпідів. З них приблизно 70-80 % припадає на фосфатидилхоліни.

Фармакодинаміка. Есенціале впливає на обмін речовин, особливо ліпідний, активує оксидне фосфорування, сприяє синтезу кислоти аденозинтрифосфорної. Препарат має мембраностабілізуючу, антиоксидантну і гепатопротекторну активність при інтоксикації організму гепатотоксичними речовинами: чотирехлористим вуглецем, спиртами, етіоніном, антибіотиками групи тетрацикліну, протитуберкульозними засобами та ін. Цей препарат гальмує некроз печінки, сприяє нормалізації структури та функції гепатоцитів. За рахунок есенціальних фосфоліпідів він забезпечує відновлення структури і функцій клітинних та субклітинних мембран. У зв'язку з цим ліквідуються дефекти в клітинних мембранах, викликані гепатотоксичними речовинами. Есенціале зменшує щільність біологічних мембран, зумовлену віковими змінами. Як і інші антиоксиданти, есенціале сприяє зростанню загальної кількості рибосомного матеріалу, зменшує кількість мембранозв'язаних полісом у печінці, значно збільшує співвідношення поміж вільними та мембранозв'язаними полісомами, стимулюючи синтез білка.

Поліненасичений **фосфатидилхолін**, що входить до складу есенціале, добре абсорбується в шлунку і особливо в кишках — протягом перших трьох годин понад 60 % прийнятої кількості, протягом доби — 90 %. Під час абсорбування він гідролізується до І-ациллізофосфатидилхоліну, частково до гліцерину, вільних жирних кислот, фосфорної кислоти і холіну. У слизовій оболонці кишок ці метаболіти ресинтезуються на нейтральний поліненасичений фосфатидилхолін. Близько 20 % фосфатидилхоліну есенціале абсорбується в кишках, не розкладаючись.

Через 6 год після перорального прийому поліненасиченого фосфатидилхоліну концентрація його в крові досягає максимального рівня. У крові він зв'язується з ліпопротеїдами високої відносної густини, у невеликій кількості з Р-ліпопротеїдами, частково з мембранами еритроцитів. Із крові зникає порівняно швидко.

В організмі поліненасичений фосфатидилхолін розподіляється нерівномірно: найбільша кількість виявляється в печінці, де він метаболізується під впливом фосфоліпази А до мезофосфатидилхоліну, потім фосфорилази В — до гліцерофосфатидилхоліну. Завершується цей процес утворенням гліцерофосфату і холіну. Жирні кислоти, що звільнюються, окиснюються в циклі лимонної кислоти на етапі ацетил-КоА.

Показання: гострий і хронічний гепатит, цироз печінки, жирова її дистрофія, печінкова кома, ушкодження печінки екзогенними гепатотоксичними речовинами, порушення функції печінки у хворих на цукровий діабет та ін; профілактика рецидивів жовчнокам'яної хвороби, передопераційна підготовка і післяопераційне

лікування хворих, особливо у випадках хірургічного втручання на печінці і жовчних шляхах тощо.

Есенціале застосовують не тільки при захворюваннях печінки і жовчних шляхів. Його призначають у складі комплексної фармакотерапії хворим, у яких порушений обмін ліпідів і пов'язана з ним фосфоліпідна структура мембран клітин. Сприяючи нормалізації названих процесів, есенціале підвищує ефективність фармакотерапії основного захворювання.

Протипоказань до застосування есенціале немає, що є важливою його перевагою перед іншими гепатопротекторами.

Токоферолі (вітамін Е) є природними антиоксидантами. Стабілізуюча їх дія на клітинні та субклітинні мембрани виявляється при запальних і дистрофічних захворюваннях печінки, ураженнях її гепатотоксичними речовинами — спиртами, протитуберкульозними препаратами, метгемоглобіноутворювальними сполуками тощо. Найефективнішим з них є синтетичний препарат **токоферолу ацетат**. Під впливом цього препарату прискорюється нормалізація обміну білірубину, поліпшується функціональний стан печінки, зменшуються її розміри. Ефективність токоферолу ацетату при захворюваннях печінки підвищується при поєднання його з іншими гепатопротекторами.

Гепабене — комбінований препарат рослинного походження, що містить флавоноїди розторопші плямистої, а також алкалоїди рутки лікарської (димниці). Має виразну гепатопротекторну і жовчогінну дію.

Показання: хронічний гепатит, цироз печінки, токсичні ураження печінки, в тому числі алкоголем.

Подібна дія властива також для **силібору, дарсилу**.

Кислота аскорбінова використовується як допоміжний гепато-протекторний засіб у комбінованій фармакотерапії у випадках гострого та хронічного гепатиту, цирозу печінки, уражень її гепатотоксичними речовинами. Призначають по 0,3-0,5 г 3-4 рази на день, у разі тяжкого перебігу захворювання — внутрішньовенно по 0,5 г 1-2 рази на день в 10-20 мл 25-40 % розчину глюкози або краплинно в 500 мл 5 % розчину її щодня протягом 10-15 днів.

Замість кислоти аскорбінової можна призначати **галаскорбін** — комплексну сполуку солей аскорбінової і галової кислот, або **аскорутин** — препарат, до складу якого крім кислоти аскорбінової входить рутин. При захворюваннях печінки галаскорбін приймають по 0,5 г 3-4 рази на день, аскорутин — по 1-2 таблетки 3 рази на день.

Кислоту глутамінову в гепатології призначають хворим на хронічний гепатит (активна форма, персистуючий, холестатичний), біліарний цироз печінки, у випадках екзогенної (портальної) коми, хронічної печінкової коми тощо. При цьому поліпшується стан хворих, зв'язується і виводиться з організму аміак. Призначають усередину по 1-1,5 г на добу протягом 30-60 днів і більше за 15-30 хв до їди, а при наявності диспепсичних явищ — під час або після їди.

Препарати печінки (**сирепар, вітогепат, вігератин**) також мають гепатопротекторні властивості. Сирепар і вітогепат отримують із печінки великої рогатої худоби, містять ціанокобаламін (близько 10 мкг в 1 мл), а вігератин — препарат, до складу якого входить ліофілізований екстракт печінки і панкреатин. Препарати печінки мають ліпотропну, гепатотропну, антианемічну активність. Їх призначають при хронічних захворюваннях печінки (гепатит, компенсований і субкомпенсований цироз печінки, жировий гепатоз), а також хворим на панкреатит і гастрит з пониженою секреторною функцією (вігератин), гіперхромну анемію і макроцитарну анемію вагітних (вітогепат).

Засоби, що впливають на функцію травної системи.

Вітогепат вводять внутрішньом'язово по 1-2 мл на добу, курсами по 15-20 днів; **сирепар** — по 2-3 мл протягом 1,5-2 місяців; **вігератин** — усередину по 2-3 таблетки 3 рази на день протягом 3-4 тижнів.

6.7. Засоби, які впливають на екскреторну функцію підшлункової залози.

При захворюваннях, які супроводжуються недостатністю екскреторної функції підшлункової залози, порушується травлення і обмін речовин. Оскільки ферменти підшлункової залози беруть участь у розщепленні білків, жирів і вуглеводів, виникає потреба у препаратах, які містять ферменти підшлункового соку.

Класифікація. До цієї групи відносять різні за походженням лікарські засоби, які стимулюють чи заміщують екскреторну функцію підшлункової залози або гальмують її, пригнічують активність протеолітичних ферментів. Відповідно ці засоби можна розділити на такі групи.

I. Лікарські засоби, які стимулюють або заміщують екскреторну активність підшлункової залози:

1) тваринного походження (органопрепарати) (секретин, холецистокінін, панкреатин, панзинорм форте, фестал, креон та ін.);

2) мікробного походження (солізим);

3) які отримують із грибів (ораза);

4) рослинного походження (фітопрепарати): лікарські збори з насіння кропу, листя м'яти перцевої, плодів глоду, квіток безсмертника піщаного, ромашки лікарської, лікарські чаї з м'яти, звіробою, фіалки триколірної, липового цвіту, ромашки лікарської.

II. Лікарські засоби, які гальмують екскреторну активність підшлункової залози (інгібітори протеолітичних ферментів):

1) препарати підшлункової залози (гордокс);

2) які отримують з тканини легень (контрикал, інгітрил);

3) синтетичного походження (кислота амінокапронова);

4) рослинного походження (фітопрепарати): лікарські збори з плодів анісу, трави чистотілу, стовпчиків з приймочками кукурудзи, коріння кульбаби, трави звіробою та ін.

При недостатності функції підшлункової залози для замісної терапії призначають **панкреатин** (порошок з висушеної підшлункової залози великої рогатої худоби).

Амілаза у складі панкреатину, як і соку підшлункової залози, перебуває в активному стані. Вона забезпечує розщеплення крохмалю і глікогену до дисахаридів. **Трипсин** у панкреатині представлений у вигляді трипсиногену, тобто в неактивній формі. Під впливом ентерокинази кишкового соку він перетворюється на активний трипсин, який розщеплює білки і поліпептиди до амінокислот. Дія цього ферменту доповнюється ферментом хімотрипсином, який також входить до складу соку підшлункової залози. Трипсин руйнує пептидні зв'язки, утворені карбоксильними групами аргініну й лізину, а хімо-трипсин — зв'язки циклічних амінокислот. Сприяючи нормалізації процесу травлення в кишках, панкреатин запобігає метеоризму або усуває його.

Панкреатин як замісний засіб застосовується у випадках розладу травлення, зумовленого недостатністю екскреторної функції підшлункової залози (хронічний панкреатит, пухлина або атрофія залозистих елементів) і порушення функції печінки. Крім того, панкреатин доцільно призначати хворим на гіпоацидний гастрит, хронічний ентероколіт, особливо у випадках неефективності кислоти хлороводневої розведеної. У поєднанні з ціанокобаламіном панкреатин застосовують також при гіперхромній анемії.

Доцільно комбінувати панкреатин з кислотою хлороводневою розведеною, пепсином, жовчогінними препаратами та ін.

В останні роки як замісні лікарські засоби при недостатності екскреторної функції підшлункової залози широко застосовують комплексні ферментні препарати.

Одним з них є **панзинорм форте**. До його складу входить 200 мг екстракту слизової оболонки шлунка, що відповідає 200 мг пепсину, 30 мг сухого екстракту жовчі рогатої худоби, 200 мг панкреатину. Зовнішній шар таблетки містить екстракт слизової оболонки шлунка (розчиняється в шлунку). Кислотостійке ядро таблетки, що складається з панкреатину й екстракту жовчі, розпадається у дванадцятипалій кишці. Таким чином, субстанції, що містяться в таблетці, компенсують дефіцит ферментів шлунка і підшлункової залози, одночасно стимулюючи їх продукцію. Крім захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки препарат ефективний при панкреатиті різного генезу, а також після операційних втручань на цих органах, печінці, жовчних шляхах, кишках.

Серед комплексних препаратів, що застосовуються як замісні засоби, одним з найбільш поширених є фестал, до складу якого входять панкреатичні ферменти ліпаза й амілаза по 10 ОД, протеаза — 17 ОД, компоненти жовчі — 25 мг, геміцелюлоза — 0,05 г. Має високоактивну ферментну дію, розщеплює і забезпечує абсорбування жирів, білків та вуглеводів. Призначають у випадках екскреторної недостатності підшлункової залози, хронічного гастроентериту, гепатиту, недостатності травної системи в похилому віці, післяінфекційного коліту, розладу функції травної системи після хірургічних втручань та застосування кислоти аміносаліцилової, антибіотиків.

Приймають по 1-3 драже під час або відразу після їди 3 рази на добу. Курс лікування 2 місяці.

Протипоказання: алергія на компоненти, що входять до складу препарату, тяжкі ураження печінки з високим рівнем білірубіну, обтурація жовчних шляхів, печінкова кома, непрохідність кишків.

Побічна дія не встановлена.

Подібну або близьку дію мають інші комплексні ферментні препарати: **мезим форте**, **дигестал**, **креон** та ін.

Поряд з протеолітичними ферментами до складу підшлункового соку входять також їх інгібітори, які продукуються клітинами підшлункової залози, печінки, привушних залоз та інших органів. Вони гальмують активність цих ферментів, утворюючи з ними неактивні комплекси, запобігаючи можливості впливу їх на тканину підшлункової залози. При деяких захворюваннях залози (гострий панкреатит, загострення хронічного панкреатиту) захисна дія інгібіторів протеолітичних ферментів підшлункової залози стає недостатньою.

Внаслідок цього активуються протеолітичні ферменти підшлункової залози, що може призвести до її самоперетравлювання.

При таких захворюваннях хворим потрібно вводити інгібітори протеолітичних ферментів панкреатичного соку, зокрема **контрикал**.

Контрикал — інгібітор протеолітичних ферментів: калікреїну, трипсину, хімотрипсину. Крім того, він гальмує активування профібринолізину (плазміногену) і перетворення його на фібринолізин, а також активність останнього.

У травному каналі не абсорбується. Після внутрішньом'язового і підшкірного введення концентрація в крові незначна, оскільки у тканинах швидко руйнується. Т_{1/2} не перевищує 10 хв.

Контрикал призначають хворим на гострий і хронічний панкреатит у період загострення, а також напередодні оперативного втручання на підшлунковій залозі і суміжних органах для уникнення можливого перетравлювання їх панкреатичним соком. Крім того, контрикал застосовують у випадках шоку внаслідок крововтрати, несумісності крові, тяжких травм, при опіках, передчасному відшаруванні плаценти, внутрішньоутробній смерті плода та інших станах, які супроводжуються різким підвищенням фібринолітичної активності крові. Контрикал є ефективним антидотом у випадках передозування фібринолізину.

Контрикал вводять внутрішньовенно струминно (повільно) і крапельно. В останньому випадку його розводять ізотонічним розчином глюкози або натрію хлориду. Чим тяжчий перебіг захворювання, тим у більшій дозі застосовують препарат. При гострому панкреатиті, некрозі підшлункової залози, загостренні хронічного панкреатиту контрикал вводять внутрішньовенно повільно в дозах 75 000—125 000 ОД і більше.

Потім протягом того дня додатково вводять крапельно ще 25 000-75 000 ОД. На 2-4-й день контрикал також вводять у великих дозах. Далі в міру поліпшення стану хворого і зниження вмісту діастази в сечі, дозу

поступово зменшують. Для профілактики безпосередньо перед операцією контрикал потрібно вводити в дозі 50000 ОД внутрішньовенно повільно, а під час операції, як і в перші дні після неї, крапельно ще 50 000-100 000 ОД. При хронічному рецидивуючому панкреатиті добова доза контрикалу звичайно не перевищує 25 000 — 50000 ОД.

Контрикал переноситься хворими добре, навіть у високих дозах. У випадках дуже швидкого введення можливі нудота і блювання, рідко — місцеве подразнення. Після частих повторних введень препарату може розвинутися тромбофлебіт. Алергічні реакції виникають рідко.

При гострому панкреатиті використовують також **пентоксил**. Він є не тільки інгібітором трипсину, а й має протинабрякову і протизапальну активність. Призначають по 0,25 г 3-4 рази на день.

6.8. Засоби, що впливають на рухову функцію кишок.

Рухова (моторна) функція кишок забезпечує просування їжі, перетравлювання й абсорбцію харчових речовин завдяки постійній зміні тону, перистальтичним скороченням і маятникоподібним рухам кишок.

Здійснення цих процесів, як і координацію функції різних відділів кишок, регулюють складні неврогуморальні механізми, забезпечує нервово-м'язовий апарат кишок (нервові сплетення, циркуляторна і поздовжня гладка мускулатура, велика кількість чутливих хемо- і механорецепторів, холіно- і адренорецепторів). Цим пояснюється висока чутливість кишок до численних ендогенних і зовнішніх чинників, у тому числі й до різних лікарських речовин.

Рухова функція кишок посилюється під впливом холіноміметичних, деяких гормональних та інших препаратів. Наркотичні, антихолінергічні, адреноміметичні засоби, препарати опію та інші речовини, навпаки, гальмують цю функцію.

Серед засобів, які підвищують перистальтику кишок, розрізняють такі, що усувають їх атонію, й ті, що сприяють ліквідації запору (проносу). Серед засобів, які гальмують моторну функцію кишок, самостійне значення мають ті, що усувають їх спазм, а також засоби, які ліквідують пронос.

6.8.1. Засоби, що підвищують рухову функцію кишок.

6.8.1.1. Засоби, що усувають атонію кишок.

Серед речовин, які усувають атонію кишок, найбільше практичне значення мають **антихолінестеразні засоби, пітіутрин, натрію хлорид** та ін.

Із антихолінестеразних засобів найчастіше застосовують **прозерин**. Його призначають для профілактики атонії і лікування кишок хворих після операції, у випадках стійкого атонічного запору тощо.

Після підшкірного введення прозерину ефект настає через кілька хвилин, усередину — через 1-2 год. У зв'язку з цим для збудження моторики кишок прозерин потрібно призначати парентерально. Здебільшого вводять підшкірно або внутрішньом'язово по 1-2 мл 0,05 % розчину через кожні 4 год.

Інші антихолінестеразні засоби впливають на моторику кишок менше, тому їх при атонії застосовувати недоцільно.

Пітіутрин впливає на моторну функцію кишок за рахунок гормону вазопресину, що входить до його складу. При атонії кишок пітіутрин вводять підшкірно або внутрішньом'язово по 5-10 ОД. За потреби ін'єкції можна повторювати. Відновлення моторики кишок, як правило, починається через 10-20 хв, поступово зростає, інколи навіть до спазмів і проносу.

У випадках післяопераційної атонії, паралітичної, странгуляційної і обтураційної непрохідності кишок, коли організм втрачає багато води і електролітів через блювання, під шкіру вводять близько 2 л ізотонічного розчину **натрію хлориду**.

Кращих результатів досягають при введенні гіпертонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно повільно. Вводять близько 20 мл і більше 10 % розчину. Більш концентровані розчини вводити не слід, оскільки у вені в місці ін'єкції можуть утворюватися тромби.

6.8.1.2. Проносні засоби.

Проносні засоби викликають розрідження вмісту кишок, підвищують їх моторну функцію і прискорюють дефекацію. Дія проносних засобів рефлекторна (викликають подразнення чутливих рецепторів кишок).

Підвищення моторики на місці дії проносних засобів рефлекторно поширюється на інші ділянки кишок, а також на інші органи, особливо на серцево-судинну систему. Настає перерозподіл крові, що призводить до зменшення кровонаповнення судин мозку і усунення загрози крововиливу. Проносні засоби, особливо сильнодіючі, стимулюють скоротливу функцію матки, тому під час вагітності і менструації їх призначають з обережністю.

Класифікація. Залежно від локалізації дії розрізняють засоби, які підвищують моторну функцію: а) переважно тонкої кишки, б) переважно товстої кишки і в) усіх відділів кишок.

До засобів, дія яких поширюється на всі відділи кишок, належать солі (**натрію і магнію сульфат, водорозчинні фосфати** тощо), які дуже повільно проникають через кишковий бар'єр.

Найчастіше застосовують магнію і натрію сульфат, а також деякі мінеральні води («Моршинська», «Баталінська», «Слов'янська») і мінеральні солі (наприклад, карловарську, яка містить велику кількість **натрію сульфату**).

У зв'язку з тим що аніони і катіони цих проносних засобів погано абсорбуються, у кишках створюється високий осмотичний тиск, що перешкоджає абсорбції води. Крім того, гіпертонічні розчини цих солей сприяють дифузії води в просвіт кишок, і вони переповнюються рідиною. Це викликає механічне подразнення барорецепторів і рефлекторне посилення моторики кишок. Проносній дії сульфатів сприяє також підвищене

утворення в кишках сірководню.

Залежно від шляху введення **магнію сульфат** діє по-різному. Виходячи з механізмів проносної дії магнію і натрію сульфату, потрібно дотримуватися певних умов, які забезпечують максимальний ефект: призначати натще і з достатньою кількістю теплої води (1/2-2 склянки). За дотримання цих умов проносний ефект настає через 4-6 год. Концентровані розчини цих солей можуть викликати рефлекторний спазм ворота (pylorus), що затримує надходження їх у кишку.

Дію сольових проносних можна прискорити вживанням великої кількості теплої води: ефект настає значно раніше — через 1-3 год.

Проносні солі застосовують за потреби швидкого спорожнення кишок одноразовим прийомом препарату. Повторний прийом протягом доби або в найближчі дні неприпустимий через подразнювальну дію цих препаратів.

Після прийому сольових проносних стає неможливою абсорбція в кишках не тільки води, а й різних речовин — харчових, лікарських, отруйних. У зв'язку з цим магнію і натрію сульфат застосовують у випадках отруєння різними лікарськими речовинами й отрутами, прийнятими всередину. Проносні солі запобігають абсорбції і різко прискорюють виведення отрути з травного каналу.

Для цього призначають по 20-30 г солі з великою кількістю теплої води (2-3 склянки).

Сольові проносні використовують з антигельмінтними засобами (гальмують абсорбцію останніх і сприяють підтриманню їх високої концентрації в кишках). Вони прискорюють також виведення гельмінтів і вмісту кишок, у тому числі антигельмінтного препарату. Сольові проносні застосовують також у випадках загрози крововиливу в мозок і при набряку мозку, рідше при набряках, зумовлених хронічною недостатністю серця, для дегідратації організму. У таких випадках натрію сульфат призначають по 20-30 г у концентрованих розчинах (на півсклянки води), що сприяє виведенню з організму максимальної кількості рідини.

Протипоказання: гострі захворювання органів черевної порожнини (апендицит, холецистит, цистит, перитоніт), наявність механічної перешкоди для просування вмісту кишок (защемлена грижа, ілеус), захворювання, які супроводжуються кровотечами з матки, травного каналу тощо.

До препаратів, які підвищують рухову функцію переважно тонкої кишки, належать ті олії, які не розщеплюються і не абсорбуються в кишках (**вазелинова олія**), або розщеплюються і абсорбуються частково (**рицинова — касторова, оливкова, мигдальна, кунжутна, а також риб'ячий жир**). Ці олії або в незміненому, або в емульгованому стані виводяться назовні, сприяючи розм'якшенню калових мас і полегшенню їх просування через товсту кишку.

Олія рицинова (касторова) — прозора густа в'язка жовтувата рідина, має слабкий запах і своєрідний смак. У будь-яких співвідношеннях змішується зі спиртом, ефіром, хлороформом. Отримують з насіння рицини, яка росте у тропічній Африці, культивується в південних районах СНД.

Ця олія сама по собі подразнювальної дії не має, у шлунку не змінюється. Лише у дванадцятипалій кишці вона під впливом ліпази і лужного середовища частково гідролізується на гліцерин і рицинолову (оксипальмітинову) кислоту. Солі цієї кислоти, подразнюючи хеморецептори слизової оболонки кишок, викликають рефлекторне збудження перистальтики. Внаслідок цього прискорюється просування вмісту кишок, швидше настає дефекація. Після прийому столової ложки олії рицинової випорожнення кишок настає через 2-6 год.

У міру видалення вмісту кишок, як і продуктів гідролізу олії рицинової, товста кишка розслаблюється, внаслідок чого можливий тимчасовий запор.

Як проносний засіб олію рицинову призначають всередину дорослим по 15—30 г, а дітям по 5-15 г на прийом, головним чином хворим на ентероколіт, а також хронічний запор у зв'язку з гемороєм, проктитом, тріщиною відхідника. Її застосовують і для підготовки хворих до рентгенологічного дослідження органів черевної порожнини, щоб видалити з кишок газу і вміст. Для цього можна використовувати препарати сени.

Призначати сольові проносні в даному випадку недоцільно, оскільки після їх застосування газу і рідина в кишках залишаються.

Оскільки олія рицинова викликає рефлекторне підвищення моторної функції матки, її можна застосовувати у випадках слабкості пологової діяльності. Для цього її призначають всередину по 40-50 г у поєднанні з окситоцином, хініном, пахікарпіном та ін.

Крім того, в мазях і бальзамах олію рицинову застосовують зовні при виразках, ранах, опіках тощо. Вона входить до складу мазі Вишневського.

Застосування олії рицинової як проносного засобу протипоказане у випадках отруєнь жиророзчинними отрутами (бензолом, фосфором та ін.), а також після приймання препаратів чоловічої папороті: у зв'язку з розчинністю цих речовин в олії прискорюється їх абсорбція і посилюється інтоксикація.

Олію вазелинову призначають усередину по 1-2 ст. ложки на день, переважно хворим з хронічним запором.

Рухову функцію переважно товстої кишки підвищують за допомогою засобів рослинного і синтетичного походження. Найбільшого поширення отримали препарати з рослин, які містять антраглікозиди, а з синтетичних — **фенолфталеїн (пурген)** та **ізафенін**.

Антраглікозиди — це складні ефіри, під час гідролізу яких утворюються похідні антрахінону і цукру. На відміну від серцевих глікозидів антраглікозиди вибірково діють на кишки. Діючими речовинами є не антраглікозиди, як такі, а продукти їх гідролізу, а саме, похідні антрахінону — емодин (тріоксиметилантрахінон) та ін. Ці речовини, подразнюючи інтерорецептори переважно товстої кишки, викликають посилення перистальтики і внаслідок цього її спорожнення.

Припускають, що гідроліз антраглікозидів відбувається не в кишках, а в інших органах, можливо, в печінці. Потім продукти гідролізу їх разом з жовчю виділяються в кишки і впливають на рецептори. Деякі з цих продуктів, а саме, кислота хризофанова, виділяються з організму з молоком і сечею, забарвлюючи їх у жовтий колір. Проносний ефект препаратів, які містять антраглікозиди, настає через 6-10 год, тому їх призначають звичайно на ніч.

Проносні засоби, які містять антраглікозиди, як і синтетичні препарати, застосовують переважно для усунення звичного запору, а також у разі затримки та утруднення дефекації у зв'язку з гемороем. У таких випадках ці препарати приймають у великих дозах, а за неефективності застосовують інші проносні засоби.

Проносні препарати, які містять антраглікозиди, у великих дозах можуть викликати біль у животі й тенезми. З обережністю їх слід призначати вагітним жінкам та годувальницям, а також хворим із захворюваннями печінки та нирок. Негативним реакціям на проносні засоби запобігають ретельним підбором доз.

У медичній практиці широко використовують препарати з кореня ревеню, кори крушини, листя сени тощо.

Корені ревеню (Radices Rhei), багаторічної трав'янистої рослини, використовують у медицині.

Корені та кореневища ревеню містять антраглікозиди, таноглікозиди, кислоту хризофанову, смоли, пектинові речовини, багато крохмалю тощо. З них виготовляють порошок, таблетки, сухий екстракт, сироп. Ці препарати призначають як проносні та жовчогінні засоби при хронічному запорі, атонії кишок, метеоризмі. Інколи їх застосовують як в'язучі засоби (закріплюючий ефект): таноглікозиди не посилюють, а, навпаки, пригнічують моторику кишок. Зв'язуючись з білками, вони утворюють осад, який захищає рецептори слизової оболонки кишок від подразнення. Для досягнення проносного ефекту препарати ревеню призначають у дозах 0,5-2 г на прийом. Сироп ревеню використовують як легке проносне головним чином у педіатрії.

Кора крушини (Cortex Frangulae Alni). Із кори крушини виготовляють рідкі й сухі екстракти, проносні збори тощо. Ці препарати викликають проносну дію через 8-10 год після прийому всередину. Великий латентний період зумовлюється повільним гідролізом антраглікозидів крушини ферментами та бактеріальною флорою товстої кишки в лужному середовищі. Вони починають розпадатись лише в товстій кишці, де і проявляють свою проносну дію. Вона є результатом подразнення рецепторного апарату цього відрізка кишок. Крім того, препарати крушини гальмують абсорбцію з кишок, у зв'язку з чим об'єм кишкового вмісту збільшується, випорожнення кишки полегшується.

Препарати крушини призначають хворим з хронічним запором. Тривале лікування цими препаратами призводить до звикання, що потребує збільшення дози або заміни їх на інші препарати аналогічної дії.

Вагітним жінкам ці препарати *протипоказані*: можуть призвести до викидня.

Сухим стандартизованим препаратом кори крушини є препарат **рамніл**. Його призначають хворим з хронічним запором по 0,2 г на ніч.

Листя сени (Folia Sennae), або **касії вузьколисті** (Folium Cassia) — напівкущовика, що культивується в Середній Азії та Казахстані, містить антраглікозиди, флавонові глікозиди, органічні кислоти, полісахариди тощо.

Листя сени використовують для виготовлення пастою, таблеток екстракту сени сухого, порошку кореня солодки складного, зборів; імпорتنі препарати — **сенаде, пафіол, глаксена, регулакс** та ін. Ці препарати мають проносну дію, оскільки стимулюють моторну функцію кишок, особливо товстої кишки.

Використовують у випадках хронічного запору, післяопераційної атонії кишок, перед хірургічним втручанням.

До складу порошку **кореня солодки складного** (Pulvis Glycyrrhizae compositus) входить 20 частин порошку листя сени, 20 частин плодів кореня солодки, 10 частин порошку плодів фенхеля, 10 частин сірки очищеної та 40 частин порошку цукру. Як легкий проносний засіб призначають по 1-2 чайній ложці 1-3 рази на день з водою.

Збір протигеморойний (Species antihaemorrhoidales) містить листя сени, кору крушини, траву деревію, плоди коріандру та корінь солодки — по 20 частин. Столову ложку збору заварюють склянкою кип'ятку, настоюють 20 хв, проціджують. Призначають по 1/2-1 склянці на ніч.

Фенолфталеїн є синтетичним проносним засобом. За характером проносної дії подібний до антраглікозидів. Є надійним і порівняно легким проносним засобом. Ефект настає через 6-8 год після прийому і зберігається протягом 2-4 днів.

Тривалість дії фенолфталеїну зумовлена тим, що він, абсорбуючись у кишках, надходить до печінки, звідки з жовчю виділяється знову в кишки. У зв'язку з повільним виділенням із організму при повторних введеннях можлива кумуляція, яка проявляється подразненням нирок, висипом на шкірі. Призначають усередину по 0,1-0,2 г на ніч. У менших дозах він викликає розм'якшення калових мас.

Ізафенін порівняно з фенолфталеїном має активнішу проносну дію, він менш токсичний і не подразнює нирок. Збуджує перистальтику переважно товстої кишки. Його можна призначати вагітним жінкам і дітям, а також хворим на захворювання нирок.

Ізафенін входить до складу комбінованих таблеток «Ізаман».

Бісакодил. Ефект настає через 4 — 5 год.

Широко застосовують засоби, що пом'якшують калові маси: **лактолазу, сорбітол, форлакс**.

6.8.2. Засоби, що пригнічують рухову функцію кишок.

6.8.2.1. Засоби, що усувають спазм кишок.

Спазми кишок звичайно супроводжуються болем (**кишкова колька**) різної інтенсивності й локалізації. Вони можуть виникати внаслідок деяких захворювань кишок або інших органів і систем (гіпофункція

надниркових залоз, діабетична кома, інтоксикація лікарськими речовинами, отрутами тощо).

Спазмолітичний вплив на кишки мають лікарські засоби: *м-холінолітичні, гангліоблокуючі, засоби з міотропною дією*. Серед них особливий інтерес мають: **атропіну сульфат, платифіліну гідротартрат, бензогексоній, пірилен, папаверину гідрохлорид, но-шпа** та ін.

6.8.2.2. Протипроносні засоби.

Пронос є симптомом багатьох захворювань та інтоксикацій (дизентерії, холери, інколи туберкульозу, септичних процесів, отруєнь арсеном, солями важких металів тощо). Часто його причиною є недостатня функція шлунка (**ахілія**) і підшлункової залози, захворювання ендокринних залоз.

Ліквідація проносу при цих захворюваннях можлива лише за правильної діагностики і раціонального харчування. Наприклад, при наявності проносу у хворих на туберкульоз ефективним є призначення протитуберкульозних засобів. Пронос у хворих з недостатньою секреторною функцією шлунка або підшлункової залози знімають засобами, що компенсують цю недостатність (**пепсин, шлунковий сік натуральний, панкреатин** та ін.). У випадках, коли причиною проносу є інфекційні процеси, ефективними є засоби з протимікробною дією (*антибіотики, сульфаніламідні препарати, похідні нітрофурану*).

Для ліквідації проносу крім зазначених застосовують засоби, які мають також неспецифічну протизапальну дію.

В'яжучі засоби, вступаючи в реакцію з тканинними білками поверхні слизових оболонок, ерозій і виразок, утворюють альбумінати у вигляді плівки, яка покриває поверхню слизової оболонки шлунка і кишок. Ця плівка захищає її від механічних, термічних і хімічних подразнень, внаслідок чого зменшується потік патологічних імпульсів із зони ушкодження, гальмується абсорбція різних речовин, у тому числі токсичних. У результаті в зоні ушкодження зникає запальна реакція, зменшується моторика кишок, прискорюється епітелізація ерозій і виразок.

Із групи в'яжучих засобів для ліквідації проносу застосовують **танальбін** та інші препарати рослинного походження, а також синтетичний препарат — **бісмуту нітрат основний**.

Танальбін є продуктом взаємодії дубильних речовин з білками (казеїном). На відміну від таніну він не має в'яжучої дії на слизову оболонку порожнини рота, стравоходу і шлунка. Лише в кишках у зв'язку з перетравлюванням білкового компонента звільняється танін, який і викликає в'яжучий ефект. Захищаючи рецептори від подразнення й ослаблюючи запалення, танін зменшує перистальтику кишок і ліквідує пронос. При цьому у зв'язку із звуженням судин слизової оболонки кишок знижується секреція кишкових залоз. Танальбін призначають усередину по 1-2 таблетки 3-4 рази на день.

Як протипроносні засоби застосовують також настої і відвари **трави звіробою** (*Herba Hyperici*), **плоди чорниці** (*Fructus Murtilli*), **плоди черемхи** (*Bassae Pruni racemosae*), **кореневище перстачу** (*Rhizoma Tormentilla*) та ін.

Бісмуту нітрат основний (*Bismuti subnitras*) має в'яжучу і протимікробну дію.

У гастроентерологічній практиці в'яжучі засоби застосовують при багатьох захворюваннях, особливо запальних і запально-виразкових процесах тонкої і товстої кишок (ентерит, ентероколіт, коліт) і діареї різного походження. При таких захворюваннях звичайно назначають бісмуту нітрат основний, танальбін або настої і відвари із зазначених рослин. У випадках інфекційних запальних захворювань кишок ці засоби комбінують з протимікробними. Для усунення проносу часто поєднують в'яжучі засоби зі спазмолітичними, обволікаючими, анальгетиками і адсорбуючими речовинами. При запаленні прямої кишки в'яжучі засоби, часто в поєднанні з анестезином, препаратами беладонни та іншими, застосовують у вигляді клізм і свічок.

Обволікаючі засоби як високомолекулярні речовини, які утворюють з водою колоїдні розчини, механічно захищають слизову оболонку травного каналу від подразнення. Внаслідок цього зменшуються рефлекторні реакції, гальмується моторика кишок, сповільнюється всмоктування у шлунку і кишках, у тому числі лікарських і токсичних речовин. Створюються сприятливі умови для усунення запального процесу.

Обволікаючу дію мають **крохмаль, трагакант, аравійська камедь, препарати з алтейного кореня, бульб салепу, насіння льону** та ін.

Крохмаль (пшеничний, кукурудзяний, рисовий, картопляний) застосовують у вигляді колоїдного розчину (*Mucilago Amyli*), який отримують розчиненням його у гарячій воді. Застосовують зовнішньо, всередину і в клізмах. **Бульби салепу** (*Tuber Salep*) і **аравійську камедь** (*Gummi arabicum*) також застосовують для приготування колоїдних розчинів (слизів). **Корінь алтеї** (*Radix Althaeae*) застосовують у вигляді порошку, настою, екстракту сухого (*Extractum Althaeae siccum*) і сиропу (*Sirupus Althaeae*), як відхаркувальний, протизапальний і обволікаючий засоби. **Насіння льону** (*Semen Lini*) використовують у вигляді відвару та емульсії.

Прийняті всередину адсорбуючі засоби крім протизапальної дії сприяють зниженню кислотності шлункового соку і гальмують моторику кишок, ліквідують метеоризм і пронос.

Найактивнішим адсорбуючим засобом є **вугілля активоване** (*Carbo activatus*): має велику загальну поверхню (1г — близько 200 м²). Випускається у вигляді порошку, гранул і таблеток під назвою **карболен** (*Carbolenum*). Вугілля активоване застосовують як адсорбент при гіперацидному гастриті, метеоризмі, інфекційних захворюваннях травного каналу, харчових інтоксикаціях, отруєннях алкалоїдами (стрихніном, морфіном, атропіном та ін.), барбітуратами, солями важких металів, фосфором, калію ціанідом.

Хворим з підвищеною кислотністю шлункового соку, диспепсією і метеоризмом вугілля активоване призначають усередину по 1/2-1 чайній ложці або 1-2 г кілька разів на день, при інфекційних захворюваннях кишок — по 1-2 столовій ложці на півсклянки води кілька разів на день. При гострих отруєннях лікарськими

речовинами чи отрутами препарат потрібно призначати у великих дозах: по 3-10 столових ложок з наступним введенням сольових проносних засобів.

При метеоризмі адсорбуючі засоби часто поєднують з іншими препаратами. Наприклад, у випадках істеричної аерофагії доцільно вводити їх із седативними і психотропними засобами; при паралітичному метеоризмі — з **пітуїтрином**, холіноміметичними і антихолінестеразними засобами; при метеоризмі внаслідок порушення секреції шлункових і підшлункової залоз — з соком шлунковим натуральним, панкреатином та ін.

При метеоризмі ефективні також **вітрогінні засоби**, які отримують з **листя м'яти перцевої, квіток ромашки лікарської** тощо. Очевидно, вони за рахунок ефірних олій, які містяться в них, рефлекторно поліпшують секреторно-моторну та резорбційну функцію травного каналу, діють протимікробно.

Листя м'яти перцевої (Folia Men-thae piperitae), трав'янистої багаторічної рослини. З листя та суцвіть виділяють ефірну олію. В них є також флавоноїди, каротин, стероли, поліфеноли, мікроелементи (мідь, манган, стронцій тощо).

Основною діючою речовиною ефірної олії м'яти перцевої є **ментол**. Після нанесення на слизову оболонку чи втирання у шкіру він подразнює нервові закінчення, з'являється відчуття холоду та поколювання. При збудженні холодових рецепторів звужуються поверхневі судини і рефлекторно розширюються судини внутрішніх органів. Цим, очевидно, пояснюється зменшення відчуття болю при стенокардії. Ментол має також легку місцевоанестезуючу дію. Подразнюючи рецептори слизової оболонки шлунка і кишок, ментол підсилює перистальтику та секрецію органів травлення. Він має також антисептичні властивості, тому обмежує процеси гниття і бродіння. Препарати м'яти перцевої стимулюють секрецію жовчі.

М'яту перцеву використовують для виготовлення галенових препаратів — настоїв і настоек. Їх застосовують як засоби, що рефлекторно поліпшують кровообіг у судинах мозку та серця, як спазмолітики при спастичних явищах у травному каналі, жовчних шляхах, протоках підшлункової залози.

Олія м'яти перцевої — прозора безбарвна або блідо-жовтого кольору рідина із запахом м'яти. До її складу входить близько 50 % ментолу, 4-9 % ефірів ментолу з кислотами оцтовою та валеріановою. Використовують у мікстурах по 1-3 краплі при метеоризмі, захворюваннях печінки і жовчного міхура, для корекції смаку лікарських препаратів. Входить до складу **корвалолу (валокордину)**.

Квітки ромашки лікарської (Flores Chamomillae Recutitae), однорічної трав'янистої рослини з інтенсивним запахом, що росте на полях, городах, біля житла.

У суцвіттах ромашки лікарської містяться флавоноїди, діоксикумарини, холін, кислота аскорбінова, каротин, гіркі речовини, слизи, ефірна олія.

Ефірна олія ромашки в експерименті стимулює рефлекторну діяльність, збуджує центри довгастого мозку, збільшує частоту дихання і скорочень серця, розширює судини мозку. У великих дозах пригнічує центральну нервову систему, знижує тонус скелетної мускулатури. Жовчогінну дію має не тільки ефірна олія, а й рідкий екстракт ромашки.

Препарати ромашки лікарської (настій, рідкий екстракт, ефірна олія) належать до потогінних, вітрогінних та антиспастичних засобів. Для них властива заспокійлива і знеболювальна дія. Вони прискорюють регенерацію епітелію, пригнічують запалення, процеси бродіння і гниття в кишках.

У вигляді настою ромашки лікарської приймають усередину як спазмолітичний засіб при гастриті, спастичному хронічному коліті, які супроводжуються бродінням у кишках, для стимуляції виділення жовчі та поліпшення травлення. Крім того, його призначають хворим на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, гіперацидний гастрит, при болю, печії, нудоті.

Із синтетичних протипроносних засобів широко використовують **лопераміду гідрохлорид (імодіум, лопедіум)**, який знижує тонус і рухову активність гладких м'язів кишок за рахунок зв'язування з опіатними рецепторами їх стінки. Підвищує тонус сфінктера відхідника. Дія препарату настає швидко і триває 4-6 год.

Показання: гостра і хронічна діарея різного походження, регуляція випорожнень у пацієнтів з ілеостомією.

Побічна дія: головний біль, біль у надчревій ділянці, сухість у роті, алергічні реакції.

Протипоказання: вагітність, лактація, вік до 2 років, гострий виразковий коліт, непрохідність кишок.

До протипроносних засобів належить **сметта**, що має адсорбційну й обволікаючу активність.

6.9. Розчини для парентерального харчування.

Парентеральне харчування є необхідним компонентом лікування у випадках, коли неможливо здійснювати його природним шляхом, особливо у випадках білкового та енергетичного дефіциту виснажених хворих.

Для парентерального харчування можна застосовувати **сироватку і плазму крові людини**, як енергетичний матеріал - **глюкозу і жирові емульсії**. Використовують **гідролізати** і суміші амінокислот — **амінокислот препарати**. Вітчизняні препарати гідролізованого білка містять амінокислоти й мінеральні солі. До їх складу входять **10 незамінних амінокислот** (треонін, лейцин, ізолейцин, фенілаланін, лізин, аргінін, гістидин, метіонін, триптофан) і **7 замінних** (кислоти аспарагінова і глутамінова, серин, гліцин, пролін, аланін, тирозин). Кількісні співвідношення амінокислот у різних препаратах коливаються у значних межах.

Наприклад, поліамін містить 13 L-амінокислот, з яких 8 є замінними, і D-сорбіт.

Фармакодинаміка. Амінокислотні препарати мають пластичну властивість. Вони залучаються до процесів біосинтезу білків, стимулюють анаболізм. На цих властивостях ґрунтується активізація фізіологічних функцій різних органів. Мають також гемодинамічні та дезінтоксикаційні властивості.

Показання: дефіцит білка при захворюваннях травної системи, які супроводжуються порушенням транспортної (всмоктувальної) функції, опікова й променева хвороби, інтоксикація у післяопераційний період тощо. Амінокислотні препарати потрібно застосовувати у поєднанні з глюкозою, вітамінами, гормонами.

Вводять внутрішньовенно повільно крапельно, починаючи з 20 крапель на 1 хв. Якщо хворий добре переносить введення, кількість крапель можна збільшувати до 40-60 на 1 хв. Швидше введення є недоцільним, оскільки амінокислоти не встигають засвоїтися і виводяться нирками. Препарати можна вводити під шкіру, в шлунок чи тонку кишку за допомогою зонда (також краплями). Добова доза становить 1,5-2 л.

Побічна дія: нудота, блювання, тахікардія, порушення дихання, відчуття спраги - у разі підвищеної чутливості хворого чи швидкого введення препарату (після припинення введення побічні реакції зникають без лікування).

Протипоказання: гостре порушення гемодинаміки, масивна втрата крові, шок, декомпенсація функції серця, недостатність печінки, нирок, збудження хворого.

До препаратів амінокислот без електролітів належать **вамін 14 і вамін 18**, а також **інтрафузин**. Є препарати з електролітами (**аміноплазмаль, нефрамін, аміностерил, інфезол**), з глюкозою (**вамін глюкоза**), з вітамінами (**аміносол**).

Для парентерального харчування як біоенергетичний засіб використовують жирову емульсію - **ліпофундин** - 10 чи 20 % емульсія соєвої олії і 7,5 чи 15 г соєвих фосфатидів.

Показання: опіки, тяжкі інфекційні захворювання, післяопераційний період.

Вводять внутрішньовенно крапельно, спочатку по 15-20 крапель на 1 хв, потім, якщо хворий добре переносить препарат, через 10-15 хв кількість крапель протягом 30 хв поступово збільшують до 60 на 1 хв. Вводять близько 500 мл на добу.

Протипоказання: шок, інфаркт міокарда, крововилив у мозок, гілерліпідемія, атеросклероз, захворювання печінки, нефротичний синдром.

Засоби, що впливають на функцію травної системи.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Засоби, що впливають на апетит.

Збір для збудження. Збір — трава полину (8 ч.), трава деревію (2 ч.) — для виготовлення настою з розрахунку 1 ст. ложка на склянку окропу.

Species amare По 1 ст. ложці за 30 хв до їди

Фепранон Драже по 0,025 г.

Phepranolum Усередину по 1 драже 2-3 рази на день за 30 хв до їди

Пентагастрин В ампулах по 2 мл 0,025 % розчину.

Pentagastrinum Підшкірно з розрахунку 6 мкг на 1 кг маси тіла

Гістаміну дигідрохлорид В ампулах по 1 мл 0,1 % розчину.

Histamini dihydrochloridum Підшкірно по 10 мкг на 1 кг маси тіла

Засоби замісної терапії

Кислота хлороводнева У флаконах по 30 і 100 мл. розбавлена

Acidum hydrochloricum dilutum Усередину по 10-15 крап, в 1/2 склянки води під час їди

Пепсин Порошок.

Pepsinum Усередину по 0,2-0,5 г або під час їди (часто разом з кислотою хлороводною розбавленою)

Сік шлунковий У флаконах по 100 мл.

Succus gastricus naturalis Усередину по 1-2 ст. ложці під час або після їди

Ранітидин Таблетки по 0,15 г і 0,3 г.

Ranitidinum Усередину по 0,15 г 2-3 рази на добу

Фамотидин Таблетки по 0,02 г і 0,04 г.

Famotidinum Усередину по 0,02-0,04 г 1 раз на добу

Омепразол Таблетки і капсули по 0,02 г.

Omeprazolum Усередину по 0,02 г 1 раз на добу

Антацидні засоби

Натрію гідрогенкарбонат Порошок.

Natrii hydrogencarbonas Усередину по 0,5-1 г на прийом

Магнію оксид Порошок.

Magnesii oxydum Усередину по 0,25-1 г на прийом; при отруєнні кислотами і як легкий проносний засіб — по 3-5 г на прийом

Альмагель У флаконах по 170 мл.

Almagel Усередину по 1-2 ч. ложки за 30 хв до їди, увечері перед сном

Блювотні та противоблювотні засоби

Апоморфін гідрохлорид Порошок; в ампулах по 1 мл 1 % розчину.

Apomorphini hydrochloridum Підшкірно по 0,2-0,5 мл 1 % розчину

Етаперазин Таблетки, покриті оболонкою, по 0,1 г.

Aethaperazinum Усередину по 1/2-2 табл. 3-4 рази на день

Таблетки «Аерон» Таблетки, покриті оболонкою.

Tabuletae «Aeronom» Усередину по 1-2 табл. за 30-60 хв до відправлення транспорту, потім ще одну таблетку через 6 год

Метоклопрамід Таблетки по 0,01 г; в ампулах по 2 мл 0,5 % розчину.

Metoclopramidum Усередину по 1-2 табл. 2-3 рази на день до їди; внутрішньом'язово або внутрішньовенно 2-6 мл на добу

Жовчогінні засоби, гепатопротектори

Таблетки «Алохол» Таблетки, покриті оболонкою.

Tabulettae «Allocholum» Усередину по 2 табл. 3 рази на день після їди

Таблетки «Холензим» Таблетки, покриті оболонкою.

Tabulettae «Cholenzymum» Усередину по 1 табл. 1-3 рази на день

Холосас У флаконах по 300 мл.

Cholosasum Усередину по 1 ч. ложці 2-3 рази на день

Холагол У флаконах по 10 мл.

Cholagolum Усередину по 5 крап. 3 рази на день за 30 хв до їди; під час нападів жовчної кольки — по 20 крап. на прийом

Магнію сульфат Порошок; драже по 0,035 г.

Magnesii sulfas Усередину по 1 ст. ложці 20-25 % розчину, по 1-2 драже на день після їди; для дуоденального зондування у дванадцятипалу кишку по 50 мл 30-33 % розчину

Фламін Таблетки по 0,05 г.

Flaminum Усередину по 1 табл. 3 рази на день за 30 хв до їди

Есенціале В ампулах по 5 мл.

Essentiale Внутрішньовенно по 5 мл

Проносні засоби

Магнію сульфат Порошок.

Magnesii sulfas Усередину по 10-30 г натще або за 30хв до їди

Олія рицинова У флаконах по 30 і 50 мл; капсули по 1 г.

Oleum Ricini Усередину по 15-20 г

Екстракт крушини сухий Таблетки, покриті оболонкою, по 0,2 г.

Extractum Frangulae siccum Усередину по 1-2 табл. перед сном

Таблетки екстракту сени Таблетки по 0,3 г.

Tabulettae extracti Sennae siccum Усередину по 1-2 табл. перед сном

Фенолфталеїн Таблетки по 0,1 г.

Phenolphthaleinum Усередину по 1-2 табл. на прийом

Ізафенін Таблетки по 0,01 г.

Isapheninum Усередину по 1/2-1 табл. 1-2 рази на день

Протипроносні засоби

Лоперамід гідрохлорид Капсули і таблетки по 0,002 г; розчин для приймання всередину 0,02 % по 100 мл.

Loperamidi hydrochloridum Усередину 2 капсули або таблетки, а потім по 1 табл. після кожного акту дефекації. Максимальна добова доза — 8 капсул

Засоби, що застосовують при порушенні екскреторної функції підшлункової залози

Панкреатин Таблетки по 0,25 і 0,5 г.

Pancreatinum Усередину по 1 табл. 3 рази на день

Панзинорм форте Таблетки, покриті оболонкою.

Panzynorm forte Усередину по 1 табл. 3 рази на день під час їди

Фестал Драже в упаковці по 60 і 100 шт.

Festal Усередину по 1-3 драже під час чи після їди

Контрикал У флаконах по 10 000, 30 000, 50 000 ОД.

Contrykal Внутрішньовенно крапельно по 10000-50000 ОД на добу; у черевну порожнину по 10000-20000ОД

Розчини для парентерального харчування

Поліамін У флаконах по 100, 200 і 400 мл.

Polyaminum Внутрішньовенно крапельно

Ліпофундин У флаконах по 100 і 500 мл.

Lipofundinum Внутрішньовенно крапельно

Класифікація. Серед засобів, що впливають на систему крові, розрізняють такі:

I. Засоби, що впливають на кровотворення.

1. Стимулятори еритропоезу.
2. Стимулятори лейкопоезу.

II. Засоби, що впливають на згортання крові.

1. Засоби, що підвищують згортання крові(коагулянти).
2. Засоби, що знижують згортання крові (антикоагулянти).

а) антикоагулянти прямої дії;

б) антикоагулянти непрямої дії.

III. Засоби, що впливають на фібриноліз.

1. Фібринолітичні засоби.
2. Засоби, що пригнічують фібриноліз.

IV. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів.

7.1. Засоби, що впливають на кровотворення.

До цієї групи належать різноманітні засоби, що як стимулюють, так і пригнічують кровотворну систему.

7.1.1. Стимулятори еритропоезу

Засоби цієї групи стимулюють синтез гемоглобіну й утворення еритроцитів, збільшують кількість їх в одиниці об'єму крові.

Залежно від етіології й патогенезу анемії хворих лікують різними фармакологічними засобами. Разом з тим варто враховувати, що анемія часто є супутником різних захворювань. При цьому слід усунути причину, яка викликала її. Для зручності розгляду принципів лікування хворих з анемією, її можна умовно розділити на 4 основні групи:

1. **Нормобластна (залізодефіцитна) анемія** — продукуються нормальні зрілі еритроцити, проте у недостатній кількості і з пониженим вмістом гемоглобіну. Колірний показник при цьому низький, тому її називають гіпохромною.

2. **Мегалобластна (фолієводефіцитна) анемія** — кількість еритроцитів зменшується, визначаються пойкилоцити, незрілі форми, які містять підвищену кількість гемоглобіну. Колірний показник підвищений — гіперхромна анемія.

3. **Гіпопластична анемія** — недостатня кількість нормальних еритроцитів із зниженим вмістом гемоглобіну; порушена регенерація кісткового мозку.

4. **Гемолітична анемія** — підвищене руйнування нормальних еритроцитів.

Нормобластна (залізодефіцитна) анемія розвивається найчастіше. Хворим призначають препарати заліза (заліза закисного сульфат і лактат).

Заліза (закисного) сульфат і лактат призначають у капсулах по 0,3-1 г. Драже «**Фероплекс**» містить заліза сульфат і кислоту аскорбінову, таблетки «**Ферокаль**» — заліза сульфат із церберолецитином і кальцію фруктозодифосфатом. Таблетки «**Гемостимулін**» — заліза лактат з міді сульфатом. Капсули і таблетки заліза слід ковтати не розжовуючи (негативний вплив на зубну емаль).

Для внутрішньовенного введення використовують **ферковен**, який складається із заліза сахарату, кобальту глюконату і розчину вуглеводів.

Створено людський рекомбінатний еритропоетин — комплекс глікопротеїдів. Випускається у вигляді препарату **епоетин альфа**. Стимулює проліферацію і диференціацію еритроцитів.

Фармакокінетика. Абсорбція і засвоєння заліза організмом — процес складний і залежить від багатьох чинників. Залізо з тваринних продуктів краще абсорбується, ніж з рослинних, цистеїн і метіонін підвищують абсорбцію заліза. Абсорбції заліза сприяють кислота хлороводнева, аскорбінова, бурштинова, фруктоза. У випадках гіпоацидного стану шлунка вміст у харчових продуктах значної кількості солей кальцію, фосфору, алюмінію, магнію, натрію гальмує транспорт заліза.

За наявності кислоти хлороводневої у шлунку залізо частково перетворюється на заліза біхлорид, частково утворює розчинні комплекси з харчовими речовинами і надходить у кишки. У шлунку може абсорбуватись 1-2% заліза, а решта — в кишках, головним чином у дванадцятипалій кишці шляхом активного транспорту. У клітинах епітелію слизової оболонки кишок залізо сполучається переважно з апоферитином і створює комплекс феритин, який у крові сполучається з білком трансферином і у вигляді феротрансферину надходить до депо (кістковий мозок, печінка, селезінка), де може утилізуватися чи депонуватися у вигляді феритину (в одній молекулі міститься майже 4 500 атомів заліза) і подібного до нього гемосидерину.

При парентеральному введенні залізо швидко надходить у кров, де сполучається з трансферином. Виводиться із сечею, потом, епітелієм, який відлущується, частково через слизову оболонку травного каналу. Жінки втрачають заліза більше, ніж чоловіки. Регуляція балансу заліза в організмі здійснюється абсорбцією (всмоктуванням): у разі дефіциту абсорбція (транспорт) підвищується, у разі надмірності — припиняється.

Фармакодинаміка. Залізо стимулює еритропоез. Будучи важливою складовою частиною гемоглобіну і багатьох тканинних ферментів, цей біометал є необхідним для їх побудови.

Показання: нормобластна (залізодефіцитна) анемія різноманітної етіології.

Усередину призначають у таблетках або капсулах препарати дво- і тривалентного заліза після їди, які потрібно запивати розведеною кислотою хлороводневою (10-15 крапель на 0,5 склянки води) чи одночасно приймати по 0,1-0,2 г кислоти аскорбінової.

Мідь, як мікроелемент, сприяє транспорту заліза з кишок і каталізує утворення гему, до складу якого входить залізо.

Мідь міститься у препараті «**Гемостимулін**».

Побічна дія. Після прийому всередину внаслідок подразного впливу може виникати нудота, блювання, зниження апетиту. Сполучаючись із сірководнем у кишках, залізо може викликати запор. У випадках тривалого приймання може виникати інсомнія, тахікардія, висип на шкірі. У разі парентерального введення препаратів заліза може виникати біль у місці ін'єкцій, в попереку, стиснення в грудях.

Протипоказання: виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, ентерит, гемолітична анемія, гемосидероз, гострий нефроз.

Коамід — комплексна сполука кобальту і нікотинамід — використовується як стимулятор еритропоезу. Коамід можна застосовувати з препаратами заліза. Легко абсорбується, міститься в кістковому мозку, печінці, нирках, у білках плазми крові, еритроцитах. Виводиться нирками, а також з вмістом кишок.

Фармакодинаміка. Сприяє засвоєнню заліза і залученню його до метаболічних процесів. Стимулюючи вироблення еритропоетину, активізує еритропоез. Підвищує синтез амінокислот, активність

сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази, збільшує вміст у тканинах РНК і ДНК.

Вводять підшкірно по 1 мл 1 % розчину один раз на добу. Можна призначати всередину в порошок по 0,1 г тричі на добу.

Побічна дія: зрідка нудота, запаморочення.

Протипоказання: тяжкі захворювання серця і судин.

Хворим на мегалобластну анемію призначають **ціанокобаламін** (віт. В₁₂). Це кристалічний порошок рубіново-червоного кольору. У природі синтезується синьо-зеленими водоростями, актиноміцетами, бактеріями. В організмі людини і тварин синтезується мікрофлорою кишок. Надходить до організму з продуктами тваринного походження.

Фармакокінетика. У шлунку сполучається з гастромукопротеїдом, що запобігає поглинанню його мікрофлорою кишок. Комплекс гастро-мукотепід-ціанокобаламін абсорбується у тонкій кишці незначною мірою. У кров ціанокобаламін надходить у вільному стані і з'єднується до 93 % з глобуліном. Із крові надходить у печінку, де перетворюється на активну форму — **кобамамід**. Незначна частина надходить у різні органи. Резерв ціанокобаламіну і його коферменту в печінці є достатнім для того, щоб задовольнити потребу в ньому протягом 2-3 років.

Виведення вітаміну при парентеральному введенні здійснюється більш ніж на 50 % нирками, а кишками лише на 6-7 %. Після перорального прийому нирками виділяється 1 -2 %, тоді як більша частина виявляється у калі.

Фармакодинаміка. Стимулює перехід мегалобластного типу кровотворення в нормобластний, знижує процеси гемолізу. Еритропоетичний ефект ціанокобаламіну зумовлений впливом на процеси обміну. Він спільно з фолієвою кислотою бере участь у синтезі пурино- і піримідинових основ, внаслідок чого посилюється синтез нуклеїнових кислот. Активізує синтез білка, метіоніну — донатора метильних груп, необхідних для гемопоезу. Бере участь в обміні жирів, зокрема, в синтезі мієліну та інших ліпопротеїдів, а також у вуглеводному обміні.

Показання: злаякісна мегалобластна анемія (авітаміноз В₁₂), інші форми анемії, променева хвороба, трофічні й запальні захворювання центральної і периферичної нервової системи, реконвалесценція після тяжких виснажливих захворювань і травм.

Вводять під шкіру і внутрішньом'язово по 50-500 мкг.

Побічна дія: алергічні реакції, підвищена збудливість, тахікардія, біль у ділянці серця, ліпоїдна інфільтрація печінки.

Протипоказання: еритремія, тромбоемболія.

Кислоту фолієву (віт. Вс) призначають хворим на мегалобластну анемію. Міститься в листках рослин. Вперше виділена в 1941 р. Хімічну будову встановлено в 1945 р. Молекулу складають птеридин, мариамінобензойна і глютамінова кислоти.

Фармакокінетика. У разі приймання всередину швидко і повністю абсорбується головним чином у дванадцятипалій кишці. У крові виявляється 92-98 % через 36 год. Майже 87 % міститься в еритроцитах, решта — у плазмі крові. Із крові надходить до печінки, в якій депонується і перетворюється на активні форми. Близько 50 % препарату виводиться нирками, решта — кишками.

Фармакодинаміка. В організмі кислота фолієва перетворюється на тетрагідрофолієву, її активну форму, яка бере участь у синтезі пуринових основ, необхідних для утворення РНК і ДНК, метіоніну, який відіграє суттєву роль у кровотворенні. Має ліпотропні властивості, знижуючи вміст жиру в печінці, регулює обмін і вміст холіну в плазмі й печінці.

Показання: мегалобластна анемія (разом з ціанокобаламіном), спру, макроцитарна анемія аліментарного походження, лейкопенія, хронічний гепатит, хвороба Боткіна. Призначають усередину.

Вітогенат — препарат свіжої печінки великої рогатої худоби. Прозора рідина жовтого кольору, містить ціанокобаламін, кислоту фолієву та інші біологічно активні речовини.

Призначають хворим на різні форми анемії, захворювання печінки, атрофічний гастрит. Вводять у м'язи по 1-2 мл на день.

Гіпопластична й гемолітична форми анемії важко піддаються лікуванню. Важливо з'ясувати й усунути етіологічний чинник. Із лікарських засобів призначають **ціанокобаламін, кислоти фолієву, аскорбінову, нікотинову**, інші вітаміни — **тіамін, рибофлавін, піридоксин**. Призначають також переливання крові, пересадку кісткового мозку.

Еритропоетин — застосовують при анемії різного походження.

Для лікування хворих на анемію широко використовують фітотерапію. Рослини та їх препарати багаті на різноманітні біологічно активні речовини, мікроелементи. Вони підвищують стійкість до несприятливих впливів, загальну активність організму і гемопоез.

Суніці лісової плоди містять кислоти аскорбінову і фолієву, пектини, цукри, солі заліза, кобальту, кальцію, мангану, фосфору та ін.

Смородини чорної плоди містять кислоту аскорбінову, рутин, тіамін, каротин, пектини, цукри, органічні кислоти, калій і залізо (майже 10 мг у 100 г) та ін.

Плоди суніці лісової і смородини чорної використовують у натуральному вигляді, сиропах, компотах та ін.

Шипшини плоди містять кислоту аскорбінову, рутин, рибофлавін, філохітон, токоферол, органічні кислоти, пектини, цукри, флавонові глікозиди, солі заліза, мангану, магнію та ін. Застосовують головним чином у вигляді настою 1 : 20.

7.1.2. Стимулятори лейкопоезу.

Порушення лейкопоезу, які супроводжуються зменшенням кількості лейкоцитів, можуть виникати внаслідок токсичної дії на кістковий мозок великих доз отруйних і лікарських речовин (бензол, арсен, протипухлинні засоби, похідні піразолону та ін.), йонізуючого випромінювання тощо. Лейкопенія може виникнути у випадках підвищеної загибелі лейкоцитів внаслідок впливу антилейкоцитарних антитіл, котрі можуть утворюватися під впливом інфекцій, повторного введення деяких лікарських засобів у малих дозах (**амідопірин, бутадіон, діакарб, сульфаніламід, похідні фенотіазину, тубазид, стрептоміцин** та ін.). Тяжчим є перебіг лейкопенії, яка виникла внаслідок променевих уражень, та аліментарно-дістрофічної.

Розвиток агранулоцитозу пов'язують із порушенням синтезу нуклеїнових кислот і білка, які необхідні для побудови клітин. Тому як неспецифічні стимулятори лейкопоезу можна використовувати **андрогени**, які мають анаболічні властивості, **кислоту фолієву, ціанокобаламін, піридоксин** та ін. Застосовують і спеціально створені *стимулятори лейкопоезу* — похідні піримідину, деривати нуклеїнових кислот. Перші дослідження впливу їх на процеси регенерації і лейкопоез виконані М. В. Лазарєвим та його учнями.

Натрію нуклеїнат — застосовують головним чином як стимулятор лейкопоезу. При внутрішньом'язових ін'єкціях (5-10 мл 2 чи 5 % розчину) може виникати біль у місці введення, брадикардія, задишка.

Метилурацил (2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин) — активує ферменти клітин, стимулюючи синтез піримідинових основ, посилює ріст і розмноження клітин, прискорюючи процеси репарації, стимулює лейкопоез, вироблення антитіл, інтерферону, має протизапальні властивості. Підвищує стійкість організму до крововтрати і кисневої недостатності.

Показання: лейкопенія, агранулоцитоз, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, рани з млявим перебігом, опіки, переломи кісток, хронічний панкреатит.

Призначають усередину по 0,5 г 3-4 рази на день і місцево у 5-10 % мазях.

Аналогічно діє **пентоксил** (4-метил-5-оксиметилурацил), який в організмі перетворюється на метилурацил. Призначають усередину по 0,2-0,4 г 3-4 рази на день у тих самих випадках, що й метилурацил. Може викликати диспепсичні явища внаслідок подразної дії, тому його слід приймати після їди.

Призначають усередину по 0,02 г 3-4 рази на день.

Лейкоген (2-(α -феніл- α -карбетоксиметил)-гіазолідин-4-карбонова кислота) — має виразний стимулюючий вплив на лейкопоез. Застосовують у випадках лейкопенії, агранулоцитозу. Його добре переносять хворі. Він потенціює лікувальний ефект інших стимуляторів лейкопоезу.

Протипоказання: пухлинні захворювання кровотворної системи й лімфоїдної тканини.

В останні роки методом генної інженерії створено рекомбінантні людські колонієстимулюючі фактори.

Молграмостин (лейкомакс) — глікопротеїд, стимулює проліферацію і диференціацію гранулоцитів та моноцитів. **Філграстим** — поліпептид, стимулює проліферацію і диференціацію попередників гранулоцитів, підвищує їх активність.

Показання: профілактика і лікування пригнічення лейкопоезу різної етіології, комплексне лікування хворих на СНД.

7.2. Засоби, що впливають на згортання крові.

Засоби цієї групи застосовують при порушеннях зсідання крові — зниженні чи підвищенні активності коагуляційних процесів.

7.2.1. Засоби, що підвищують згортання крові (коагулянти).

При кровотечах, зумовлених порушенням цілості кровоносних судин, підвищеною проникністю стінки капілярів, недостатньою активністю системи згортання крові, застосовують гемостатичні засоби різноманітного механізму дії. Вони можуть бути звичайними складовими частинами системи згортання крові, антагоністами гепарину і фібринолізину, можуть підвищувати в'язкість крові і зменшувати проникність стінки капілярів.

Натуральними антигеморагічними факторами є **віт. К₁ (філохінон)** і **віт. К₂**. Це група похідних 2-метил-1,4-нафтохінону. В організм філохінон (віт. К₁) надходить з рослинною їжею, а віт. К₂ міститься у тваринних продуктах і синтезується кишковою флорою. Жиророзчинні вітаміни К₁ і К₂ активніші від синтетичного водорозчинного **віт. К₃ (вікасолу -2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохінон-2-сульфонат натрію)**, який синтезував у вікасол.

Фармакокінетика. Жиророзчинні вітаміни (К₁ і К₂) — нафтохінони абсорбуються в тонкій кишці за наявності жовчі і надходять у лімфу, а водорозчинний (К₃) — у кров. У крові вони сполучаються з білками плазми. Натуральний філохінон і синтетичний вітамін К₁ (фітометадіон) в органах і тканинах перетворюються на вітамін К₂. Метаболіти його (близько 70 % введеної дози) виводяться нирками.

Фармакодинаміка. Віт. К збільшує згортання крові підвищенням синтезу протромбіну та інших факторів зсідання крові (VI, VII, IX, X) переважно в печінці. Впливає на синтез фібриногену, бере участь в оксидному фосфоруванні. Ефект розвивається повільно — через 12-18 год після введення. Вікасол призначають всередину в таблетках по 0,015 г і внутрішньом'язово по 1 мл 1 % розчину.

Як джерело віт. К використовують рослинні препарати. Вони містять інші вітаміни, біофлавоноїди, різні речовини, які можуть сприяти згортанню крові.

Кропиви дводомної листя. Містить віт. К, кислоти аскорбінову і пантотенову, каротиноїди, хлорофіл, дубильні речовини, солі заліза, органічні кислоти тощо.

Водяного перцю трава. Містить вітаміни (філохінон, кислоту аскорбінову, віт. Р, ретинол, токоферол, кальциферол) і флавоноїди, дубильні речовини тощо.

Показання. Віт. К найефективніший у випадках гіпотромбемії (шлункова, кишкова, гемороїдна,

гінекологічна, легенева кровотеча, а також з капілярів внаслідок травм і хірургічних операцій, променевих уражень). Його призначають профілактично перед операцією, пологами, при захворюванні печінки, тривалому лікуванні сульфаніламідними препаратами та антибіотиками (пригнічують кишкову флору, яка синтезує віт. К₂).

Протипоказання: тромбоемболія, підвищене згортання крові.

Як активатори системи згортання крові певний інтерес викликають **препарати кальцію**. Вони добре абсорбуються. У крові перебувають у сполуках і в йонізуючому стані (активний і йонізований кальцій). Депонуються в кістковій тканині, виводяться кишками і частково нирками.

Фармакодинаміка. Йони кальцію стимулюють утворення тромбопластину, перетворення протромбіну на тромбін, полімеризацію фібрину. Зменшують проникність стінки кровоносних судин.

Показання: шлункова, кишкова, легенева, маткова кровотеча, що зумовлена тромбоцитопенією, підвищеною проникністю стінки судин. Варто вводити препарати кальцію під час переливання крові (свіжоцитратної і консервованої). У таких випадках аніони цитрату зв'язують не тільки йони кальцію крові, яку переливають, а й можуть зв'язувати частину йонів кальцію реципієнта.

Кальцію хлорид вводять внутрішньовенно повільно (5-15 мл 10 % розчину) і всередину (по 1 ст. ложці 10 % розчину 3-4 рази на день).

Кальцію глюконат вводять внутрішньовенно, внутрішньом'язово (по 10 мл 10 % розчину) і всередину (по 1-5 г).

Тромбін застосовують місцево для зупинення кровотеч з дрібних кровоносних судин під час операцій і травм. Розчином тромбіну просочують марлеві тампони і прикладають їх до кровоточивих поверхонь. Можна вводити в інгаляціях, у вигляді аерозолі.

Фібриноген — білок плазми крові людини. Ефективний у випадках гіпофібриногенемії, великої крововтрати, променевих уражень, захворювань печінки.

Свіжоприготовлений розчин вводять внутрішньовенно крапельно. Протипоказаний хворим на інфаркт міокарда.

Грициків трава — містить кислоту аскорбінову, дубильні речовини, органічні кислоти, інозит, глікозиди, фітонциди та ін.

Призначають хворим з легеневою, шлунковою, кишковою, нирковою, матковою кровотечею, особливо в разі недостатнього утворення фібрину.

Етамзилат — знижує проникність стінки кровоносних судин, сприяє утворенню тромбопластину. Застосовують для профілактики і припинення паренхіматозних кровотеч.

Призначають місцево, всередину, внутрішньовенно і внутрішньом'язово.

Протаміну сульфат — білковий препарат, отриманий із сперми лосося. Має властивість сполучатися з гепарином, інактивуючи його.

Призначають переважно для нейтралізації гепарину у випадках надмірного введення його як антикоагулянта.

Вводять 1 % розчин внутрішньовенно струминно і крапельно. Може спостерігатися зниження артеріального тиску, брадикардія, алергічні реакції.

Протипоказання: тромбоцитопенія, артеріальна гіпотензія, недостатність функції кори надниркових залоз.

7.2.2. Засоби, що знижують згортання крові (антикоагулянти).

Антикоагулянти використовують для профілактики і припинення тромбоутворення, що вже розпочалось. Широко застосовують у кардіології, оскільки підвищене згортання крові спостерігається у хворих на гіпертензивну хворобу, атеросклероз та інші захворювання.

Залежно від механізму дії, швидкості й тривалості ефекту, ці засоби поділяють на *антикоагулянти прямої дії і непрямой*. До них можна зарахувати фібринолітичні засоби, які сприяють лізису тромбів, і ті, що перешкоджають їх утворенню.

7.2.2.1. Антикоагулянти прямої дії.

Цій групі антикоагулянтів властива швидка дія. Вони інактивують фактори згортання крові.

Гепарин — це глікозаміноглікан (мукополісахарид), який виробляють базофільні гранулоцити сполучної тканини (тучні клітини). Складається з решток D-глюкуронової кислоти і глікозаміну, які естерифіковані сірчаною кислотою, котра надає йому негативного заряду. Молекулярна маса гепарину майже 16 000 D.

Гепарин міститься в печінці, легенях, селезінці, м'язах та ін. Його отримують з легень великої рогатої худоби і слизової оболонки кишок свиней. Вперше у чистому вигляді гепарин було вилучено в 1922 р. з печінки (һераг — звідси й отримав свою назву).

Фармакокінетика. Після введення під шкіру максимальний рівень у плазмі крові настає через 40-60 хв, внутрішньом'язово — через 15-30, внутрішньовенно — через 2-3 хв. Сполучається з білками плазми крові на 95%, оборотно сполучається також із різноманітними протеазами, які беруть участь у процесі коагуляції крові. Його захоплюють клітини системи мононуклеарних фагоцитів, в яких він може частково розпадатися. Частково метаболізується в печінці. Період напіввиведення із крові після введення у вену залежить від дози і становить 60-150 хв. Майже 20 % введеної дози виводиться нирками у незміненому вигляді, а також у вигляді урогепарину. В разі недостатності печінки гепарин кумулюється.

Фармакодинаміка. Як антикоагулянт пригнічує агрегацію і аглютинацію тромбоцитів, фазу утворення тромбопластину, тромбіну і фібрину. Діє також фібринолітично шляхом активації факторів, які здійснюють фібриноліз. Гепарин впливає на головні ланки системи згортання крові, і його можна вважати універсальним

антикоагулянтом.

Крім впливу на коагуляцію гепарин має інші важливі біологічні властивості. Активує ліпопротеїдліпази, знижуючи в крові концентрацію холестерину й ліпопротеїдів, пригнічує гіалуронідазу, знижуючи проникність стінки судин, реакцію антиген — антитіло. Поліпшує мікроциркуляцію, підвищує діурез (антагонізм з альдостероном).

Бере участь у тканинному обміні речовин — знижує рівень глюкози, підвищує вміст β -глобуліну в крові, підвищує стійкість до гіпоксії, деяких екзотоксинів.

Показання: тромбоз і емболія різної локалізації, профілактика і обмеження тромбоутворення у разі підвищеного згортання крові, запобігання коагуляції крові у випадках кровообігу під час операцій на серці, великих судинах, штучної нирки, переливання крові.

Гепарин також застосовують як засіб, який сприяє зменшенню в крові вмісту холестерину і β -ліпопротеїдів, поліпшенню мікроциркуляції та вільного кровообігу, як імуносупресивний і протизапальний засіб при аутоімунних захворюваннях (ревматоїдний артрит тощо).

Гепарин вводять за показаннями внутрішньовенно, внутрішньом'язово, під шкіру від 5000 до 20 000 ОД на добу, на курс - до 40 000-80 000 ОД. *Одна одиниця дії* (ОД) — це найменша кількість гепарину, яка запобігає згортанню 1 мл крові протягом доби. Після введення у вену ефект продовжується 4-5 год, внутрішньом'язово — близько 6, підшкірно — 8-12 год. Місцево у випадках тромбофлебіту, трофічних виразок кінцівок призначають у вигляді мазей.

Дози гепарину визначають індивідуально, залежно від чутливості до нього хворих. Люди повні, хворі на гіпертензивну хворобу, атеросклероз менш чутливі до гепарину, ніж худорляві, з порушенням функції печінки, нирок.

Для визначення переносності гепарину слід проводити пробу на чутливість. Під шкіру вводять 0,1 мл розчину гепарину і через кожних півгодини у крові підраховують кількість тромбоцитів. Зменшення їх кількості нижче 50 000 свідчить про анафілактичний стан. Гепарин при цьому вводити не варто.

Побічна дія. Кровотеча ниркова, носова, гематоми при внутрішньом'язових ін'єкціях і введенні під шкіру, алергічні реакції. При кровотечі у вену вводять 3-5 мл 1 % розчину **протаміну сульфату**.

Протипоказання: зниження ШОЕ, виразкові і пухлинні ураження травного каналу, лейкоз, гіпопластична анемія, тяжкі захворювання печінки, нирок, ендокардит, активний туберкульоз, вагітність, лактація.

Останнім часом частіше застосовують низькомолекулярний гепарин — **фраксипарин (надропарин кальцій), фрагмін (дальгепарин кальцій), клексан (епоксипарин кальцій)** та ін, які отримують зі стандартного гепарину шляхом деполімеризації у спеціальних умовах. Цей препарат має більшу антитромботичну активність, дія його за тривалістю перевищує дію гепарину.

Гірудин — поліпептид, який виробляється слинними залозами п'явок. З тромбіном утворює неактивні сполуки. Як препарат не випускається, тому використовують п'явок, яких прикладають до шкіри. Вони, присмоктавшись до шкіри, вводять у кров гірудин, що чинить антикоагулянтну дію. Ефект триває майже 2 год.

Застосовують у випадках поверхневого тромбофлебіту, іноді під час гіпертензивного кризу, що супроводжується головним болем. У таких випадках п'явки прикладають до шкіри потилиці.

Численні спроби створити і застосувати у клініці синтетичні замінники гірудину — гірудиноїди (різноманітні протеїни) не мали успіху. Створені продукти виявилися більш токсичними і менш активними, ніж антикоагулянти, порівняно з гірудиним.

Натрію цитрат — зв'язує вільні йони кальцію, витісняючи його з реакцій коагуляції, пригнічує адгезію тромбоцитів. Як антикоагулянт застосовують під час переливання і для консервування крові, приготування препаратів із крові, для різноманітних гематологічних досліджень.

7.2.2.2. Антикоагулянти непрямої дії.

Антикоагулянти непрямої дії є антагоністами віт. К₁, які, можливо, витісняють його з ферментних систем, що беруть участь в утворенні протромбіну та інших факторів коагуляції. Їхня дія розвивається повільно і тільки в організмі. Це **похідні кумарину** та **індандіону**, які за структурою подібні до активної частини віт. К — 2-метил-1,4-нафтохінону:

Кумарин було відкрито в 1922-1924 рр. при з'ясуванні причин зниження згортання крові й кровотеч у великої рогатої худоби в Канаді та США під час годування конюшиною, що починала загивати. Згодом із зіпсованої конюшини вилучили **дикумарин**, який утворюється із кумарину під впливом грибів. Після визначення хімічної структури дикумарину його було отримано синтетично (потім також інші похідні кумарину, деякі з них застосовуються у клініці).

Похідні индандіону як антикоагулянти почали вивчати після того, як в експерименті на тваринах було виявлено їхню антикоагулянтну дію. Велику роботу із синтезу та вивчення похідних индандіону здійснили вчені Інституту органічної хімії Латвії.

Із численних похідних кумарину та индандіону в клініці застосовують лише досить активні і найбезпечніші препарати: **неодикумарин, синкумар, фенілін**.

Фармакокінетика похідних кумарину та индандіону мало чим відрізняється. Вони абсорбуються у травному каналі, із крові надходять до різних органів, переважно в печінку, виводяться нирками. Похідні индандіону можуть забарвлювати сечу в рожевий колір.

Антикоагуляційна дія **неодикумарину** настає через 2-3 год після введення, максимальний ефект — через 16-18 год, загальна тривалість дії — майже 48 год. Максимальний ефект синкумару настає через 36-48 год, триває 2-4 дні. Тривало діє, подібно до **синкумару, фепромарон**. Обидва препарати кумують.

Антикоагуляційна дія **феніліну** настає через 8-10 год після введення і досягає максимального ефекту через 24-30 год.

Фармакодинаміка. Будучи конкурентними антагоністами віт. К₁ непрямі антикоагулянти порушують синтез факторів коагуляції крові, поступово знижуючи її згортання. Непрямі антикоагулянти підвищують проникність стінки кровоносних судин, знижують тонус бронхів, кишок. Гальмують реакцію взаємодії антигену з антитілом, оборотно пригнічують активність деяких ферментів (трипсин, рибонуклеаза, фумараза), стимулюють виведення сечової кислоти.

Показання: тромбофлебіт, тромбоз, тромбоемболія, облітеруючий ендартерит, ішемічна хвороба серця, яка супроводжується коронаросклерозом, у хірургії — в післяопераційний період для запобігання тромбоутворенню.

Призначаючи непрямі антикоагулянти, слід враховувати індивідуальну чутливість хворих.

Побічна дія: кровотечі шлункові, кишкові, носові та інші крововиливи у випадках передозування. Рідко — алергічні реакції, головний біль, диспепсичні явища.

При геморагії препарат відміняють, дають **вікасол, кислоту аскорбінову, рутин, препарати кальцію**.

Протипоказання: знижене згортання крові, підвищена проникність стінки судин, ендокардит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, злоякісні пухлини, порушення функцій печінки, нирок, вагітність.

7.2.3. Засоби, що впливають на фібриноліз.

7.2.3.1. Фібринолітичні засоби.

Фібринолітична система крові забезпечує розчинення внутрішньосудинних тромбів та відкладень фібрину у тканинах і порожнинах організму.

Підвищення фібринолітичної активності крові спостерігається у хворих на променеву хворобу, з септичними станами, тяжкими ушкодженнями внутрішніх органів. Вважають, що в таких випадках з мікробних тіл та ушкоджених клітин органів виділяються ферменти, які активізують фібриноліз. Підвищенню фібринолітичної активності крові сприяють також підвищене фізичне навантаження, психічне збудження.

Речовини, які підвищують фібринолітичну активність крові, можуть діяти безпосередньо на фібринний згусток. До них відносять **фібринолізин, трипсин**, які безпосередньо лізують тромб, і препарати — **стрептоліазу, стрептодеказу**, які містять стрептокіназу та інші речовини, що сприяють перетворенню неактивного профібринолізину (плазміногену) на активний фібринолізин (плазмін).

Інша група речовин, що підвищують фібриноліз, діє лише в умовах живого організму. Вони представлені *пірогенними препаратами*, наприклад, бактеріальними ліпополісахаридами (**пірогенал, продигіозан**), деякими засобами, що розширюють судини та ін. Механізм їхньої дії вивчений недостатньо.

Стимулятори фібринолізу призначають у випадках тромбоемболії легеневої артерії, інфаркту міокарда, тромбозу судин мозку, тромбофлебіту, операцій на кровоносних судинах та при інших станах із загрозою тромбоутворення.

При застосуванні стимуляторів фібринолізу потрібно визначити час згортання крові, протромбіновий індекс, концентрацію фібриногену, тромбіновий час та ін.

Побічна дія: алергічні реакції, озноб, гарячка, головний біль, біль за грудниною, в животі. При передозуванні можлива кровотеча. У таких випадках внутрішньовенно крапельно вводять до 100 мл 5 % розчину кислоти амінокапронової.

Протипоказання: кровотечі, відкриті рани, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, фібриногенопенія, порушення функції печінки, нирок, активний туберкульоз, сепсис, артеріальна гіпертензія, алергія.

Фібринолізин отримують із плазми крові людини шляхом активації профібринолізину ферментами, зокрема — трипсином. Чинить пряму лізуючу дію на фібрин тромбу, може активізувати систему згортання крові. Перед введенням розчиняють в ізотонічному розчині натрію хлориду з таким розрахунком, щоб в 1 мл було 100-160 ОД. Для зниження активності системи згортання крові додають гепарин із розрахунку 0,5 ОД на 1 ОД фібринолізину. Вводять внутрішньовенно крапельно (10-20 крап, на 1 хв). Добова доза 60 000-100 000 ОД, можна вводити за два рази.

Стрептоліаза містить фермент стрептокіназу, виготовлений із гемолітичного стрептокока.

Після введення у вену через 20-30 хв у крові міститься понад 50 % введеної дози. Ймовірно, частина стрептоліази інактивується антитілами. Виявляється в лімфі та інтерстиціальній рідині. Виводиться нирками: за перші 4 год з сечею виводиться 13 % дози, протягом доби — 40 %, решта метаболізується і може виводитись у вигляді пептидів та амінокислот.

Діє на проактиватор фібринолізину, переводячи його в активний стан, а він сприяє перетворенню профібринолізину на фібринолізин. Лізує свіжий тромб і зовні і проникає всередину, прискорюючи лізис.

Розчиняють в ізотонічному розчині натрію хлориду чи глюкози з розрахунку 250 000 ОД в 50 мл розчинника. Вводять внутрішньовенно крапельно (30 крап, на 1 хв). Добова доза становить 500000-1000000 ОД.

Стрептодеказ для ін'єкцій — препарат стрептокінази подовженої дії. Стрептокіназа, іммобілізована на водорозчинній матриці поліцукристої природи, довгий час циркулює в крові, що забезпечує підвищення фібринолітичної здатності крові протягом 48-72 год. Дія стрептодекази подібна до дії стрептоліази. Перед застосуванням стрептодеказу, яка міститься у флаконі по 1 000 000 ФО (фібринолітичних одиниць), розчиняють у 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Вводять внутрішньовенно струминно, спершу пробну дозу (300 000 ФО), а потім, через годину, якщо немає небажаних реакцій, продовжують введення, доводячи загальну дозу до 3 000 000 ФО.

Альтеплаза (актилізе) — препарат людського тканинного активатора плазміногену. Є глікопротеїдом, який безпосередньо активує плазміноген, перетворюючи його на плазмін. При внутрішньовенному введенні препарат неактивний. Активується лише при взаємодії з фібрином, що зумовлює розчинення фібринового згустка. Оскільки вплив препарату на згортання крові є незначним, його застосування, на відміну від інших фібринолітиків, не підвищує ризик розвитку кровотеч.

Фібринолітичні препарати розчиняють тромби, в тому числі у вінцевих судинах. Разом з відновленням кровопостачання в ішемізованих ділянках міокарда часто розвиваються різні порушення ритму серця, навіть фібриляція шлуночків. Це найбільш небезпечне ускладнення фібринолітичної терапії при інфаркті міокарда. Для запобігання і усунення його вводять кардіотропні засоби з урахуванням загального стану хворого.

7.2.3.2. Засоби, що пригнічують фібриноліз.

Підвищений фібриноліз, гіпофібриногенемія можуть стати причиною небезпечних кровотеч. *Причини:* передозування фібринолітичних засобів, септичний стан, тяжкі травми внутрішніх органів. Кровотеча внаслідок підвищеного фібринолізу погано піддається корекції стимуляторами коагуляції. Патогенетично її зупиняють інгібіторами фібринолізу. Це речовини, які за хімічною структурою близькі до амінокислоти лізину — **контрикал, кислота амінокапронова, кислота параамінометилбензойна** та ін.

Механізм їх дії пов'язують з конкурентним антагонізмом щодо лізину, оскільки між ними є структурна схожість: у лізину -карбоксил та аміногрупа розташовані на відстані один від одного 0,7 нм. Ця відстань відповідає приблизно п'яти метиленовим групам, що розташовані між аміногрупою і карбоксилем у кислоти амінокапронової і кислоти параамінометилбензойної.

Вважають, що фермент — активатор профібринолізину взаємодіє з ним у місці розташування лізину. Оскільки інгібітори фібринолізину мають схожість з лізином, вони починають хімічну реакцію з ферментом — активатором профібринолізину і перешкоджають його взаємодії з профібринолізином.

Кислота амінокапронова — добре абсорбується після приймання всередину. Максимальна концентрація у крові — через 2-3 год. Майже 60 % введеної дози виводиться за добу, а при введенні у вену майже 80 % виводиться за 12 год із сечею у незміненому вигляді.

Фармакодинаміка. Пригнічує активацію профібринолізину і деякою мірою дію фібринолізину, що утворився, знижує дію трипсину та урокінази, підвищує адгезивні властивості тромбоцитів, зменшує проникність стінки капілярів.

Показання: кровотеча, пов'язана з підвищенням фібринолізмом, хвороба Верльгофа, гепатит, цироз печінки, панкреатит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, сепсис.

Вводять внутрішньовенно крапельно до 100 мл 5 % розчину в ізотонічному розчині **натрію хлориду**. Повторно можна вводити через 4 год. Всередину призначають по 3-5 г на прийом, до 15 г на добу.

Побічна дія: запаморочення, диспепсичні явища, катаральне запалення дихальних шляхів. У разі швидкого введення у вену може виникнути артеріальна гіпотензія, брадикардія, екстрасистолія.

Протипоказання: тромбоз, порушення видільної функції нирок, вагітність.

Зайцегуба п'яного трава — містить кислоту аскорбінову, каротин, ефірну олію, спирт лагохілін. Сприяє тромбоутворенню, має антифібринолітичну дію, знижує проникність стінки судин.

Призначають усередину в таблетках або настойку краплями у випадках кровотечі з внутрішніх органів, гемофілії А.

Калини звичайної кора містить глікозид вибурнін, ефіроподібні, смолисті, дубильні речовини, органічні кислоти тощо. Пригнічує фібриноліз шляхом блокади активаторів плазміногену і частково інактивує плазмін; ущільнює клітинні мембрани.

Призначають усередину рідкий екстракт при кровотечах з внутрішніх органів.

7.2.4. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів.

Агрегацію тромбоцитів викликають деякі біологічно активні речовини, які утворюються в організмі під час ушкоджень, несприятливих впливів: **тромбоксан, колаген, серотонін, адреналін, норадреналін, комплекс антиген — антитіло** та ін.

Широко застосовують **етамзилат, кальцію добезинат**, які нормалізують агрегацію тромбоцитів, утворення тромбопластину, фактора III згортання крові. Як лікарський засіб використовують ендогенний амін **серотонін**.

Серотоніну адипінат активує серотонін-2-рецептори тромбоцитів і викликає їх агрегацію та адгезію, сприяє також спазму кровоносних судин.

Показання: геморагічний синдром, тромбоцитопенія, хвороба Верльгофа та ін.

Призначають внутрішньом'язово по 0,5-1 мл 1 % розчину в 5 мл 0,5 % розчину новокаїну. Вводять внутрішньовенно крапельно 0,5-1 мл 1 % розчину серотоніну адипінату в 100-150 мл ізотонічного розчину **натрію хлориду**.

Побічна дія: порушення дихання, підвищення артеріального тиску, головний біль, біль у животі, блювання, пронос.

Протипоказання: гіпертензивна хвороба, захворювання нирок, тромбоз, бронхіальна астма.

Важливе значення мають лікарські засоби, що пригнічують агрегацію тромбоцитів і запобігають тромбоутворенню. Вони використовуються при атеросклерозі після перенесеного інфаркту міокарда.

Кислота ацетилсаліцилова — проявляє антагоністичний вплив відносно вітаміну К, ацетилює циклооксигеназу тромбоцитів, внаслідок чого зменшується синтез тромбоксану А₂, який є активним агрегантом і вазоконстриктором.

Синтез тромбоксану А₂ гальмується також натрію саліцилатом та іншими нестероїдними протизапальними

засобами.

Тиклід (тиклотидин) проявляє антагонізм відносно АДФ і таким чином пригнічує агрегацію тромбоцитів, знижує в'язкість крові, сприяє дезагрегації.

Протипоказання: захворювання печінки, вагітність, лактація.

Дипіридабол (курантил) — пригнічує фосфодіестеразу, сприяє накопиченню в тромбоцитах цАМФ, що призводить до зменшення виходу з них активаторів агрегації тромбосану А₂, серотоніну, АДФ. Пригнічує також аденозиндезаміназу, сприяє накопиченню аденозину в еритроцитах і тромбоцитах, що супроводжується розширенням судин і пригніченням агрегації тромбоцитів.

Пентоксифілін (трентал) — пригнічує фосфодіестеразу, зменшує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, має дезагрегаційні властивості, підвищує фібриноліз, знижує в'язкість крові, поліпшує мікроциркуляцію.

Антиагрегантні властивості мають також інші похідні ксантину — **теофілін, теобромін, еуфілін**, які пригнічують фосфодіестеразу.

7.3. Плазмозамінні рідини.

Крововтрата супроводжується комплексом взаємопов'язаних порушень функцій організму. Зменшується об'єм циркулюючої крові, знижується скоротлива здатність міокарда, хвилинний об'єм серця (серцевий викид), мікроциркуляція, підвищується проникність стінки капілярів, знижується надходження кисню до тканин, розвивається тканинна гіпоксія тощо. Порушення кровообігу призводить до розладу функцій центральної нервової та ендокринної систем, тканинного метаболізму.

Існуючі кровозамінники не можуть повністю замінити кров та її найважливішу функцію — транспортування кисню. Їх використовують для усунення волемічних і циркуляторних розладів, підвищення осмотичного тиску, відновлення кислотно-основної рівноваги, дезінтоксикації, живлення тощо.

7.3.1. Сольові розчини.

Під час втрати рідини організм втрачає й солі, що призводить до згущення крові, артеріальної гіпотензії, розладу виведення продуктів обміну, функції клітин. Тому в таких випадках в організм потрібно вводити разом з рідиною солі. Сольові розчини легко надходять в судинне русло незалежно від шляхів їх введення, швидко проникають до інтерстиційного простору і всередину клітин. Так само швидко виводяться нирками, підвищуючи діурез.

Фармакодинаміка. Залежно від складу електролітів сольові розчини можуть компенсувати втрату рідини організмом, мають гемодинамічний та дезінтоксикаційний вплив, коригуючи склад електролітів плазми крові, є розчинниками лікарських і живильних речовин.

Показання: компенсація втрати рідини у випадках опіку, проносу, блювання; дезінтоксикація, розчинення деяких лікарських речовин — антибіотиків, знеболювальних засобів, серцевих глікозидів та ін.

На добу вводять близько 3 л сольових розчинів. У зв'язку з тим що вони швидко залишають кров'яне русло, ефективність їх у разі крововтрати чи шоку є недостатньою.

Протипоказання: загроза набряку мозку чи легень внаслідок циркуляторних порушень, закрита травма черепа з внутрішньочерепною гіпертензією.

Як сольовий розчин використовують ізотонічний розчин **натрію хлориду** (0,9 %), а також у комплексі із зневодненою глюкозою. Застосовують також сольові розчини, які містять різні електроліти у збалансованій кількості: **розчин Рінгера—Локка, ацесоль, трисоль, лактосоль, хлосоль**. Вони зменшують гіповолемію, перешкоджають згущенню крові, поліпшують мікроциркуляцію, діють дезінтоксикаційно, підвищують діурез.

Показання: зневоднення, інтоксикація при гострих шлунково-кишкових захворюваннях, харчових токсикоінфекціях; гіперкаліємія — **дисоль**; порушення водно-електролітного стану, метаболічний ацидоз, дезінтоксикаційний та діуретичний ефект, регулюючий вплив на гемодинаміку — **лактосоль**.

7.3.2. Лужні розчини.

Коливання рН внутрішнього середовища організму в нормі досить незначні (7,35-7,4), і зміни кислотно-основної рівноваги свідчать про серйозні порушення функцій організму. Частіше розвивається ацидоз (зниження рН крові). Він може бути дихальним, коли порушується газообмін: легені не забезпечують виведення вуглекислоти.

Метаболічний ацидоз виникає внаслідок порушення обміну в тканинах, що супроводжується зростанням анаеробних процесів. Причинами цього є гіпоксія, шок, недостатність нирок, цукровий діабет, інфекційні захворювання тощо. Ацидоз зумовлює зниження судинного тону, порушення функції серця.

Для усунення ацидозу призначають **натрію гідрокарбонат і трисамін**.

Натрію гідрокарбонат взаємодіє з кислотними продуктами поза клітинами, при цьому утворюються натрієві солі органічних кислот і вугільна кислота, продукти дисоціації якої виводяться легеньми і нирками.

Показання: метаболічний ацидоз зі збереженою дихальною функцією легень, що необхідно для виведення вуглекислоти, яка утворюється. Ефект досягається швидко. Вводять внутрішньовенно крапельно 1-5 % розчин.

Трисамін (тріоксиметиламінометил).

Фармакокінетика. При введенні у вену проникає в клітини, виводиться з організму нирками протягом трьох діб у незміненому вигляді. У разі введення всередину викликає пронос.

Фармакодинаміка. Знижує концентрацію H⁺ і CO₂ в крові. Проникаючи всередину клітин, відновлює в них рН. Діє за типом осмотичних діуретиків.

Показання: патологічні стани, які супроводжуються дихальним і метаболічним ацидозом.

Вводять внутрішньовенно крапельно 3,66 % розчин, який є ізоосмотичним крові і має рН 10,2-10,7 (100-120 крап, на 1 хв; на добу не більше 1,5 г/кг маси тіла хворого).

Побічна дія: пригнічення дихання, гіпоглікемія, гіпокаліємія — у разі швидкого введення, а також у великих дозах.

Протипоказання: порушення екскреторної функції нирок.

7.3.3. Препарати, що містять компоненти крові людини.

Плазмозамінні рідини створені на основі плазми крові людини, за складом наближені до неї чи відповідають їй (суха плазма).

Альбумін людський містить понад 50 % білків плазми крові і близько 20 метаболітів та лікарських речовин. Запобігає агрегації еритроцитів.

Показання: порушення гемодинаміки у випадках крововтрати, опікової хвороби, захворювань печінки, гіпотрофії у дітей, яка супроводжується гіпопротеїнемією.

Вводять внутрішньовенно крапельно. Препарат у 5 % розчині за своїми колоїдно-осмотичними властивостями відповідає плазмі крові.

Протипоказання: недостатність кровообігу, набряк легень — концентровані розчини (20-25 %).

Суша плазма містить усі білкові і сольові компоненти крові людини, основні складові частини її згортання.

Має загальностимулюючу, гемодинамічну, гемостатичну, дезінтоксикаційну дію, запобігає білковій недостатності, усуває її.

Показання: ті самі, що й для альбуміну, а також білкова недостатність, дистрофія, як дезінтоксикаційний засіб і замітник при гемофілії В.

Перед введенням розчиняють у воді для ін'єкцій чи в ізотонічному розчині натрію хлориду або глюкози.

Можна використовувати плазму різної концентрації — гіпотонічну, гіпертонічну, ізотонічну. Вводять внутрішньовенно струминно чи крапельно. Використовують плазму, одноіменну за групою крові реципієнта.

Перед інфузією роблять триразову біологічну пробу на сумісність. Вводять 500-2000 мл, залежно від стану хворого і концентрації розчину плазми.

Побічна дія: алергічні реакції, зумовлені здебільшого підвищеною індивідуальною чутливістю хворого. У таких випадках вводять протигістамінні, серцево-судинні засоби.

Протипоказання: тромбоемболія, підвищена чутливість хворого до введення білка.

Церулоплазмін ліофілізований для ін'єкцій — багатофункціональний фермент, що містить мідь (глікопротеїд α -глобулінової фракції сироватки крові). Підвищує стабільність клітинних мембран, гальмує пероксидне окиснення ліпідів, регулює йонний обмін, імунологічні реакції, стимулює еритропоез, здійснює детоксикаційний вплив.

Показання: онкологічні захворювання, передопераційний період у хворих з кахексією чи анемією, гемобластоз, масивна крововтрата, гнійносептичні ускладнення, остеомієліт.

Побічна дія: нудота, гарячка, кропив'янка.

Протипоказання: підвищена чутливість до препарату.

7.3.4. Синтетичні плазмозамінники.

До цієї групи засобів належать **препарати декстрану** — частково гідролізованого розчинного у воді полімеру глюкози і розчин частково розщепленого харчового желатину. Ці розчини збільшують об'єм крові, що циркулює; розщеплюючись в організмі, залучаються до процесів обміну. Використовуються також **препарати полівінілпіролідону, полівінілового спирту, сорбіту** та ін. Вони не лише коригують об'єм циркулюючої крові, а й, маючи комплексотвірні властивості, зв'язують ендogenousні й екзогенні токсичні продукти.

Реополіглюкін — 10 % розчин гідролізованого декстрану з молекулярною масою 30 000-40 000 D в ізотонічному розчині натрію хлориду.

Фармакокінетика. Після введення у вену циркулює в крові кілька днів, проте близько 70 % дози виводиться нирками протягом першої доби. Незначна частина метаболізує до глюкози.

Фармакодинаміка. Утримує воду в кров'яному руслі, сприяє переходу її з тканин у кров, спричиняючи таким чином плазмозамінну дію. Зменшує агрегацію клітин крові, знижує її в'язкість, відновлює мікроциркуляцію. Має дезінтоксикаційні властивості.

Показання: крововтрата, шок, опіки, порушення мікроциркуляції, інтоксикація при гнійних та інших захворюваннях, профілактика тромбоутворення під час хірургічних операцій і в післяопераційний період.

Вводять внутрішньовенно крапельно чи струминно 400-1500 мл на добу.

Побічна дія: алергічні реакції (при їх виникненні вводять протигістамінні засоби).

Протипоказання: недостатність кровообігу, нирок, тромбоцитопенія.

Реополіглюкін з глюкозою — 10 % розчин декстрану з 5 % розчином глюкози. Запобігає агрегації клітин крові, поліпшує мікроциркуляцію і функцію серця, нормалізує артеріальний тиск. Застосовується в тих самих випадках, що й реополіглюкін.

Побічна дія і протипоказання такі самі, як у реополіглюкіну, а також цукровий діабет.

Реоглюман — 10 % розчин декстрану, 5 % розчин маніту, 0,9 % розчин натрію хлориду.

Поліфункціональний плазмозамінник. Має такі самі властивості, як і реополіглюкін, а також підвищує діурез.

Показання: шок, порушення мікро-циркуляції, перитоніт, панкреатит, опіки (для дезінтоксикації).

Побічна дія: як у реополіглюкіну.

Протипоказання: тромбоцитопенія, недостатність кровообігу, гематокрит нижче 25, алергічний стан.

Желатиноль — колоїдний розчин часткового гідролізату харчового желатину із середньою молекулярною масою 20 000 D. Містить пролін, оксипролін, гліцин, метіонін, цистеїн та інші амінокислоти, натрію хлорид,

кальцій, калій, фосфор та ін.

Фармакокінетика. Після введення внутрішньовенно (повільно, протягом доби) майже 40 % виводиться нирками, решта проникає в тканини і бере участь у метаболічних процесах.

Фармакодинаміка. Збільшує об'єм циркулюючої крові, як завдяки введеній рідині, так і за рахунок надходження її з тканин у кров; перешкоджає агрегації клітин крові, поліпшує мікроциркуляцію, знижує метаболічний ацидоз.

Показання: втрата крові, шок, інтоксикація під час захворювань підшлункової залози, печінки, перитоніт, для заповнення апарата штучного кровообігу.

Вводять внутрішньовенно струминно чи крапельно, 20-30 мл/кг маси тіла хворого на добу.

Протипоказання: нефрозо-нефрит.

Гемофузин містить желатин, натрію хлорид, натрію гідроксид.

Неогемодез — 6 % розчин низькомолекулярного полівінілпіролідону, середня молекулярна маса 6 000-10 000 D. Склад: натрію хлорид — 5,5 г/л; калію хлорид — 0,42; кальцію хлорид — 0,5; натрію гідрокарбонат — 0,23; магнію хлорид — 0,005 г/л.

Фармакокінетика. При введенні внутрішньовенно ефект зберігається 3-12 годин залежно від стану нирок, швидкості кровообігу. Протягом 4 годин виводиться близько 80 % введеної дози, переважно нирками, частково — кишками. Неогемодез виводиться як у незміненому вигляді, так і в поєднанні з токсинами, лікарськими та іншими речовинами.

Фармакодинаміка. Неогемодез має високі комплексотворні властивості, завдяки чому зв'язує токсини крові і виводить їх із сечею. Має метаболічну дію, поліпшує мікроциркуляцію, забезпечення тканин киснем. Підвищує кровообіг нирок, клубочкову фільтрацію, діурез.

Показання: інтоксикація під час інфекційних, гострих і хронічних гнійно-септичних захворювань, опікова і променева хвороби, токсикоз вагітних, травми, післяопераційний період, перитоніт, непрохідність кишківника, гостра недостатність нирок, набряки, сепсис, токсикоз, захворювання печінки, у педіатрії — токсична, гемолітична хвороба немовлят, наслідки пологових травм.

Вводять внутрішньовенно крапельно 300-500 мл по 40-50 крапель на 1 хв.

Побічна дія: зниження артеріального тиску, алергічні реакції — у разі швидкого введення.

Протипоказання: крововилив у мозок (інсульт), бронхіальна астма та інші тяжкі прояви алергії, декомпенсована легенево-серцева недостатність.

Полідез — 3 % розчин низькомолекулярного полівінілового спирту (молекулярна маса 10 000-12 000 D) в ізотонічному розчині натрію хлориду.

Фармакодинаміка. Підвищує об'єм циркулюючої крові, поліпшує мікроциркуляцію, надходження кисню до тканин, має дезінтоксикаційні властивості.

Фармакокінетика. Близько 60-65 % введеної дози препарату виводиться нирками протягом першої доби, підвищуючи діурез.

Показання: крововтрата, опікова хвороба, гнійні, запальні, інфекційні захворювання, післяпологовий септичний стан, профілактика хірургічного шоку.

Вводять внутрішньовенно крапельно по 20-40 крапель за 1 хв, на добу — близько 1000 мл дорослим і по 7-75 мл/кг маси тіла — дітям.

Побічна дія: запаморочення, нудота — у разі швидкого введення.

Протипоказання: недостатність кровообігу, крововилив у мозок.

Сорбіт — шестиатомний спирт, білі кристали, солодкуваті на смак.

Фармакокінетика. Після введення у вену поступово метаболізується, і лише третя частина виводиться нирками. У печінці перетворюється на фруктозу, яка використовується як енергетичний матеріал, одночасно у ній збільшується вміст холіну і глікогену.

Фармакодинаміка. Збільшує об'єм циркулюючої крові, підвищує артеріальний тиск, стимулює мікроциркуляцію, нирковий кровотік, підвищує діурез. Активізує перистальтику кишківника.

Показання: крововтрата, опіковий шок, інтоксикація при захворюваннях печінки і недостатності нирок, підвищення внутрішньочерепного тиску, набряк мозку, легень.

Вводять внутрішньовенно струминно чи крапельно по 1-2 г/кг маси тіла у 20-40 % розчинах. Повторно можна вводити через 6-12 годин. Сорбіт додають також до сольових розчинів.

Протипоказання: крововилив у мозок, тяжка недостатність кровообігу.

Рефортан, стабізол, хаесстерил, інфукол ГЕК — 6 % та 10 % гіперонкотичні ізотонічні розчини крохмалю. Утримують воду, мають волемічну дію, поліпшують реологічні властивості крові за рахунок зниження показників гематокриту, в'язкості, агрегації еритроцитів, поліпшення мікроциркуляції.

Показання: гіповолемічний шок (лікування і профілактика), операції, поранення, інфекційні захворювання, гемодилуції.

Побічна дія: алергічні реакції.

Протипоказання: гіпергідратація, гіперволемія, декомпенсована недостатність серця, недостатність нирок, кардіогенний набряк мозку, внутрішньочерепна кровотеча, тяжкі порушення згортання крові, підвищена чутливість до крохмалю.

7.3.5. Глюкоза.

Для внутрішньосудинного і підшкірного введення застосовують ізотонічний (5 %) розчин глюкози. Внутрішньосудинно призначають також гіпертонічний (10-40 %) розчин.

Ізотонічний та гіпертонічний розчин глюкози застосовують для отримання осмотичних ефектів. Ізотонічний розчин вводять для поповнення організму рідиною як плазмозамінник.

Ізотонічний розчин є також легкозасвоюваним поживним матеріалом. У процесі обміну глюкози в тканинах виділяється значна кількість енергії, що необхідна для здійснення функцій організму; при внутрішньовенному введенні — також для нормалізації осмотичного тиску крові. Кількість циркулюючої рідини в судинному руслі зростає за рахунок води, що мобілізується з тканин.

Введення у кров гіпертонічного розчину глюкози застосовують при небезпечних набряках тканин, легень, мозку. Під його впливом підвищується детоксикаційна функція печінки, скоротливість міокарда, розширюються судини, підвищується діурез.

Розчини глюкози *призначають* при гіпоглікемії, інфекційних хворобах, захворюваннях печінки (дистрофія та атрофія печінки), декомпенсації функції серця, набряку легень, геморагічних діатезах, токсикоінфекціях, різних інтоксикаціях (отруєння наркотичними анальгетиками, синильною кислотою та її солями, вуглецю оксидом, аніліном, водню арсенатом, фосфогеном тощо). Розчини глюкози вводять при шоку й колапсі.

Глюкоза є компонентом різних кровозамінних і протишоккових рідин. Розчини глюкози з метиленовим синім застосовують при отруєнні синильною кислотою.

Засоби, що впливають на систему крові.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Стимулятори еритропоезу

Заліза сульфат Ferri sulfas Порошок. Усередину в капсулах по 1 г 3-5 разів на день

Ферковен Fergovenum В ампулах по 5 мл. Внутрішньовенно повільно: 1-й і 2-й день — по 2 мл, потім по 5 мл протягом 10-15 днів

Ферум лек Ferrum Lek В ампулах по 2 мл (для внутрішньом'язового введення) і 5 мл (для внутрішньовенного введення). Внутрішньовенно: 1-й день — 2,5 мл, 2-й — 5 мл, 3-й — 10 мл, далі по 10 мл двічі на тиждень; Внутрішньом'язово по 2 мл 1-2 рази на день; дітям масою до 5 кг — 0,5 мл, 5-10 кг — 1 мл

Ціанокобаламін Cyanocobalaminum В ампулах по 1 мл 0,003 %; 0,01 %; 0,02 %; 0,05 % розчину. Внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно

Кислота фолієва Acidum folicum Порошок; таблетки по 0,001 г. Усередину по 0,005 г на добу

Стимулятори лейкопоезу

Натрію нуклеїнат Natrii nucleinas Порошок. Усередину по 0,25-0,5 г після їди

Метилурацил Methylocilum Порошок; таблетки, супозиторії по 0,5 г; 10 % мазь по 25 г. Усередину по 0,5 г 4 рази на день після їди; ректально по 1 супозиторію 2-4 рази на день; зовнішньо — мазь 5-10 %

Філгратим Filgrastim У флаконах по 0,3 і 0,48 мг. Підшкірно, внутрішньовенно в 5 % розчині глюкози

Молграмостин Molgramostinum У флаконах по 0,05; 0,15; 0,3; 0,4; 0,5 і 0,7 мг. Підшкірно, внутрішньовенно крапельно з водою для ін'єкцій

Засоби, що підвищують згортання крові (коагулянти)

Тромбін Thrombinum У флаконах; в ампулах по 125 ОД. Тільки місцево. Перед застосуванням за умов асептики розчиняють порошок тромбіну у стерильному ізотонічному розчині натрію хлориду. Змочують стерильну гемостатичну губку, стерильний марлевий тампон і накладають на рану. Знімають відразу після припинення кровотечі

Фібриноген Fibrinogenum У флаконах по 1 і 2 г місткістю 250 і 500 мл. Внутрішньовенно крапельно через систему з фільтром, попередньо розчинивши у воді для ін'єкцій (25-35 °С). Вводити протягом 1 год з моменту приготування. Середня доза 2-4 г

Кальцію хлорид Caicii chloridum У флаконах по 25 мл. Усередину по 30-40 крап. 3 рази на день за 30 хв до їди

Екстракт перцю водяного рідкий Extractum Polygoni hydropis fluidum У флаконах по 3 мл. 30 хв до їди

Екстракт деревію рідкий Extractum Millefolii fluidum Порошок; таблетки по 0,015 г; в ампулах по 1 мл 1 % розчину. Усередину 0,015-0,3 г/добу (1 табл. 2-3 рази на день); внутрішньом'язово по 0,01-0,015 г (1-2 мл 1 % розчину) протягом 3-4 днів з перервою в 4 дні

Вікасол Vikasolum В ампулах по 5 і 10 мл 10 % розчину. Внутрішньовенно повільно по 5-15 мл 10 % розчину; усередину по 1 столовій ложці 5-10 % розчину 2-3 рази на день.

Порошок; таблетки по 0,5 г; в ампулах по 10 мл 10 % розчину. Усередину: 1-3 г 2-3 рази на день; дітям по 0,5 г 2-3 рази на день; внутрішньом'язово і внутрішньовенно повільно по 5-10 мл 10 % розчину щодня або через 1-2 дні; дітям тільки внутрішньовенно залежно від віку 5 мл 10 % розчину через 2-3 дні

Засоби, що пригнічують фібриноліз.

Кислота амінокапронова Acidum aminocaproicum Порошок; у флаконах по 100 мл 5 % розчину; гранули по 60 г (для дітей). Усередину по 0,1 г/кг через 4 год, добова доза — 10-15 г; внутрішньовенно крапельно до 100 мл 5 % розчину через кожні 4 год

Контрикал Contrykalum В ампулах по 10 000 і 50 000 ОД разом із розчинником. Внутрішньовенно крапельно по 10 000-20 000 ОД, попередньо розчинивши у 300-500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або глюкози; за потреби по 50 000 ОД/добу; внутрішньоочеревинно 10 000-20 000 ОД

Засоби, що знижують згортання крові (антикоагулянти)

Гепарин Heparinum У флаконах по 5 мл - 5000, 10 000 і 20 000 ОД в 1 мл. Внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньовенно: від 10 000 до 80 000 ОД на добу (під контролем за коагуляційними властивостями крові). У

всіх випадках треба переходити на приймання непрямих антикоагулянтів

Неодикумарин Neodicumarinum Таблетки по 0,05 і 0,01 г. Усередину: 1-й день — 0,3 г 2 рази або 0,2 г 3 рази на день; 2-й день — 0,15 г 3 рази; далі по 0,2-0,1 г на день залежно від протромбінового індексу

Фібринолізин Fibrinolysinum

Кальцію глюконат Calcii gluconas

Мазь гепаринова Unguentum Heparini Туби по 10 і 25 г. Зовнішньо по 0,5-1 г мазі на ділянку 3-5 см 2-3 рази на день

Фенілін Phenylum Порошок; таблетки по 0,03 г. Усередину: 1-й день — 0,12-0,18 г; 2-й день — 0,09-0,15 г; далі по 0,03-0,06 г залежно від протромбінового індексу; по 0,03 г 1-2 рази на день для профілактики тромбоемболії

Засоби, що підвищують фібринолітичну активність крові

У флаконах по 10 000, 20 000, 30 000 і 40 000 ОД з флаконом ізотонічного розчину натрію хлориду по 100, 200, 300 і 400 мл для розчинення.

Внутрішньовенно крапельно (розчиняти перед введенням із розрахунку 100-600 ОД в 1 мл) по 20 000-40 000 ОД на добу, тривалість введення 3-4 год. Застосовують із гепарином

Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів

Кислота ацетилсаліцилова Acidum acetylsalicylicum Порошок; таблетки по 0,25 і 0,5 г, 0,1 г (для дітей). Усередину по 0,5 г 3 рази на день після їди протягом кількох місяців

Дипіридамо́л Dipyridamolum Таблетки, драже по 0,025 і 0,075 г; в ампулах по 2 мл 0,5 % розчину. Усередину по 0,025-0,05 г 3 рази на день за 1 год до їди

Натрію хлорид Natrii chloridum Порошок, таблетки по 0,9 г, в ампулах по 5, 10, 20 мл; у флаконах по 400 мл 0,9 % розчину. Усередину, внутрішньовенно, підшкірно

Плазмозамінні рідини

Ацесоль У флаконах по 100, 200, 400 мл.

Acesolum Внутрішньовенно крапельно чи струминно

Трисоль

Trisolum

Хлосоль

Chlosolura

Дисоль

Disolum

Лактосоль

Lactosolum

Розчин Рінгера — Локка У флаконах.

Solutio Ringer-Locca Внутрішньовенно крапельно і струминно

Натрію гідрокарбонат Таблетки по 0,3 і 0,5 г; в ампулах по 20 мл 4 % розчину

Natrii hydrogencarbonas Усередину; внутрішньовенно крапельно

Трисамін У флаконах по 250 мл 3,66 % розчину.

Trisamin Внутрішньовенно крапельно

Реополіглюкін У флаконах по 100, 200 і 400 мл.

Rheopolyglucinum Внутрішньовенно крапельно

Реополіглюкін з глюкозою У флаконах по 50, 100, 200 і 400 мл.

Rheopoligluccinum cum glucosum Внутрішньовенно крапельно

Реоглюман У флаконах по 100, 200 і 400 мл.

Rheoglumanum Внутрішньовенно крапельно

Желатиноль У флаконах по 450 мл.

Gelatinolum Внутрішньовенно крапельно

Неогемодез У флаконах по 100, 200 і 400 мл.

Neohaemodesum Внутрішньовенно крапельно

Полідез У флаконах по 100 і 200 мл.

Polidesura Внутрішньовенно крапельно

Вітамінні препарати — це препарати природних вітамінів (із рослинної і тваринної сировини), синтетичні аналоги вітамінів, або ізомери (вітамери), а також готові кофактори, які входять до складу ферментних систем.

Вітамінні препарати регулюють процеси тканинного метаболізму (поряд з мікроелементами, гормональними і ферментними лікарськими засобами), їх застосовують переважно для лікування і профілактики вітамінної недостатності в організмі.

Нижче подано класифікацію вітамінних препаратів за розчинністю і хімічною будовою.

Препарати жиророзчинних вітамінів:

1. Ретинолу ацетат, ретинолу пальмітат.
2. Ергокальциферол, холекальциферол.
3. Токоферолу ацетат.

4. Нафтохінон (філохінон — віт. К₁, К₂).

Препарати водорозчинних вітамінів:

1. Тіамін.
2. Рибофлавін.
3. Піридоксин.
4. Кислота
5. Ціанкобаламін.
6. Кислота фолієва.
7. Кислота аскорбінова.
8. Біофлавоноїди. нікотинова.
9. Вікасол (віт. К₃).

8. 1. Препарати жиророзчинних вітамінів.

8.1.1. Ретиноїди.

Ретиноїди (віт. А) — це група похідних (3-йону (ретинол, ретиналь, кислота ретиноева, ефіри ретинолу та ін.), що мають біологічну активність трансретинолу. **Ретинол** (тера7гс-9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-іл-6)-нонатетраєн-7,9,11,13-ол) — це ненасичений спирт з п'ятьма подвійними зв'язками — одним у Р-йоновому кільці і чотирма в аліфатичному боковому ланцюгу.

До провітамінів ретинолу належать **каротиноїди**, що мають активність β_1 -каротину і можуть перетворюватися в організмі на ретинол.

Ретинол у вигляді його ефірів міститься у тваринних продуктах — *риб'ячому жиру* (тріски, морського окуня, палтуса), печінці, коров'ячому маслі, молоці й молочних продуктах. *Основним джерелом каротину* є продукти рослинного походження — морква, петрушка, шавель, обліпіха, червоноплідна горобина, шипшина, абрикоси.

Фармакокінетика. Ретинол (ретинолу ацетат і ретинолу пальмітат) і каротиноїди добре абсорбуються у травному каналі. Вони надходять до тонкої кишки, де за наявності жовчних кислот відбувається емульгування й утворення міцел. Гідроліз ефірів ретинолу і вільних жирних кислот здійснюється неспецифічною панкреатичною ліпазою (холестеролестеразою).

Вільний ретинол і β -каротин утворюють у кишках міцели, до складу яких входять жовчні кислоти, холестерин, жирні кислоти тощо. Утворення міцел певною мірою підвищує ефективність абсорбції — ретинолу й каротину. Засвоєння ретинолу в кишках становить 80 — 90 % вітаміну, що надходить з їжею. Засвоєння каротину набагато нижче — в середньому 50 — 60 %. Обов'язковою умовою його абсорбції є наявність у раціоні жиру і достатньої концентрації жовчних кислот у кишках.

Ретинол, що надійшов до мікрроворсинок кишок, знову естерифікується жирними кислотами. Ці ефіри надходять до лімфатичних шляхів і в складі хіломікронів — до печінки. Печінка є основним депо ретинолу, який за потреби надходить до системи кровообігу. У крові ретинол перебуває у зв'язаному стані з білками плазми крові. Перенесення з крові у клітину відбувається внаслідок безпосередньої взаємодії комплексу ретинол — ретинол-зв'язувальний білок зі специфічними рецепторами мембран, після чого вільний ретинол надходить у клітину, а ретинол-зв'язувальний білок повертається до системи кровообігу.

У печінці депонується 30-50 % ретинолу, що надходить з їжею. Решта його, що абсорбується в кишках, зв'язується і виводиться з калом (20-30 %) або окиснюється і виводиться з сечею (10-20 %). Виведення ретинолу здійснюється повільно: за 21 день — 34 % введеної кількості.

Фармакодинаміка. Існує три основні гіпотези про механізм дії ретинолу: 1) генетична, 2) мембранна, 3) глікопротеїдна. Біохімічні ефекти ретинолу значною мірою реалізуються на рівні клітинних мембран і пов'язані як з його безпосередньою взаємодією з білково-ліпідними комплексами мембран, так і з впливом на метаболізм мембранних фосfolіпідів і глікопротеїдів. Важливу роль відіграє при цьому участь ретинолу в регуляції пероксидного окиснення ліпідів. *Ретиноїди впливають на функції організму, які прийнято ділити на дві групи:* 1) зорову і 2) системну — функції, пов'язані з потребою ретинолу для росту, репродукції, диференціації епітелію, підтримання імунологічного стану.

Вплив ретинолу на процеси фоторецепції пов'язаний з його участю в побудові фоточутливого пігменту родопсину (зорового пурпуру), який міститься у паличкових невросенсорних епітеліоцитах сітківки — фоторецепторах. **Родопсин** утворюється переважно в темноті з ретиналю (альдегідної форми вітаміну) і білка опсину, що підвищує гостроту зору за низького освітлення. На світлі родопсин розпадається на опсин і ретиналь.

За дефіциту ретинолу порушується утворення родопсину і сприймання світла. Розвивається **гемералопія** («кур'яча сліпота»). Одним із ранніх і класичних симптомів дефіциту ретинолу є затримка росту, оскільки він має виражений вплив на кісткову тканину, метаболізм білків і нуклеїнових кислот.

Ретинол підвищує вміст і сприяє фіксації глікогену в м'язах, серці й печінці. Він стимулює перетворення пірувату, регулює обмін фосfolіпідів.

Ретинол стимулює проліферацію клітин, епітелізацію і запобігає надмірному зроговінню епітелію. За недостатності ретинолу шкіра стає сухою, з'являється папульозний сип, лущення, розвивається сухість рогівки (ксерофтальмія), уражуються верхні дихальні шляхи, травний канал, сечостатева система.

Відмітною ознакою дефіциту ретинолу є пониження імунологічної резистентності організму до інфекції, у зв'язку з чим вітамін був названий антиінфекційним. *Пониження стійкості організму до інфекційних*

захворювань зумовлено трьома основними чинниками:

- 1) порушенням стану бар'єрного епітелію шкіри, верхніх дихальних шляхів, сечових шляхів тощо;
- 2) зниженням апетиту, що сприяє поглибленню недостатності ретинолу;
- 3) зниженням імунітету.

Ретинол бере участь у реалізації всіх форм імунних реакцій. Його дефіцит у експериментальних тварин супроводжується атрофією імунокомпетентних органів — загруднинної залози (тимуса) й селезінки, зниженням у них кількості клітин, кількості лімфоцитів у крові, пригніченням синтезу антитіл.

Ретинол бере участь у підтримці репродуктивної функції організму. Недостатність його у тварин призводить до припинення сперматогенезу, атрофії сім'яників, кератинізації епітелію піхви, маткових труб і матки, резорбції плаценти і спонтанних викиднів.

Показанням офтальмологічній практиці (кератит, ксерофтальмія, порушення темної адаптації); захворювання шкіри (дискератоз), запалення дихальних шляхів, травного каналу, опіки, обморожування, трофічні виразки, рани, що не епітелізуються; у стоматологічній практиці.

Терапевтичні дози: 10 000-100 000 ОД.

Побічна дія проявляється гострою або хронічною інтоксикацією. У разі надлишкового введення ретинолу розвивається гіпервітаміноз. Клінічна картина гострої інтоксикації: підвищення температури, втрата апетиту, нудота, блювання, порушення зору (світлобоязнь), головний біль. У немовлят гостра інтоксикація розвивається через 10-12 год після введення токсичної дози ретинолу. Раптово підвищується тиск цереброспінальної рідини, з'являється випинання тім'ячка, блювання, екзантеми і численні петехії на шкірі.

Хронічна інтоксикація: порушення з боку нервової системи (подроздривність, головний біль, інсомнія, апатія, парестезії); кісткової системи (біль у ділянці кісток і суглобів, гіперостоз); шкіри (сухість, тріщини на долонях і підшвах, пігментація), випадання волосся, ламкість нігтів, збільшення печінки й селезінки.

Допомога: припинити введення препарату; ввести осмотичні сечогінні засоби для зниження внутрішньочерепного тиску, глюкокортикоїди (для стабілізації мембран лізосом у печінці й нирках, поліпшення метаболізму ретинолу в печінці); **токоферол** (для стабілізації мембран і гальмування вільнорадикальних реакцій, надмірно активованих високими дозами ретинолу).

8.1.2. Кальциферол.

Кальциферол (віт. D₁) об'єднує групу речовин, що мають *протирахітичний ефект*. Найактивнішими сполуками є **ерго-** (віт. D₂) і **холекальциферол** (віт. D₃). Кальциферол має стероїдну структуру. В його молекулі можна виділити дві частини: вуглецевий скелет та аліфатичний бічний ланцюг. Структура кільцевої системи однакова для всіх кальциферолів, які відмінні між собою тільки за будовою вуглеводного ланцюга.

Ергокальциферол — речовина рослинного походження. **Холекальциферол** міститься у шкірі людини і тварин, у великій кількості в печінці тунця, тріски, палтуса, кита, у незначній — у коров'ячому молоці, курячих яйцях.

Фармакокінетика. Подібно до інших жиророзчинних вітамінів, кальциферол абсорбується (всмоктується) за допомогою жовчних кислот, надходить до лімфатичної протоки у складі хіломікронів і швидко поглинається печінкою, де відбувається його ферментативне гідро-ксилювання. При цьому з холекальциферолу утворюється 25-гідроксихолекальциферол, а з ергокальциферолу — 25-оксieroкальциферол. Ці метаболіти в невеликій кількості утворюються також у кишках, нирках, легенях. Біологічна активність 25-гідроксихолекальциферолу в 2-5 разів вища, ніж холекальциферолу. Він є основною формою кальциферолу, що циркулює в крові і має T_{1/2} 20-30 діб. 25-Гідроксихолекальциферол надходить у нирки, де з нього утворюються активні метаболіти — 1,25-дигідрооксихолекальциферол і 24, 25-дигідрооксихолекальциферол.

Кальциферол і його метаболіти транспортуються у плазмі крові у зв'язаному стані за допомогою спеціального кальциферолзв'язувального білка — транскальциферину, який належить до глобулінів.

Кальциферол накопичується в кістках, у печінці, крові, слизовій оболонці тонкої кишки. У вигляді полярних метаболітів локалізується головним чином у мембранах клітин, мітохондрій, мікросом та ядер.

Кальциферол і його метаболіти виділяються в кишки з жовчю (30 % введеної дози за 24-48 год), де знову частково абсорбуються, що створює систему кишково-печінкової циркуляції. Більша частина продуктів обміну кальциферолу виводиться з організму з калом, менша — з сечею.

Обмін кальцію і фосфору регулюється не тільки кальциферолом, а також гормонами паратирином і кальцитоніном.

Паратирин стимулює синтез 1,25-дигідрооксихолекальциферолу в нирках завдяки впливу на ферменти Іα-гідроксилазу і 24-гідроксилазу. Дія паратирину на абсорбцію кальцію в кишках повністю опосередкована ефектом 1,25-дигідроокси-холекальциферолу. Кальцитонін не впливає безпосередньо на активність Іα-гідроксилази. Його ефект на продукцію 1,25-дигідрооксихолекальциферолу зумовлений зниженням рівня кальцію в крові і посиленням секреції паратирину.

Поряд з класичними органами-мішенями (кишки, кістки, нирки) рецептори 1,25-дигідрооксихолекальциферолу виявлені також у кератиноцитах і фібробластах, ріст і диференціацію яких регулює кальциферол. Таким чином, шкіра є не тільки місцем утворення холекальциферолу, а й тканиною, розвиток якої контролюється ним.

Фармакодинаміка. Кальциферол розглядається не тільки як вітамін, а й як гормон, який регулює в організмі обмін кальцію і фосфору, забезпечуючи їх належну концентрацію в крові.

Найважливішим ефектом кальциферолу є стимуляція абсорбції кальцію в кишках. Він підвищує проникність кишкового епітелію для йонів кальцію. Процес абсорбції складається з двох етапів: пасивної дифузії з вмісту

кишок всередину ентероцитів і активного транспорту з ентероцитів у плазму крові проти градієнта концентрації, в чому бере участь 1,25-дигідрооксикальци-ферол. Відповідно до однієї з сучасних гіпотез, холекальциферол у формі активного метаболіту 1,25-дигідрооксихолекальциферолу, реалізує свою стимулюючу дію на транспорт Ca^{2+} крізь біологічні мембрани шляхом індукції на генетичному рівні синтезу білків, що здійснюють цей транспорт.

Механізм дії кальциферолу щодо перенесення Ca^{2+} з плазми крові у кісткову тканину не встановлено. У кістках кальциферол регулює мінералізацію, впливає на проліферацію і диференціацію кісткових і хрящових клітин. 1,25-Дигідрооксихолекальциферол проникає в клітини стінки кишок, кісток і нирок, де взаємодіє зі спеціальними рецепторами, утворюючи з ними комплекс, який надходить до ядра клітини й ініціює там синтез білка (специфічного, що зв'язує кальцій і неспецифічних — колагену, лужної фосфатази тощо). Внаслідок цього активізується синтез білкової стромы кісток, нормально розвиваються хрящові клітини в зонах росту кісток, відбувається захоплення кальцію з плазми крові і його депонування в кістках.

Недостатність кальциферолу виявляється головним чином порушенням мінералізації скелета і розвитку хряща, що призводить до рахіту у дітей і до остеомалії у дорослих.

Під контролем кальциферолу перебуває і процес мобілізації кальцію з кісткової тканини, що відбувається повільно з паралельним відновленням кісткових клітин.

Особливе значення для підтримання належної концентрації фосфатів в організмі має властивість кальциферолу підвищувати їх реабсорбцію в канальцях нирок. Абсорбція фосфатного аніону розглядається як вторинний процес, пов'язаний з абсорбцією кальцію. Механізм дії кальциферолу на обмін кальцію і фосфору в організмі.

Показання: профілактика рахіту, лікування дітей, хворих на рахіт, остеомалія, остеопороз, переломи кісток (прискорення консолідації кісткової мозолі), спазмофілія, карієс зубів, системний червоний вовчак.

Протипоказання: активна форма туберкульозу легень, недостатність серця, захворювання печінки, нирок, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, атеросклероз, похилий вік.

Побічна дія: інтоксикація — у разі передозування, гостра або хронічна (головний біль, сонливість, нудота, блювання, світлобоязнь, судом).

Хронічна інтоксикація. У випадках тривалого часу передозування кальциферолу, підвищеної чутливості до вітаміну і за звичайних умов дозування, розвивається гіпервітаміноз D. Прояви гіпервітамінозу однакові у дітей і дорослих: загальна млявість м'язів, постійна нудота, зниження апетиту або його втрата (**анорексія**); біль у животі, пронос, печія; тахікардія, артеріальна гіпертензія, ослаблення тонів серця, систолічний шум. У сечі підвищується вміст кальцію, визначається білок, лейкоцити, еритроцити; демінералізація кісток. У сироватці крові значно підвищується концентрація кальцію й фосфору, що призводить до відкладення кальцію з м'яких тканинах (судинах, серці, легенях, кишках, нирках) і утворення конкрементів у нирках, що призводить до вторинного гідронефрозу. В основі цих порушень лежить здатність кальциферолу до швидкого окиснення з утворенням вільних радикалів, а також продуктів пероксидної природи, що є сильними окисретинол), які стабілізують клітинні мембрани й обмежують вільнорадикальні реакції. Доцільно призначати також антагоністи кальцію (запобігають кальцинозу тканин); сечогінні (прискорюють виведення кальцію з сечею), а також препарат кальцитоніну — **кальцитрин** (запобігає розсмоктуванню кісткової тканини). Одночасно застосовують препарати калію, магнію, ліквідують ацидоз.

8.1.3. Токоферол.

Токоферол (віт. Е) — це група похідних токолу і токотрієнолу, що мають схожу хімічну структуру і біологічну активність. Токоферолі (α -, β -, γ -, δ -) відрізняються один від одного кількістю і положенням метильних замісників в ароматичному кільці 6-оксихроману. Найактивніший з них α -токоферол є 5, 7, 8-триметилтоколом, що має CH_3 -групи у всіх вільних положеннях ароматичного кільця: 5, 7 і 8.

У медичній практиці використовується стабільніший синтетичний препарат — **токоферолу ацетат**, який в організмі. Вони ушкоджують структуру ліпопротеїдного комплексу мембран і активні центри білків.

Допомога. Припинити введення препарату і прискорити його біотрансформацію на неактивні метаболіти призначенням глюкокортикоїдів і фенобарбіталу. До того ж глікокортикоїди перешкоджають утворенню білка, який зв'язує кальцій у кишках, і абсорбції кальцію, гальмують синтез глікозаміногліканів (мукополісахаридів) і кальциноз судин та інших тканин. У випадках гіпервітамінозу важливе значення мають препарати антиоксидантної дії (**α -токоферол, кислота аскорбінова**). Токоферол утворюється тільки в рослинах і потрапляє до організму з природними харчовими продуктами. Найбагатшим джерелом токоферолу є олії.

Фармакокінетика. Токоферол у разі приймання всередину транспортується переважно у проксимальній частині тонкої кишки за допомогою жовчних кислот. Транспорт проходить повільно за механізмом пасивної дифузії. Вітамін потрапляє переважно в лімфу, а також у кров. Близько 90 % токоферолу у плазмі крові зв'язується з ліпопротеїдами. Вітамін надходить до всіх тканин організму, де локалізується переважно в ліпопротеїдних мембранах клітин і субклітинах органел, головним чином мітохондрій і мікросом. Найвищий вміст токоферолу визначається в надниркових залозах і жировій тканині (90 % введеної дози). Остання є депо вітаміну. В організмі жінки міститься в 4 рази більше токоферолу порівняно з організмом чоловіка.

Більша частина препарату (70-80 %), що надходить *per os*, виводиться в незміненому вигляді з калом. При парентеральному введенні 20-30 % дози препарату виводиться з сечею у вигляді водорозчинних глюкуронідів і продуктів окиснення токоферолу — **кислоти токоферонісової та лактону**. Подібно до інших жиророзчинних вітамінів токоферол підлягає кишково-печінковій рециркуляції: секреції з жовчю в порожнину кишок і повторній абсорбції.

Фармакодинаміка. Токоферол є основним природним антиоксидантом. У рослинах, тканинах тварин, людини разом з процесами ферментативного біологічного окиснення харчових речовин, що забезпечують організм необхідною енергією, можливі неферментативні вільнорадикальні реакції. Посилення процесів вільнорадикального окиснення відбувається під час стресу, у період гіподинамії, при надмірному надходженні до організму продуктів з високою енергетичною цінністю, при деяких захворюваннях (променева хвороба, атеросклероз, цукровий діабет, катаракта, пародонтиттощо).

Продукти вільнорадикального окиснення — вільні радикали, оксиди, альдегіди є реакційноздатними, ушкоджують клітинні мембрани, ферменти, структурні білки. Речовини, що пригнічують реакції неферментативного вільнорадикального окиснення ліпідів і біополімерів (білків, глікозаміногліканів — мукополісахаридів і нуклеїнових кислот) мають назву антиоксидантів.

До вітамінів антиоксидантної дії належать **токоферол, ретинол, кислота аскорбінова, біофлавоноїди (віт. Р).** Внаслідок циклічних перетворень токоферол → токоферилхінон → токоферилгідрохінон → токоферол утворюється окисно-відновна система, здатна переносити електрони і забезпечувати антиоксидантний ефект.

Токоферол стабілізує біологічні мембрани, нормалізує їхню мікров'язкість. Здійснює захисний вплив на пероксидні механізми атерогенезу: гальмує розвиток атеросклеротичних змін в аорті (деструкцію еластичних волокон, кальциноз, ліпідну інфільтрацію судинної стінки), знижує в крові рівень холестерину і зменшує коефіцієнт холестерин/фосфоліпіди.

При введенні токоферолу підвищується вміст і активність глутатіону, міофібрилярної транспортної Na-K-АТФ-ази, цитохром-С-оксидази, а також дегідрогенази дегідроліпоєвої кислоти. Токоферол має високу специфічність дії на обмін і функцію убіхінону — важливого компонента процесів фосфорування. Внаслідок цього стимулює тканинне дихання, підвищує мембранну активність і внутрішньоклітинні окисно-відновні процеси, бере участь в обміні білків і ліпідів.

Токоферол діє кардіотрофічно і кардіотонічно: покращує трофіку, скоротливу активність міокарда, розширює капіляри і значно знижує його потребу в кисні, запобігає розвитку дистрофічних процесів.

Токоферол потенціує дію препаратів наперстянки. Одночасне застосування токоферолу і строфантину у випадках гострої недостатності серця і гіперхолестеринемії значно покращує функцію міокарда, запобігає інтоксикації глікозидами.

Токоферол покращує кровообіг і обмін речовин у тканинах пародонту.

Класичним проявом *гіповітамінозу* токоферолу у щурів є безпліддя: резорбція плода і дегенерація сім'яників. Основним проявом дефіциту токоферолу є також дистрофія м'язів, підвищена чутливість еритроцитів до пероксидного гемолізу, накопичення в жировій тканині і скелетних м'язах бурого пігменту ліпофусцину, креатинурія.

Значний дефіцит токоферолу (авітаміноз) у людини трапляється рідко: у деяких недоношених дітей, а також при порушенні абсорбції ліпідів або природженій α - β -аліпопротеїнемії.

Показання: в акушерсько-гінекологічній практиці для збереження вагітності у випадках загрозливого викидня, уповільненого періоду статевої зрілості і зумовлених цим порушеннях менструального циклу, ювенільних кровотечах.

Токоферолу ацетат застосовують у комплексному лікуванні хворих на атеросклероз і вінцеву недостатність, у перед- і післяінфарктному стані, при хронічній недостатності серця. Препарат широко застосовують в геріатричній практиці як адаптоген, у жінок у клімактеричному періоді. У стоматологічній практиці токоферолу ацетат призначають хворим на пародонтит.

8.1.4. Нафтохінон.

До групи нафтохінону (віт. K₁) входить **філохінон** (віт. K₂) — природний вітамін, що синтезується певними рослинами, і його синтетичні аналоги (наприклад, **фітометандіон**); вітамін, що синтезується головним чином сапрофітними бактеріями тонкої кишки, а також печінкою тварин — ця форма **нафтохінону** є віт. K₂.

Вікасол (віт. K₃) — є синтетичним препаратом нафтохінону і на відміну від природних препаратів є водорозчинним. Детальніше див. «Засоби, що підвищують згортання крові».

Фармакокінетика. При введенні всередину тіамін швидко абсорбується на всьому протязі тонкої кишки. Половина загальної кількості введеного тіаміну міститься в міокарді й скелетних м'язах, близько 40 % — у внутрішніх органах. В організмі тіамін фосфорується: тіамін → тіамінмонофосфат → тіаміндифосфат → → тіамінтрифосфат. Найактивніше цей процес відбувається в мітохондріях, мікросомах і гіалоплазмі клітин.

Тіамін виділяється з сечею.

Фармакодинаміка. В організмі тіамін виявляє такі основні ефекти: кардіотрофічний, невротропний і гіпоглікемічний. Найактивнішим з фосфорних ефірів є тіаміндифосфат, який має коферментні властивості (кокарбоксилаза). У цій формі тіамін є коферментом декарбоксилаз, що беруть участь в окисному декарбоксилюванні піровиноградної та інших кетокислот, а також транскетолази — головного ферменту пентозного циклу.

Важливою коферментною функцією тіаміну є кардіотрофічна. Кокарбоксилаза бере участь у процесі аеробного окиснення вуглеводів і катаболізму глюкози через цикл лимонної кислоти, поліпшує енергетичний обмін, розширює вінцеві судини. Підвищене кровопостачання міокарда викликає поліпшення окисно-відновних процесів у ньому. Внаслідок поліпшення трофіки міокарда під впливом кокарбоксилази посилюється його скоротлива активність — кардіотонічний ефект. Кокарбоксилаза потенціує дію серцевих глікозидів і знижує інтоксикацію у випадках їх передозування.

Відомі невротропні властивості тіаміну, що виявляються дією як на центральну, так і на периферичну

нервову систему. Найбільш виразні невротропні ефекти виявляє тіамінтрифосфат. Тіамін здійснює вплив на психічну (вищу нервову) діяльність, нормалізує активність серотоніну, ГАМК, ацетилхоліну, зменшує латентний період і підвищує силу позитивних умовних рефлексів, активізує процес збудження, знижуючи при цьому внутрішнє гальмування.

Особливо виразною є дія тіаміну на периферичну нервову систему. При запальних процесах (неврит, радикуліт тощо) і травмах в аксонах периферичних нервів порушується обмін вуглеводів і накопичуються продукти їх окиснення (піруват, ацетальдегід), знижуються процеси збудження. Це сприяє розвитку больового синдрому і порушенню функції нервів. Тіамін викликає зменшення кількості продуктів вуглеводного обміну, пригнічує активність холінестерази, що полегшує передачу нервового імпульсу на ефекторну тканину. Завдяки наявності в молекулі четвертинного атома азоту тіамін має гангліоблокуючі і курареподібні властивості.

Тіамін регулює вуглеводний обмін не тільки в міокарді й нервовій тканині, він також знижує рівень глюкози і молочної кислоти в крові. Останній ефект яскраво виражений у хворих на цукровий діабет.

Показання: профілактика гіпо- й авітамінозу В₁, недостатність серця, порушення серцевого ритму типу екстрасистолій, ішемічна хвороба серця, периферичний неврит, радикуліт, невралгія, цукровий діабет, дерматоз невrogenного походження, екзема, псоріаз.

Протипоказання: алергічні захворювання.

Побічна дія: алергічні реакції (кропив'янка, набряк Квінке, напади бронхіальної астми, у тяжких випадках — анафілактичний шок), зниження артеріального тиску, порушення скоротливості скелетних м'язів, пригнічення дихання — у разі швидкого внутрішньовенного введення.

8.2. Препарати водорозчинних вітамінів.

8.2.1. Тіамін.

Тіамін (віт. В₁) є гетероциклічною сполукою, яка складається з піримідинового і тіазолового циклів. Тіамін міститься в дріжджах, в оболонці і зародку насіння злаків. Джерелом тіаміну для людини є також сапрофітна мікрофлора кишок.

У медицині застосовують синтетичні препарати: **тіаміну хлорид** і **тіаміну бромід**.

Побічна дія. Тривале застосування високих доз препарату може спричинити пригнічення активності нафтохінону (віт. К), виникнення геморагій у травному каналі, прооксидантний ефект.

8.2.2. Рибофлавін.

В основі хімічної будови **рибофлавіну (віт. В₂)** лежить система ізоалоксазину. Як боковий ланцюг у його молекулі міститься залишок п'ятиатомного спирту рибітилу (6,7-диметил-9-Ш-1-рибітил)-ізоалоксазин).

В організм людини рибофлавін надходить головним чином з м'ясними і молочними продуктами. Він міститься також у рибі, дріжджах, горосі, зародках і оболонках злакових культур.

Фармакокінетика. Рибофлавін абсорбується в кишках і підлягає фосфоруванню у їхній слизовій оболонці, клітинах печінки й крові. При цьому утворюється дві коферментні форми: флавінмононуклеотид (ФМН) і флавінаденіндинуклеотид (ФАД).

Рибофлавін накопичується переважно в печінці, нирках і надниркових залозах. У тканинах рибофлавін може перебувати у вільному стані, однак його нуклеотиди (ФМН і ФАД) надійно зв'язані з білками апоферменту. Виділяється з організму нирками, забарвлюючи сечу у світложовтий колір.

Фармакодинаміка. Рибофлавін як простетична група ферментів флавопротеїдів виконує функцію транспорту водню у процесі тканинного дихання і регулює окисно-відновні реакції. **Коферменти** (заст. — жовті ферменти) біологічного окиснення є проміжними носіями водню від НАД до цитохромів, входять до складу глутатіонредуктази — фермента, який переводить окиснений глутатіон у відроджену форму.

У складі оксидази амінокислот рибофлавін бере участь у синтезі й обміні амінокислот. У цілому рибофлавін нормалізує обмін жирів і білків, відіграє важливу роль у підтриманні нормальної зорової функції ока і в синтезі гемоглобіну. Низка ферментів, що мають у своєму складі рибофлавін, беруть участь в обміні інших вітамінів: кислоти пантотенової, піридоксину, кислоти фолієвої. Рибофлавін потрібен для життєдіяльності кишкової палички.

Ранніми ознаками недостатності рибофлавіну в організмі є порушення функції ЦНС (іпохондрія, істерія, депресія). Потім знижується секреція шлункового соку і активність ферментів кишок, знижується апетит, зменшується маса тіла, з'являється відчуття жару в тілі, виникають тріщини в кутах рота й на губах (ангулярний стоматит), язик стає сухим, яскравочервоним (глосит), з'являється гострий біль в очах, світлобоязнь, розвивається кератит, кон'юнктивіт, помутніння кришталика (катаракта).

Показання: гіпо- й авітаміноз, захворювання очей (кератит, кон'юнктивіт, виразки рогівки, катаракта), шкіри (себорея, екзема, системний червоний вовчак), опіки, обмороження, міокардіодистрофія, хронічний ентерит, променева хвороба, недостатність білкового обміну, надмірне вуглеводне харчування.

Передозування. Лікування великими дозами рибофлавіну через його погану розчинність може викликати закупорку каналців нефрону.

8.2.3. Піридоксин.

Піридоксин (віт. В₆) — це група похідних піридину. Натуральні похідні піридоксину — **піридоксаль** і **піридоксамін**. Біологічну активність мають фосфорні ефіри цих сполук — піридоксаль-5-фосфат і піридоксамін-5-фосфат.

Піридоксин *надходить* до організму з рослинними (злакові, овочі) і тваринними (печінка, серце, нирка) продуктами, а також частково синтезується мікрофлорою кишок.

Фармакокінетика. Піридоксин надходить до організму у зв'язаному стані. Під впливом травних соків

піридоксин, його деривати (піридоксаль і піридоксамін) вивільнюються й абсорбуються у кишках. Піридоксин у найбільших кількостях міститься в печінці й серці. У тканинах піридоксин перетворюється шляхом фосфорування на біологічно активні форми: піридоксинфосфат, піридоксальфосфат і піридоксамінфосфат, які мають коферментні функції. Приблизно 90 % введеного піридоксину окиснюється до 4-піридиксової кислоти і в цій формі виводиться з сечею.

Фармакодинаміка. Піридоксин виявляє в організмі *три головних ефекти*: кардіотропний, гепатотропний і впливає на кровотворення. Кардіотонічна дія: поліпшення скоротливості функції міокарда, особливо в умовах хронічної недостатності серця. Піридоксин потенціює також дію серцевих глікозидів. Під впливом піридоксину поліпшується зовнішньосекреторна, вуглеводна, білкова і дезінтоксикаційна функції печінки.

Піридоксин є стимулятором гемопоєзу. Він підвищує еритропоєз у випадку токсичного ураження червоного кров'яного ростка, проте при залізодефіцитній і зловякисній анемії є неефективним. Активніше впливає на лейкопоєз, має позитивний ефект у випадках агранулоцитозу, променевої хвороби і рентгеноопромінення.

Механізм дії піридоксину зумовлений його участю в обміні амінокислот. Активна форма піридоксину — **піридоксальфосфат**, як кофермент, забезпечує декарбоксилювання, переамінування і дезамінування амінокислот, потрібних для синтезу нуклеїнових кислот і білків, у тому числі міоглобіну і гемоглобіну.

Піридоксин активізує транспорт амінокислот з кишок, їх проникнення із кровоносного русла у клітини і реабсорбцію у нирках.

Піридоксальзалежні ферменти мають регулюючий вплив на жировий обмін: сприяють інтенсивному перетворенню кислоти лінолевої на ненасичену арахідонову, знижують рівень холестерину і ліпідів при атеросклерозі, а також беруть участь у процесах вуглеводного обміну, підвищуючи вміст глікогену в печінці.

Разом з тим піридоксин бере участь в обміні кислоти глутамінової, ГАМК і серотоніну, в синтезі катехоламінів, безпосередньо впливає на процеси збудження і гальмування в головному мозку.

Прояви дефіциту піридоксину (себореїчний дерматит, глосит, стоматит, поліневрит) можуть виникати у випадках тривалого лікування протитуберкульозними засобами — похідними гідразиду кислоти ізонікотинової (ізоніазид та ін.). Причиною цього є утворення гідразиду піридоксалу і його фосфорного ефіру.

Показання: міокардіодистрофія, міокардіосклероз, гепатит, токсична і апластична анемія, агранулоцитоз, променева хвороба, хорея, паркінсонізм, захворювання периферичної нервової системи (неврит, радикуліт та ін.), інтоксикації, інфекційні захворювання, запобігання токсичній дії лікарських засобів (протитуберкульозних, сульфаніламідних, метилурацилу тощо).

Побічна дія: алергічні реакції, підвищення кислотності шлункового соку.

При тривалому введенні піридоксину у великих дозах розвивається гіпервітаміноз. Порушується обмін білків вуглеводів і ліпідів. Розвиваються дегенеративні зміни в ЦНС і паренхіматозних органах. Порушення процесів обміну пов'язане із значним зниженням вмісту нікотинамідних коферментів НАД і НАДФ і дефіцитом кислоти нікотинової (віт. РР).

8.2.4. Кислота нікотинова.

Кислота нікотинова (віт. РР, віт. В₃, ніацин) і нікотинамід, який також розглядається як віт. РР, походять від піридину (піридинкарбонова-3 кислота).

Кислота нікотинова. Нікотинамід.

Джерелом кислоти нікотинової є висівки злаків, дріжджі, гречана крупа, продукти тваринного походження — печінка, м'ясо, молоко. Організм людини забезпечується цим вітаміном не тільки за рахунок продуктів, а й шляхом ендогенного синтезу із незамінної амінокислоти триптофану. Крім того, кислота нікотинова синтезується сапрофітною мікрофлорою кишок.

Фармакокінетика. При застосуванні всередину кислота нікотинова і нікотинамід інтенсивно абсорбуються у шлунку і обмежено в кишках. Цей процес може бути порушений у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, ентерит, коліт, лямбліоз. Біотрансформація кислоти нікотинової (амідування, утворення піридиннуклеотидів -НМН, НАД, НАДФ) відбувається головним чином у печінці, а також у нирках, надниркових залозах та інших органах за участю АТФ. Піридиннуклеотиди розподіляються в організмі нерівномірно: печінка (депонуючий орган) > головний мозок > > серцевий м'яз > нирки > скелетні м'язи > еритроцити. T_{1/2} кислоти нікотинової 45хв. Головним залишковим продуктом перетворення піридиннуклеотидів є N-метилнікотинамід. Усі деривати кислоти нікотинової виводяться з сечею.

Фармакодинаміка. Кислота нікотинова впливає на функції головного мозку, серцево-судинної системи і органів травлення, а також на систему крові.

Кислота нікотинова впливає на співвідношення процесів збудження і гальмування в головному мозку. Сприяє прискореному виробленню негативних гальмівних умовних рефлексів або їх закріпленню, якщо вони були нестійкими. Під її впливом процеси внутрішнього гальмування виразніше посилюються в умовах патологічної слабкості гальмівного процесу (невроз, істерія, психотичні стани). Потенціює дію седативних, транквілізуючих і невролептичних засобів.

Важливими є ефекти кислоти нікотинової відносно серцево-судинної системи. Через 5-15 хв після прийому розвивається гіперемія шкіри лица, шиї, верхньої частини тулуба. Ця реакція зумовлена розширенням капілярів і супроводжується іноді відчуттям поколювання і свербіння. Кислота нікотинова має судинорозширювальну дію при спазмах судин кінцівок, нирок і головного мозку.

Кардіотрофічний ефект кислоти нікотинової реалізується на двох рівнях. З одного боку, це безпосередня участь нікотинамідних коферментів в обміні вуглеводів і в енергетичному обміні — знижується вміст кислот піровиноградної і молочної, підвищується вміст глікогену й АТФ. З другого боку, поліпшується

мікроциркуляція за рахунок розширення капілярів, що створює сприятливі умови для постачання міокарда киснем і поживними речовинами. Поліпшення трофіки сприяє підвищенню скоротливої функції міокарда.

Вплив препарату на функцію печінки зумовлює підвищення секреції й виділення жовчі, внаслідок чого поліпшується травлення в кишках, глікогенутворювальна і білкова функції печінки. Важливою є також властивість кислоти нікотинової підвищувати дезінтоксикаційну функцію печінки: активізуються процеси кон'югації й метилювання токсичних сполук.

У високих дозах кислота нікотинова пригнічує аденілатциклазу в жирових клітинах, що призводить до зниження в них цАМФ, пригніченню процесів ліполізу і зменшеному надходженню жирних кислот до печінки.

Кислота нікотинова стимулює еритропоез, має антикоагулянтну дію, під її впливом підвищується продукція протизгортальних факторів крові, активізується фібриноліз. Призначення кислоти нікотинової в комплексі лікувальних заходів дає змогу знижувати дози антикоагулянтів у хворих на інфаркт міокарда, інсульт, тромбоз мозкових вен.

Дія кислоти нікотинової зумовлена її роллю в обміні речовин. Нікотинамідні коферменти (НАД і НАДФ) є необхідними для життєдіяльності всіх живих клітин. Зміна розміщення подвійних зв'язків у кільці дає змогу зворотного приєднання або віддачі атома водню (електрона). Так виявляється активність постійно функціонуючої окисно-відновної системи.

Участь нікотинамідних коферментів в окисно-відновних процесах та реакції перенесення водню робить їх універсальними майже для всіх видів обміну.

Важливою функцією НАД і НАДФ є їх участь у тканинному диханні (перша ланка дихального ланцюга). Крім того, встановлено пряму участь нікотинамідних коферментів в енергетичному обміні клітини: при взаємоперетвореннях НАД і НАДФ вивільнюється 151 кДж/мол (36 000 кал/мол).

Поряд з коферментним (специфічним) існує лекоферментний (опосередкований) механізм дії нікотинової кислоти, що реалізується через залози внутрішньої секреції. Кислота нікотинова стимулює продукцію тироксину і підвищує функцію надниркових залоз, а також має гіпоглікемічну дію.

При *недостатності* кислоти нікотинової розвивається пелагра: порушується функція ЦНС (виникає деменція — розумова відсталість), органів травлення (діарея), розвивається дерматит.

Показання: пелагра, невротичні стани, психічні захворювання, недостатність серця (у комплексі з препаратами наперстянки), стенокардія, інфаркт міокарда (у післяінфарктному періоді), тромбоз судин сітківки і головного мозку, облітеруючий ендартерит, хвороба Рейно, захворювання печінки, гіпо- й анацидний гастрит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, ентерит, ентероколіт.

Разом з препаратами заліза кислоту нікотинову призначають хворим на залізодефіцитну анемію, застосовують при отруєннях промисловими отрутами, а також для запобігання і знищення токсичного впливу лікарських засобів (барбітуратів, протитуберкульозних засобів, сульфаніламідних препаратів та ін.).

Побічна дія: відчуття жару, свербіж, запаморочення, різке почервоніння шкіри лица, шиї, верхньої частини тулуба. Щоб запобігти цим явищам, препарат потрібно приймати відразу після їди або призначати нікотинамід, який не викликає згаданих небажаних ефектів. У разі тривалого призначення кислоти нікотинової у високих дозах може розвинути жирова дистрофія печінки. Щоб запобігти цьому ускладненню, слід збагачувати дієту продуктами, багатими на метіонін (сир) або призначати метіонін та інші ліпотропні засоби.

8.2.5. Ціанокобаламін. (віт. В₁₂)

8.2.6. Кислота фолієва. (віт. В₉)

8.2.7. Кислота аскорбінова.

Найбільш характерними особливостями **кислоти аскорбінової** (віт. С) є активна відновна властивість, зумовлена воднем енольної групи при $\text{CONH} = \text{CONH}$ і легке окиснення до кислоти дегідроаскорбінової, яка виконує коферментну функцію. Кислота дегідроаскорбінова легко відновлюється цистеїном і глутатіоном. Кислота аскорбінова належить до незамінних компонентів їжі людини. Важливими *джерелами* цього вітаміну є свіжі овочі й фрукти. Найбагатші на кислоту аскорбінову ягоди чорної смородини, горобини, обліпихи, плоди шипшини, хвоя тощо.

Фармакокінетика. При застосуванні всередину кислота аскорбінова абсорбується в кишках у вигляді кислоти дегідроаскорбінової, яка проникає крізь мембрану без енергетичних затрат.

Максимальна концентрація вітаміну в плазмі крові при введенні *per os* визначається через 4 год. Звідси кислота аскорбінова надходить до всіх органів, переважно накопичуючись у тканинах з інтенсивним обміном, зокрема в надниркових залозах, менше — у тканинах ока, головного мозку, серця, легень, нирок, печінки. У тканинах кислота аскорбінова перебуває як у вільному стані, так і в сполуках. Із організму виділяється з сечею в незміненому стані (20 %), а також у вигляді метаболітів. Паління і зловживання алкоголем прискорюють перетворення кислоти аскорбінової на неактивні метаболіти.

Фармакодинаміка. Кислота аскорбінова необхідна для окисних процесів. Вона сприяє оптимальному перебігу тканинного обміну. Бере активну участь в окисно-відновних реакціях, створюючи з кислотою дегідроаскорбіновою систему перенесення атомів водню. При цьому активується низка ферментів, що мають тіолові й дисульфідні групи, змінюється валентність металів.

Кислота аскорбінова відіграє важливу роль в окисно-відновних процесах у системі метгемоглобін — гемоглобін. Наявність її в еритроцитах захищає гемоглобін, перешкоджаючи його окисненню. Кислота аскорбінова здатна безпосередньо відновлювати метгемоглобін, сама при цьому окиснюється до кислоти дегідроаскорбінової, яка потім відновлюється під впливом глутатіону. Завдяки цій системі метгемоглобін не накопичується в клітинах.

Кислота аскорбінова поряд з токоферолом є біоантиоксидантом, що забезпечує стабільність клітинних мембран. Ця дія пов'язана з її відновними властивостями: а) відновлює окиснений токоферол, який руйнує вільні радикали (в результаті вони набувають нейтральної молекулярної форми); б) руйнує пероксиди, пригнічуючи процеси вільнорадикального окиснення. Як антиоксидант забезпечує відновлений стан SH-груп, стимулює обмін РНК, забезпечує утворення кислоти фолінової із фолієвої. Цим пояснюється її здатність стимулювати регенерацію тканин, а також мітоз клітин.

Кислота аскорбінова бере участь у формуванні основної речовини сполучної тканини, зменшення якої в судинній стінці призводить до геморагічного діатезу. При недостатньому надходженні в організм кислоти аскорбінової виникає цинга: кровоточивість із ясен, слизових оболонок внаслідок підвищеної проникності стінок судин. Ураження сполучної тканини при недостатності вітаміну пов'язане з тим, що кислота аскорбінова бере участь в утворенні і забезпеченні нормального стану колагену — білка сполучнотканинного матриксу хрящів, кісток, дентину зубів тощо.

Вплив кислоти аскорбінової на вуглеводний обмін пояснюється підвищенням окиснення глюкози.

Кислота аскорбінова бере участь у катаболізмі холестерину, синтезі кортикостероїдів. При стресах її вміст в організмі значно знижується, особливо в надниркових залозах. Кислота аскорбінова стимулює синтез антитіл, інтерферону, сприяє фагоцитозу і відновлює функцію поліморфноядерних лейкоцитів. Таким чином, кислота аскорбінова підвищує адаптаційну здатність організму до несприятливих умов навколишнього середовища — інфекції, інтоксикації, переохолодження тощо.

Протианемічна дія кислоти аскорбінової пов'язана з її впливом на обмін заліза, а саме з відновленням тривалентного заліза на двовалентне, що легко транспортується з кишок.

Показання: цинга, профілактика гіповітамінозу, особливо в зимово-весняний період року, під час інтенсивного фізичного навантаження, стресів; інфекційні захворювання, геморагічний діатез, капіляротоксикоз та інші порушення проникності стінки капілярів, анемія, променева хвороба, тривале загоювання ран, переломи кісток, запалення суглобів, пародонтит, гінгівіт, інтоксикація промисловими отрутами.

Побічна дія. Тривале застосування кислоти аскорбінової навіть у терапевтичних дозах може спричинити в організмі значні порушення. Виникає ушкодження острівців підшлункової залози (гальмується вивільнення інсуліну). Надлишкове утворення кислоти дегідроаскорбінової, яка перетворюється на щавлеву, призводить до утворення конкрементів у сечових шляхах і порушення метаболізму в судинній стінці. Знижується проникність стінки капілярів і гістогематичних бар'єрів, у зв'язку з чим порушується трофіка тканин. Тривале введення препарату призводить до прискореного згортання крові і тромбоутворення. Застосування у великих дозах призводить до викиднів.

8.2.8. Біофлавоноїди.

З великої групи біофлавоноїдів (**рутин**, **кверцетин**, **гесперидин**, тощо) — віт. Р у медицині практично застосовують **рутин** (3-рамноглюкозил-3',5,7,3',4'-пента-оксифлавонон) і **кверцетин**.

Головне порушення в організмі при нестачі біофлавоноїдів — підвищення проникності стінки капілярів.

Фармакокінетика. Біофлавоноїди транспортуються з травного каналу помірно. В організмі вони підлягають біотрансформації. Так, *рутин перетворюється на кислоти:* гомованілінову, оксифенілоцетову і діоксифенілоцетову, які виводяться із сечою.

Фармакодинаміка. Біофлавоноїди мають антиоксидантні властивості. Вітамін захищає кислоту аскорбінову від надмірного окиснення, зберігаючи її біологічну активність. Сприяє її транспорту і депонуванню, збільшує накопичення в надниркових залозах, печінці та інших органах і одночасно сповільнює виведення її з організму. Укріплює стінку капілярів, діючи синергічно з кислотою аскорбіновою. Спільно з нею вітамін гальмує активність гіалуронідази, завдяки чому стабілізує міжклітинну речовину, в результаті знижується проникність стінки капілярів.

Вітамін гальмує окиснення адреналіну завдяки здатності зв'язувати йони заліза й міді, які каталізують окиснення адреналіну з утворенням міцних комплексів.

Застосування рутину та інших флавоноїдів підвищує стійкість тканин у випадках променевих уражень.

Показання: захворювання, що супроводжуються підвищенням проникності стінки судин (геморагічний діатез, капіляротоксикоз, променева хвороба тощо) разом з кислотою аскорбіновою, — профілактика ушкодження стінки капілярів, пов'язаного з застосуванням антикоагулянтів непрямой дії та саліцилатів.

Побічна дія — не встановлена.

8.2.9. Вікасол (віт. К₃).

8.3. Полівітамінні препарати.

Полівітамінні препарати — це комплекси окремих вітамінів у збалансованих фізіологічних співвідношеннях. Основою для комбінованого застосування вітамінних препаратів є взаємне посилення їх ефекту (наприклад, кислота аскорбінова підвищує гальмуючий вплив рутину на проникність стінки судин, фолієва -вплив ціанокобаламіну на кровотворення), а також зменшення токсичності (наприклад, токсичність кальциферолу зменшується під впливом ретинолу).

Деякі полівітамінні препарати для підвищення ефекту поєднують з амінокислотами, йонами металів і мікроелементів. Наприклад, комплекс «**Декамевіт**» містить 10 вітамінів та амінокислоту метіонін, «**Глутамевіт**» — 10 вітамінів, глутамінову кислоту, мідь, залізо, калій і кальцій.

Фармакодинаміка. Полівітамінні препарати залежно від складу активізують різноманітні біохімічні процеси в організмі, стимулюють тканинне дихання, окисне фосфорування, синтез білка, окисно-відновні реакції тощо. У зв'язку з цим полівітамінні препарати мають різноманітні ефекти. Вони стимулюють фізичну й розумову

діяльність, білкоутворювальну, зовнішньосекреторну і знешкоджувальну функції печінки, підвищують імунну реактивність та інші захисні властивості організму.

Показання: полігіповітамінози, поліпшення обміну речовин і загального стану в похилому віці, розумове і фізичне виснаження, період видужання після тяжких захворювань, тривале лікування протимікробними засобами, променева хвороба, підвищення адаптації організму до впливу екстремальних чинників (несприятливі кліматичні умови, вібрація тощо).

Антивітаміни. Можливим екзогенним і чинником гіповітамінозу є надходження антивітамінів. До них належать різні за характером дії чинники. Першу групу 1 утворюють антиметаболіти — сполуки, які є хімічними аналогами вітамінів (у молекулі заміщена будь-яка важлива хімічна група на неактивний радикал).

Типовим антивітаміном є **окситіамін** — неактивний аналог тіаміну. У медицині застосовують деякі лікарські засоби, механізм дії яких пов'язаний з їх антивітамініними властивостями (**неодикумарин** антагоніст рибофлавіну, **гідразид** ізонікотинової кислоти — піридоксину і кислоти нікотинової).

До другої групи антивітамінічних чинників належать специфічні інактиватори вітамінів (наприклад, **аскорбіназа**, **тіаміназа**) або речовини, що обмежують їх дію в організмі (наприклад, білок **авідин** утворює комплекс з біотином, в якому біотин втрачає вітамінну активність).

8.4. Види вітамінної терапії.

Замісна вітамінотерапія передбачає введення вітамінного препарату у випадках певного гіпо- або авітамінозу (наприклад, хворим на пелагру — кислоти нікотинової, на цингу — кислоти аскорбінової), а також застосування вітамінних препаратів у разі латентної вітамінної недостатності. Замісна вітамінотерапія повинна бути полівітамінною, а кількісні співвідношення вітамінів — відповідати середньодобовій потребі.

Патогенетична вітамінотерапія — призначення вітамінних препаратів при захворюваннях, у патогенезі яких має суттєве значення відносна недостатність певного вітаміну. Наприклад, препарати тіаміну призначають хворим із недостатністю серця, коли в міокарді порушуються процеси вуглеводного обміну і має місце накопичення недоокиснених продуктів, продуктів метаболізму сахаридів. За цих умов збагачення тканин коферментами, які беруть участь у вуглеводному обміні, деякою мірою поповнює відносно їх нестачу. Для цього вводять тіамін, як кофермент вуглеводного обміну, або кокарбоксілазу (коферменту форму тіаміну).

Фармакодинамічну вітамінотерапію застосовують при захворюваннях, що не належать до гіпо- або авітамінозу. При цьому використовують не специфічні вітамінні біохімічні властивості даної речовини, а інші, не пов'язані з вітамінною природою. Дуже широко як фармакодинамічний засіб застосовують **кислоту нікотинову**. Вона є, з одного боку, типовим вітамінним препаратом, який вводять хворим на пелагру і цукровий діабет для стимуляції утворення НАД і НАДФ, а з іншого боку, їй властива дія, не пов'язана з вітамінною функцією. Наприклад, кислота нікотинова ефективно розширює судини. Цей фармакологічний ефект використовують для зниження артеріального тиску у хворих на гіпертензивну хворобу.

Особливістю фармакодинамічної терапії є дозування вітамінних препаратів: дози перевищують добову потребу людини в десятки і сотні разів. Наприклад, добова потреба для дорослої людини кислоти нікотинової становить 20 мг. У високих нефізіологічних дозах, що перевищують добову потребу в 100 або 1000 разів, кислота нікотинова пригнічує синтез холестерину, і цей ефект використовують при гіперхолестеринемії для лікування хворих на атеросклероз.

Вітамінні препарати.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Тіаміну хлорид (віт. В₁) Thiamini chloridum В ампулах по 1 мл 2,5 і 5 % розчину; порошок, таблетки по 0,005-0,01 г. Усередину по 0,002-0,01 г 1-5 разів на добу через 10-15 хв після їди; внутрішньом'язово — по 0,5-1 мл 5 % розчину

Кокарбоксілаза Cocarboxylasum В ампулах по 0,05 г сухої речовини в комплекті з розчинником; порошок, таблетки по 0,01 г; 0,01 % розчин — очні краплі. Усередину дорослим 0,05-0,1 г на добу; внутрішньом'язово

Рибофлавін (віт. В₂) Riboflavinum В ампулах по 1 мл 1 % розчину. Внутрішньом'язово

Кальцію пантотенат (віт. В₅) Calcii pantothenas Таблетки по 0,01 г; в ампулах по 1 мл 20 % розчину. Усередину дорослим по 0,1-0,2 г 2-4 рази на добу, дітям по 0,05-0,2 г на добу; парентерально 1-2 мл 20 % розчину 1-2 рази на добу

Кислота фолієва (віт. В_с) Acidum folicum Порошок, таблетки по 0,001 г. Усередину дорослим по 0,0005-0,001 г 1-2 рази на добу

Кислота нікотинова (віт. В₃) Acidum nicotinicum Порошок, таблетки по 0,05 г; в ампулах по 1 мл 1 % розчину. Внутрішньом'язово і внутрішньовенно

Нікотинамід Nicotinamidum Порошок по 0,015 г; таблетки по 0,005; 0,015 і 0,025 г; в ампулах по 1 мл 1 і 5 % розчину і по 2 мл 2,5 % розчину. Усередину і парентерально

Піридоксину гідрохлорид (віт. В₆) Pyridoxini Hydrochloridum Порошок, таблетки по 0,002 і 0,01 г; в ампулах по 1 мл 1 і 5 % розчину. Усередину по 0,02-0,05 г 1-3 рази на добу; внутрішньом'язово, підшкірно і внутрішньовенно по 1-2 мл 1; 2,5 та 5 % розчину

Ціанокобаламін (віт. В₁₂) Cyanocobalaminum В ампулах по 1 мл (30; 100; 200 і 500 мкг) в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (по 1 мл 0,003; 0,01; 0,02 і 0,05 % розчину). Парентерально

Кислота аскорбінова Acidum ascorbinicum Порошок; таблетки по 0,05 і 0,1 г; по 0,025 г — для дітей; по 0,02 г разом з глюкозою; комплексні таблетки «Аскорутин»; в ампулах по 1 і 2 мл 2 і 10 % розчину та по 1, 2 і 5 мл 10 % розчину. Усередину профілактично 0,05-0,1 г на добу; для лікування 0,05-0,1 г 3-5 разів на добу дорослим; парентерально. Разова доза — не більше 0,2 г, добова — 0,5 г

Галаскорбін Galascorbinum Порошок, таблетки по 0,5 г. Усередину по 0,5 г 3-4 рази на добу; зовнішньо при тріщинах, опіках, променевих ураженнях шкіри — 0,5-1 % водний розчин

Рутин (віт. Р) Порошок, таблетки по 0,02 г. Усередину дорослим по 0,02-0,05 г 2-3 рази на добу

«Аскорутин» Ascorutinum Таблетки (аскорбінової кислоти 0,05 г; рутину 0,05 г; глюкози 0,2 г). Усередину по 1 табл. 2-3 рази на добу

Ретинолу ацетат (віт. А) Retinoli acetat У капсулах по 0,2 г 0,568, чи 5,68 % розчину (3 300; 5 000; 33 000 МО); 3,44 і 8,6 % розчину (в 1 мл 100 000 і 250 000 МО; в 1 краплі 5 000 і 12 500 МО відповідно) в ампулах по 1 мл, що містять 25 000, 50 000 і 100 000 МО. Усередину в капсулах і краплях; внутрішньом'язово

Ергокальциферол (віт. D₂) Ergocalciferolum Драже по 0,0125 мг (500 МО); у флаконах по 10 мл 0,0625 % (в 1 мл - 25 000 МО), 0,125 % (в 1 мл - 50 000 МО) і 0,5 % (в 1 мл — 200 000 МО) розчину в олії; у флаконах по 5 мл 0,5 % спиртового розчину (в 1 мл — 200 000 МО)

Токоферолу ацетат (віт. Е) Tocopheroli acetat У флаконах по 10, 20 і 50 мл 5, 10, 30 % розчину в олії; в ампулах по 1 мл 5, 10 та 30 % олійного розчину. Усередину, внутрішньом'язово

Аеровіт Aerovitum Капсули по 0,2 г (0,035 г ретинолу ацетату і 0,1 г токоферолу ацетату). Усередину

«Декамевіт» Decamevitum Полівітамінний препарат. Усередину по 1 табл. 1-2 рази на день після їди

Горобини звичайної плоди Fructus Sorbi aucupariae В упаковці по 100 г. У вигляді настою або чаю (1 ч. ложка на склянку окропу) по 1/2 склянки 1-3 рази на добу

Шипшини плоди Fructus Rosae В упаковці по 100 г; сироп вітамінний — (в 1 мл 0,004 г кислоти аскорбінової) у флаконах по 250 мл; настій (10,0 : 200,0). Усередину 2 рази на день по 1/4-1/2 склянки настою для дорослих, по 1/8-1/4 склянки — для дітей; для профілактики у вигляді вітамінного сиропу по 1 ч. ложці 2 рази на день (сироп слід запивати водою); для лікування — 2-3 рази на день.

Серед засобів, що впливають на обмін речовин, значне місце посідають **ферментні препарати**. Ферменти — це білкові сполуки, каталізатори реакцій, що відбуваються в живому організмі.

До ферментних препаратів належать також коферменти та інгібітори ферментів.

Фармакологічна класифікація ферментних препаратів пов'язана з їх функцією.

1. Пептидази, які розривають пептидні зв'язки в молекулах білка, нормалізують секреторну і моторну функцію шлунка, кишківника, печінки, нирок. Вони містять інгредієнти травних соків, ефективні при діарей, гіпоацидному, анацидному гастриті (пепсин, пептиди, сік шлунковий натуральний та ін.).

2. Протеази розривають пептидні зв'язки в молекулі білка, розщеплюють пептони та амінокислоти.

Препарати (**трипсин кристалічний, хімотрипсин кристалічний**) отримують з підшлункової залози великої рогатої худоби.

Хімотрипсин розщеплює переважно зв'язки, що утворені залишками ароматичних амінокислот (тирозин, триптофан та ін.) і тому проникає в білкові молекули глибше, ніж трипсин.

Протеолітичні властивості мають препарати, які отримують з мікроорганізмів (наприклад, аспераза та ін.). Вони можуть бути рослинного походження: карікіназа з папайї, лекозим із динного дерева та ін. Препарати протеолітичних ферментів при місцевому застосуванні розплавляють змертвілі ділянки тканин, фіброзні утворення, в'язкі секрети, ексудати, харкотиння. Препарати мають відхаркувальний, протизапальний, протимікробний, імуностимулюючий ефекти. Вони поліпшують мікроциркуляцію. На здорові тканини ці препарати не впливають: в них містяться інгібітори протеолітичних ферментів.

Збереження ферментативної активності трипсину після надходження в кров зумовлене наявністю в сироватці крові специфічного білка в α_2 -глобуліновій фракції (інгібітор), з яким фермент утворює комплекс.

Показання: для розрідження плевральних ексудатів і в'язких секретів, запальні захворювання дихальних шляхів (бронхіт, бронхоекстатична хвороба тощо), некротичні виразки, опіки, абсцеси, емпієма, тромбофлебіт, остеомієліт, пародонтоз, іридоцикліт, крововилив у камери ока, деструктивні форми туберкульозу легень.

Побічна дія: подразнення шкіри, слизових оболонок, алергія.

Протипоказання: злоякісні пухлини (може виникнути генералізація процесу), недостатність кровообігу в стадії декомпенсації, ураження печінки.

3. Нуклеази (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза) також отримують із підшлункової залози великої рогатої худоби. Механізм дії пов'язаний з де полімеризацією нуклеїнових кислот до олігонуклеотидів.

Фармакодинаміка, показання, побічна дія, протипоказання такі самі, як для протеаз.

Рибонуклеазу призначають також при кліщовому енцефаліті, вірусному менінгіті, а дезоксирибонуклеазу — при герпетичних, аденовірусних захворюваннях.

4. Препарати гіалуронідази (лідаза, ронідаза).

Лідазу отримують від великої рогатої худоби. Лідаза містить у собі гіалуронідазу. Гіалуронідаза викликає деполімеризацію гіалуронової кислоти, розщеплення її до глікозаміну та глюкуронової кислоти. При цьому зменшується в'язкість, збільшується проникність тканин, полегшується переміщення рідини в міжклітинному просторі.

Показання: рубцеві зміни після опіків і операцій, контрактури суглобів, артрит, гематоми, склеродермія, кератит, для покращення евакуації в'язких секретів суглобних та плевральних випотів.

Побічна дія: алергічні реакції.

Протипоказання: туберкульоз, злоякісні пухлини, запальні процеси.

4. Фібринолітичні засоби (**стрептоліаза, альтеплаза — актилізе, урокіназа, фібринолізин**).

5. Комбіновані препарати ферментів поділяють на 2 групи. Препарати першої групи (**панкреатин, фестал, креон, нігедаза** та ін.) призначають для замісної терапії при ахілії, хронічному панкреатиті, недостатності підшлункової залози та ін. Вони містять протеази в комплексі з амілазою, жовч, витяжки з рослин.

Препарати другої групи (**вобензим, вобемугос, флогензим**) містять протеолітичні ферменти тваринного і рослинного походження, а також інші біологічно активні речовини. Ці препарати призначають для системної терапії: вони мають протизапальну, знеболювальну, антиагрегантну, імуномодуючу, гіпохолестеринемічну, кардіопротекторну, протипухлинну дію.

Крім згаданих, застосовують інші ферментні препарати: **L-аспарагіназу** — в онкології, **цитохром С, убінон** — при гіпоксичних станах та ін.

До лікарських засобів — інгібіторів ферментів належать: інгібітори протеаз (**контрикал**); інгібітори фібринолізу (**кислота амінокапронова** та ін.); антихолінестеразні засоби (**прозерин** та ін.); інгібітори МАО-ази (**таламід** та ін.); інгібітори карбоангідрази (**діакарб** та ін.); інгібітори ксантиноксидази (**алокупринал** та ін.); інгібітори алкогольдегідрогенази (**тегурам** та ін.); інгібітори ГМГКоА-редуктази (**симвастатин** та ін.) тощо.

Ферментні препарати.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Лідаза Lydasum У флаконах по 64 УО. Підшкірно, в рубцеві тканини, біля уражених місць, по 1 мл кожного дня, розчинити в 1 мл 0,5 % розчину новокаїну. Використовують також для електрофорезу

Трипсин кристалічний Trypsinum crystallisatum В ампулах, флаконах по 0,005-0,01 г. Внутрішньом'язово по 0,005-0,01 г 1-2 рази на день; для інгаляцій 5-10 мг у 2-3 мл 0,9 % розчину натрію хлориду; внутрішньоплеврально по 10-20 мг у 20-50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду; в офтальмології застосовують 0,5-1 % розчин

Хімотрипсин кристалічний Chymotrypsinum crystallisatum В ампулах, флаконах по 0,005 і 0,01 г. Внутрішньом'язово по 0,005 г в 1-2 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1-2 рази на день; інгаляційно по 5-10 мг у 2-3 мл ізотонічного розчину натрію хлориду; внутрішньоплеврально по 10-20 мг в 20-50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Очні краплі — 0,2-0,25 % розчин

Рибонуклеаза Ribonucleasum У флаконах, ампулах по 0,01 г. Місцево — 25-50 мг на рану; внутрішньоплеврально — 25-50 мг в 5-10 мл, внутрішньом'язово — 5-10 мг в 1 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або новокаїну

Вобензим Wobenzym Драже № 40, № 300, № 800. Усередину по 3 драже 3-4 рази на день

Гормональні препарати — це речовини, які отримують із залоз внутрішньої секреції, або їх синтетичні замінники, що специфічно впливають на обмін речовин і регулюють різноманітні функції організму.

Протигормональні засоби — це хімічні речовини, які гальмують утворення чи виділення гормонів або вступають з ними у конкурентні зв'язки.

Крім ендокринних залоз є ендокринні клітини, що синтезують гормони (наприклад, APUD-клітини, або клітини APUD-системи, названі в 1968 р. англійським патологом Е. Пірсом Amine Precursor Uptake and Decarboxylation — поглинання попередника аміну і його декарбоксилювання), які містяться в багатьох органах, у тому числі в органах імунної системи, де вони регулюють виникнення і розвиток імунних реакцій.

Хімічна спільність нервової, ендокринної та імунної систем забезпечує тонку регуляцію гомеостазу організму.

Залози внутрішньої секреції разом з нервовою системою створюють складний невроендокринний комплекс, який складається з *п'яти взаємодіючих рівнів*: органів-мішеней (І); ендокринних залоз (ІІ); гіпофіза (ІІІ); гіпоталамуса (ІV); позагіпоталамусних чинників (V). Гормони й ендокринні залози, які їх виробляють, тісно пов'язані у єдину систему механізмами прямого і зворотного зв'язку. Сигнали для приведення функції тканин і органів у відповідність з фізіологічними потребами організму, надходячи до вищих центрів ендокринної системи шляхами зовнішнього і внутрішнього або ефекторно-метаболітного зворотного зв'язку, пригнічують або тимчасово припиняють інкреторну функцію відповідних ендокринних залоз.

У невроендокринному комплексі розрізняють *три рівні інтеграції*: гіпоталамус і шишкоподібне тіло (епіфіз) (1), гіпофіз (2) і ендокринні залози (3). Посередниками між першим і другим рівнями служать **рилізинг-гормони** (РГ) та **інгібіторні фактори** (ІФ) гіпоталамуса, а другий і третій рівні пов'язані тропними гормонами аденогіпофіза.

Таким чином, невроендокринна система забезпечує регуляцію, координацію та інтеграцію різноманітних функцій організму.

Гіпоталамус, наприклад, сприймає аферентні нервові імпульси. Тут здійснюється гуморальна реакція і передача до портальної системи гіпофіза. Інші ендокринні клітини, зокрема клітини APUD-системи, мають здатність утворювати не лише гормони, а й медіатори, невротрансмітери.

Більшість гормонів, які виділяються ендокринними залозами, надходять до певних органів або тканин-мішеней у зв'язаному з білками крові стані. При цьому білки крові відіграють головним чином транспортну функцію. Зв'язані з білками гормони є біологічно неактивними, тобто не спроможними зв'язуватись і реагувати з відповідними рецепторами. Для цього гормони повинні дисоціювати із фракції, зв'язаної з білками крові.

Як правило, фракція вільного гормону становить невелику частину тієї загальної кількості, яка циркулює у крові, але саме ця фракція забезпечує біологічний ефект. Зміна в той чи інший бік кількості білка, який зв'язує гормони, призводить до розвитку патологічних станів, зумовлених залишком або недостатністю ефекту

відповідного гормону.

Важливою умовою нормального функціонування ендокринної системи є стан тканини-мішені, чутливої до впливу певного гормону. Здатність тканини-мішені реагувати на певний гормон визначається наявністю в ній рецепторів, які здійснюють взаємодію з цим гормоном. Наприклад, **кортикотропін** циркулює по всьому організму, проте тільки у кірковій речовині надниркових залоз є рецептори, які здатні реагувати з ним. Зміни функціонального рецепторного апарату призводять до специфічних патологічних змін.

Класифікація гормональних засобів ґрунтується на їхній хімічній будові:

1) речовини білкової структури — препарати гормонів гіпоталамуса, гіпофіза, при-щитоподібної та підшлункової залоз, каль-цитонін;

2) похідні амінокислот — препарати гормонів щитоподібної та мозкового шару надниркових залоз;

3) стероїдні сполуки і похідні жирних кислот — препарати кори надниркових, статевих залоз, простагландини, активна форма кальциферолу — 1,25-діоксихолекальциферол.

Гормональні препарати білкової структури є гідрофільними речовинами, що переносяться кров'ю у вільному стані. *Стероїдні й тиреоїдні гормональні препарати* — гідрофобні (мало розчиняються у воді), більша частина їх циркулює в крові у зв'язаному з білками стані.

Гормональні речовини здійснюють свою біологічну дію, комплексуючись з рецепторами — високоспецифічними інформаційними молекулами, які трансформують гормональний сигнал на гормональну дію.

Рецептори для гормонів білкової та пептидної структури і простагландинів розміщені на зовнішній поверхні клітинної мембрани. Для гормонів стероїдної структури рецептори локалізуються в цитоплазмі і в ядрі клітини.

Біологічний ефект гормональних речовин, які взаємодіють з рецепторами, локалізованими на клітинній мембрані, здійснюються за участю вторинного посередника (**месенджера**). *Залежно від того, яка речовина виконує його функцію, гормональні речовини поділяються на три групи:*

1. Гормональні речовини, які діють за участю внутрішньоклітинного посередника — циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Це **кортикотропін, тиротропін, гонадотропін хоріонічний, гонадотропін менопаузний; вазопресин, глюкагон, паратиройдин, кальцитонін, секретин**. Відповідь на дію цих гормонів настає через короткий проміжок часу, і, як правило, ефект прямо пропорційний кількості цАМФ.

2. Гормональні речовини, які діють за участю іншого вторинного посередника — йонізованого кальцію у складі кальцій-поліфосфоїнозидної системи. Це **окситоцин, частково вазопресин, холецистокінін, пентагастрин** та ін.

3. Поліпептидні й білкові гормональні речовини, вторинний посередник яких поки що не з'ясований. Це **інсулін, пролактин, соматостатин** та ін.

Вплив гормональних речовин першої групи здійснюється стимуляцією активності ферменту клітинної мембрани — **аденілатциклази**, яка каталізує перетворення внутрішньоклітинного аденозинтрифосфату (АТФ) на циклічний 3,5-аденозинмонофосфат (ц-3,5-АМФ). У свою чергу цАМФ активує відповідні протеїнкінази, що впливають на перебіг різних внутрішньоклітинних процесів.

Біологічна дія іншого посередника — кальцію забезпечується зміною проникності клітинної мембрани для йонів і активності ферментів, а також взаємодією з внутрішньоклітинною мікроциркуляцією — ворсинковою системою, яка залучається до секреторних процесів клітин.

Комплексування гормональної речовини з рецептором викликає підвищення внутрішньоклітинного рівня вільного кальцію, який вступає у зв'язок з кальмодуліном, особливим внутрішньоклітинним регулятором, перетворює його на активну форму і виявляє вплив на чутливі до кальцію білки або ферменти, відповідальні за специфічний біологічний ефект гормональної речовини.

Взаємодія гормону з рецептором сприяє руйнуванню мембранних фосфоліпідів, підвищеному утворенню кислоти арахідонової і простагландинів, які опосередковують гормональну відповідь.

Крім того, як вторинні посередники можуть виступати **інозитолтрифосфат і діацилгліцерол**, які утворюються внаслідок дії гормонів (наприклад, **вазопресину**, стимуляторів вивільнення гонадотропних гормонів) на фосфатиділінозитольний цикл.

Гормональні речовини, вторинний посередник яких не з'ясований, мають як швидкий, так і повільний вплив на клітини-мішені. Швидкий вплив **інсуліну** (через кілька секунд або хвилин) спрямований головним чином на забезпечення транспорту різних речовин (глюкози, амінокислот, йонів) через мембрану клітини. Післядія гормону полягає у посиленні синтезу білка, активації ферментів і виявляється лише через кілька хвилин або годин. Є відомості, що рецептори для інсуліну локалізуються на клітинних мембранах, а також на мембранах ядер. Інсулін та інші поліпептидні гормони проникають через мембрану клітин і, зв'язуючись з внутрішньоклітинними рецепторами, безпосередньо регулюють внутрішньоклітинні реакції.

Механізм дії стероїдних гормонів інший. Стероїдні гормональні речовини транспортуються у кров у зв'язаному з білками стані. Тільки незначна їх кількість перебуває у вільному стані. Гормон у вільному стані здатний взаємодіяти з мембраною клітини і проходить крізь неї у цитоплазму, де зв'язується з високо-специфічним цитоплазматичним рецептором. При цьому утворюється гормонорецепторний комплекс, який підлягає трансформації і пересувається (транслокується) до ядра, до стероїд зв'язується з ядерним хроматином.

Або гормон спочатку зв'язується зі специфічними білками мембрани клітини, які транспортують його чи до цитоплазматичного рецептора чи, мінаючи його, безпосередньо до рецептора ядра. Цитоплазматичний рецептор складається з двох субодиниць. У ядрі клітини суб-одинаця А, взаємодіючи з ДНК, запускає процес транскрипції, а субодинаця В зв'язується з негістоновими білками. Ефект стероїдних гормонів виявляється

через певний час, потрібний для утворення РНК і наступного синтезу білка, специфічного для кожної клітини-мішені.

Більшість гормонів є видонеспецифічними і тільки деякі мають видову специфічність, наприклад **соматотропін**.

Гормональні препарати застосовують для таких видів лікування:

1) **замісної гормонотерапії** — різновиду терапії гормональними засобами або їх синтетичними замінниками у випадках недостатності ендокринної функції (наприклад застосування інсуліну у хворих на інсулінозалежний цукровий діабет);

2) **стимулюючої (тропної) гормонотерапії** — терапії гормонами або їх синтетичними аналогами (наприклад **кортикотропін** при недостатності кори надниркових залоз), а також синтетичними препаратами (наприклад **глібенкламід** знижує вміст глюкози в крові, збуджуючи Р-клітини панкреатичних острівців) при гіпофункції ендокринної залози;

3) **протигормональної терапії** — терапії гормональними препаратами або їх аналогами, яка ґрунтується на принципі негативного зворотного зв'язку (наприклад **соматостатин** — інгібітор секреції соматотропіну при гіперфункції аденогіпофіза).

Крім того, гормональні препарати широко застосовують при деяких неендокринних захворюваннях (**фармакодинамічна терапія**). При цьому використовують такі гормональні ефекти, як вплив на обмінні, запальні, імунологічні процеси, на загальний стан (наприклад протизапальний, протиалергічний ефект глюкокортикоїдів).

У випадках тривалого застосування гормональних препаратів може порушуватись структура і функція відповідної ендокринної залози. Якщо передчасно раптово відмінити гормональний препарат, захворювання може відразу загостритись (**синдром відміни**). На гормональні препарати білкової структури можуть утворюватись антитіла, що різко зменшує їх фармакологічний ефект.

Гормональні препарати отримують переважно синтетичним шляхом, рідше із залоз і сечі тварин. У таких випадках активність низки препаратів визначається шляхом біологічної стандартизації і виражається в одиницях дії (ОД). Синтезовано велику кількість аналогів і похідних природних гормонів та їх синтетичних замінників, які відрізняються за хімічною будовою від природних гормонів.

Деякі гормони гіпоталамуса, що регулюють вивільнення гормонів передньої частки гіпофіза, починають використовувати як лікарські засоби.

10.1. Гормони гіпоталамуса і гіпофіза та їх препарати.

10.1.1. Неврогормони гіпоталамуса.

Гіпоталамус продукує *рилізінг-фактори* (РФ), або рилізінг-гормони (РГ): стимулятори — **ліберини** та інгібіторні фактори (ІФ) — **статини**. Біосинтез і вивільнення рилізінг-факторів контролюється **норадреналіном, серотоніном і дофаміном**. У регуляції ендокринної функції гіпоталамуса беруть також участь механізми позитивного і негативного зворотного зв'язку між ендокринними залозами-мішенями та аденогіпофізом, з одного боку, і невросекреторними структурами гіпоталамуса з іншого.

Фармакокінетика. **Кортикотропін** руйнується у травному каналі, тому його вводять парентерально. Після введення у вену максимальний ефект настає через 1-2 год, тривалість дії 6-8 год, тому ін'єкції повторюють 3-4 рази на добу. Препарат подовженої дії вводять раз на добу.

Фармакодинаміка. Кортикотропін стимулює функцію кори надниркових залоз, підвищує синтез і секрецію глюкокортикостероїдних гормонів, або глюкокортикоїдів (кортикостерону, кортизону), стероїдних андрогенних гормонів. Збільшення продукції глюкокортикоїдів впливає на обмін вуглеводів, білків, жирів, мінеральних речовин. Зменшується виділення нирками натрію, дещо збільшується виділення калію, спостерігається гіперглікемія, глікозурія, стимулюється ліполіз, збільшується секреція шлункового соку.

Кортикотропін може також безпосередньо діяти на деякі тканини без попередньої стимуляції кори надниркових залоз, а саме: нормалізує тонус і проникність стінки судин мозку, функцію екстрапірамідної системи, має також антиамнестичну дію — сприяє поліпшенню процесу пам'яті. *Кортикотропіну властива протизапальна, протиалергічна, дезінтоксикаційна, десенсибілізуюча дія.* Пригнічуючи розвиток лімфоїдної тканини, препарат гальмує проліферацію імунокомпетентних клітин, що в свою чергу зумовлює пригнічення імуногенезу, зниження імунологічної реактивності організму. Тривала стимуляція не тільки підвищує синтез гормонів, а й викликає небезпеку розвитку гіперплазії пучкової зони і всієї кори надниркових залоз, пригнічує вивільнення кортиколіберину.

Показання: стимуляція кори надниркових залоз при їх первинній і вторинній гіпофункції; запобігання розвитку синдрому відміни після тривалого лікування кортикостероїдами; як протиалергічний і протизапальний засіб при ревматизмі, бронхіальній астмі, подагрі, гострій лейкемії, екземі, дерматиті; імунодепресант; травми черепа, порушення мозкового кровообігу, хорєя, паркінсонізм (на основі його неспецифічної дії); діагностика функції кори надниркових залоз (проба Торна).

Тетракоразид активніше, ніж природний кортикотропін, пригнічує розвиток сполучної тканини, тому його призначають переважно хворим на розсіяний склероз (загострення), з ревматичними (ревматоїдний артрит, ювенільний ревматизм та ін.) та шкірними (дерматоз, невродерміт, псоріаз, екзема) захворюваннями.

Протипоказання: вагітність, психози, тяжка форма гіпертензивної хвороби, декомпенсація серця, ендокардит, гломерулонефрит, виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки, активна форма туберкульозу, цукровий діабет.

Побічна дія кортикотропіну можлива у випадках тривалого його введення, що призводить до надлишку

кортикостероїдів і виявляється гіпокаліємією, гіпернатріємією, набряками, підвищенням артеріального тиску, тахікардією, збудженням ЦНС (інсомнія або депресія), гірсутизмом, розпадом білка, загостренням запальних процесів, у дітей — затримкою росту і розвитку, у хворих на цукровий діабет — різким погіршенням стану з гіперглікемією, кетоацидозом; ульцерогенним впливом на слизову оболонку шлунка; гіперпігментацією, алергічними реакціями.

Соматотропін (гормон росту) — синтезується ацидофільними клітинами аденогіпофіза. Це білок, який має 191 амінокислотний залишок. Для соматотропіну властива видова специфічність. Для медичного застосування випускається соматотропін людини для ін'єкцій у вигляді ліофілізованого порошку.

Фармакокінетика. Період напіврозпаду соматотропіну людини становить 4,2-5,4 хв, хворих на акромегалію — 20 хв. Соматотропін інактивується у печінці (90 %), незначна кількість — у нирках та інших паренхіматозних органах, де він розкладається під впливом протеолітичних ферментів. Курс лікування триває від 3 місяців до 1,5-2 років і більше. Як правило, максимальна дія препарату відбувається у перші 6-9 місяців лікування, потім ефективність зменшується.

Фармакодинаміка. Соматотропін має досить широкий спектр дії. *Головна його функція* — стимуляція росту скелета, ріст і диференціація органів, збільшення маси тіла — здійснюється шляхом активації анаболічних процесів, насамперед біосинтезу білків, активізації транспорту амінокислот з крові до клітин тканин і стимуляції їх зв'язування транспортними РНК, затримуються в організмі також фосфор, кальцій, натрій.

Стимуляція біосинтезу білків у мітохондріях печінки під впливом соматотропіну подібна до дії інсуліну. Крім того, соматотропін стимулює синтез інших факторів росту, насамперед соматомедину.

Соматомедин (фактор росту інсуліноподібний) має *механізм дії, подібний до інсуліну*: знижує вміст цАМФ, індукованого в жирових клітинах і лімфоцитах адреналіном, у печінці — простагландином E₂, в хондроцитах — парати-рином. Підвищуючи окиснення глюкози, соматотропін через соматомедин бере участь в енергозабезпеченні внутрішньоклітинних процесів.

Соматотропін має також жиромобілізуючий ефект з жирових депо, окиснення ліпідів у печінці та інших органах і збільшення вмісту вільних жирних кислот у крові, що дуже важливо у випадку дефіциту енергетичних субстратів. На відміну від інсуліну, соматотропін може викликати гіперглікемію.

Порушення біосинтезу і секреції соматотропіну викликає патологічні зміни. При недостатньому утворенні соматотропіну і гонадотропних гормонів розвивається *гіпофізарна карликовість*, або *гіпофізарний нанізм*, — затримка росту і статевих розв'язків. Внаслідок надмірної продукції соматотропіну в дитячому віці розвивається гігантизм, у дорослих — **акромегалія**.

Показання: гіпофізарний нанізм, низький зріст, не пов'язаний з дефіцитом гормону у дорослих, остеопороз у дорослих.

Противпоказання: злоякісні новоутвори.

Побічна дія: алергічні реакції, легка анорексія, дратливість, головний біль.

З гіпоталамуса виділено і синтезовано неهورمون соматостатин, який пригнічує інкрецію соматотропіну.

При акромегалії він малоефективний, діє короткочасно з недостатньою вибірковістю дії (пригнічує також інкрецію інсуліну та глюкагону), руйнується при ентеральному введенні. Випускається синтетичний *аналог соматостатину* — **октреотид (сандостатин)**, який діє триваліше, ніж соматостатин (T_{1/2} 100 хв). Зараз при акромегалії використовують також дофамінергічні засоби, наприклад **бромкриптин**, які пригнічують надмірну продукцію соматотропіну.

Тиротропін — це складний білок глікопротеїд, який продукується базифільними ендокриноцитами аденогіпофіза, а саме тиротрофними ендокриноцитами. Його біосинтез індукується тироліберіном, а біологічна дія полягає в активізації біосинтезу і секреції тироїдних гормонів. Молекула тиротропіну контактує зі специфічним рецептором тироцитів (клітин фолікулярного епітелію) щитоподібної залози, що зумовлює активацію аденілатциклази, підвищене утворення цАМФ, активацію останнім протеїнкіназ, біосинтез тироїдних гормонів, підвищення обміну вуглеводів, ліпідів і білків.

Передня частка гіпофіза продукує також **гонадотропіни (фолітропін, лютропін і пролактин)**, які специфічної статеві активності не мають.

Фолітропін стимулює дозрівання у яєчниках фолікулів, секрецію естрогенів і овуляцію, в яєчках — розвиток сім'явидних каналців і сперматогенез. **Лютропін** стимулює утворення жовтого тіла і секрецію прогестерону, у чоловіків — функцію інтерстиціальних клітин і секрецію тестостерону. **Гонадотропіни** збільшують виділення цАМФ. У крові жінок рівень гонадотропінів змінюється циклічно. В організмі всі етапи морфологічного розвитку і функціональної активності статевих залоз є результатом синергічної дії фолітропіну і лютропіну. В регуляції біосинтезу і виділення гонадотропінів важлива роль належить гормонам статевих залоз, які за механізмом зворотного зв'язку пригнічують виділення гонадотропінів.

Як препарат з фолікулостимулюючою активністю використовують **гонадотропін менопаузний**, виділений із сечі жінок у менопаузі. Препарат призначають у випадках недостатності розвитку фолікулів, недостатності естрогенів, а також гіпогонадізму гіпоталамо-гіпофізарного генезу у чоловіків. Вводять внутрішньом'язово раз на добу до настання ефекту.

Побічна дія: збільшення яєчників, виникнення болю внизу живота, значне підвищення екскреції естрогенів з сечею. У таких випадках введення препарату слід відмінити.

Як препарат з лютетінізуючою дією використовують **гонадотропін хоріонічний (хоріогонін)**, який отримують із сечі вагітних жінок. Жінкам призначають препарат при порушеннях менструального циклу, безплідді, чоловікам — у випадках гіпогеніталізму, статевих інфантилізмів, крипторхізму, а також для

діагностики первинного і вторинного гіпогонадізму. Іноді призначають почергово менопаузний і хоріонічний гонадотропін.

Гормональні препарати, їх синтетичні замінники та антагоністи.

Показання: доброякісні пухлини молочної залози, ендометріоз, гінекомастія, маткові кровотечі.

Протипоказання: запальні захворювання, пухлини органів статеві системи.

Побічна дія: алергічні реакції, надмірне збільшення яєчників і яєчок.

Для зменшення секреції гонадотропних гормонів гіпофіза застосовують синтетичний препарат **даназол** (данол). Дія його зворотна: знижує функцію яєчників, викликає атрофію ендометрію.

Пролактин — має білкову структуру. Складається із 198 залишків амінокислот, які синтезуються ацидофільними клітинами аденогіпофіза. Як препарат пролактину використовують **лактин**, який отримують з гіпофіза великої рогатої худоби. Призначають при недостатній лактації в післяпологовому періоді. Вводять внутрішньом'язово. Препарат протипоказаний особам, схильним до алергічних реакцій.

Меланотропін — продукується проміжною частиною аденогіпофіза, поліпшує гостроту зору, адаптацію до темноти, що зумовлено його стимулюючим впливом на фоторецептори сітківки.

Як препарат застосовують **інтермедин** (отримують з гіпофіза забійної худоби). Використовують в офтальмології у випадках ушкодження сітківки, пігментного ретиніту, гемералопії тощо. Частіше препарат вводять закапуванням у порожнину кон'юнктиви, інколи шляхом субкон'юнктивальних ін'єкцій або методом електрофорезу.

10.1.3. Гормони задньої частки гіпофіза.

Із задньої частки гіпофіза отримують гормони **вазопресин** і **окситоцин**. Їх синтез здійснюється у ядрах гіпоталамуса, звідки вони надходять до задньої частки гіпофіза. Секреція вазопресину регулюється осморецепторами. Як лікарські препарати застосовують **вазопресин**, його синтетичні замінники, **пітуїтрин**, до якого входить вазопресин і окситоцин.

Фармакокінетика. Шляхом незначних змін молекули вазопресину синтезовано численні його аналоги, що дає можливість для ширшого застосування гормону. Найбільший антидіуретичний потенціал має препарат **адіуретин СД** (десмопресин). Інший синтетичний аналог вазопресину **феліпресин** виявляє переважно судинозвужувальну дію на капілярну та венозну частини судинного русла.

Адіуретин призначають інтраназально у вигляді крапель або в ін'єкціях. Абсорбція при інтраназальному введенні становить 3-5 %. Розподіляється в організмі в позаклітинному просторі. Максимальна дія при всіх способах введення настає через 30-120 хв. Тривалість дії після інтраназального введення 10 мкг препарату — 8-18 год, після внутрішньовенного введення 4 мкг — 12-24 год. Адіуретин СД порівняно з природним вазопресином має менший судинозвужувальний ефект, гормон менше піддається розпаду під впливом трансдегідрогенази, тому має подовжену дію: $T_{1/2}$ — 114 хв. Адіуретин (сухий пітуїтрин) вводять інтраназально.

Фармакодинаміка. Вазопресин і його аналоги сприяють реабсорбції в нирках натрію і води, тому відповідно сприяють зниженню концентрації електролітів у плазмі крові. Посилення реабсорбції води пов'язано із специфічною дією вазопресину на обмін речовин каналцевого епітелію нирок. Вазопресин має дисульфідні групи, за допомогою яких зв'язується з SH-групами Y_2 -рецепторів. Внаслідок цього активується аденілатциклаза, збільшується вміст цАМФ, який у свою чергу активує фосфорилазу. Відбувається вивільнення гіалуронідази, яка сприяє підвищенню проникності дистального відділу ниркових каналців для води. Вода реабсорбується відповідно до осмотичного градієнта. За дефіциту в організмі вазопресину розвивається *нецукровий діабет* (diabetes insipidus).

Поряд з антидіуретичним вазопресин викликає судинозвужувальний ефект, що є наслідком стимулюючого впливу вазопресину на гладкі м'язи стінки судин (артеріоли, вени), який опосередковується через V_1 -рецептори шляхом активації фосфатидилінозитолового циклу (*вторинні переносники* — інозитолтрифосфат і діацилгліцерол). Найактивніше реагують звуженням на вазопресин вени стравоходу, вінцеві судини, що має значення у виникненні ішемічної хвороби серця.

Вазопресин підвищує артеріальний тиск, у більшій дозі стимулює міометрій, викликаючи спастичні скорочення матки (при вагітності дія на матку менша), підвищує тонус гладкої мускулатури інших органів: кишків, сечового міхура, але розслаблює бронхи, поліпшує виділення молока (*лактогенна дія*). Вплив на гладкі м'язи, зокрема судин, відбувається тільки при застосуванні високих доз вазопресину (в сотні разів вищих за ті, що спричиняють антидіуретичну дію). Крім того, вазопресин стимулює агрегацію тромбоцитів (вплив на V_1 -рецептори), підвищує концентрацію VIII фактора згортання крові, сприяє вивільненню з передньої частки гіпофіза кортикотропіну (шляхом стимуляції V_{IB} -рецепторів).

Показання: нецукровий діабет, кровотеча з розширених вен стравоходу у хворих на цироз печінки, гостра артеріальна гіпотензія, коли неефективні адреналін, ангіотензин; атонія кишків, з діагностичною метою.

Протипоказання: високий артеріальний тиск, артеріосклероз, ішемічна хвороба серця, епілепсія, токсикоз вагітних.

Окситоцин (грец. *oxys* — гострий, швидкий і *tocos* — пологи) є другим гормоном, який виділяється неврогіпофізом.

Фармакокінетика. Окситоцин інактивується в організмі окситоцинаміназою, тому дія його є короткотривалою. Спосіб введення окситоцину залежить від мети. Найчастіше проводять внутрішньовенну інфузію, що дає змогу оперативно регулювати введення препарату залежно від реактивності матки. Крім того, препарат можна вводити внутрішньом'язово або в шийку матки. При внутрішньовенному введенні посилення

переймів матки розвивається вже через 0,5-1 хв.

Фармакодинаміка. Окситоцин стимулює гладкі м'язи тіла матки, розслаблюючи її шийку. Завдяки зменшенню мембранного потенціалу збільшується частота, інтенсивність, тривалість скорочень. Така дія проявляється тільки в пізні терміни вагітності, коли матка підготовлена естрогенами до скоротливої діяльності, добре розвинуті її м'язові волокна, клітинна мембрана достатньо поляризована, у клітинах достатньо АТФ, глікогену, ацетилхоліну, йонів калію, кальцію, магнію. Діючи на матку, коли жінка невагітна, окситоцин може навіть розслабити міометрій, зняти спазм, викликаний вазопресином. Окситоцин майже не діє антидіуретично, розширює судини, зокрема капіляри, має здатність викликати скорочення міоепітеліальних елементів альвеол дрібних проток молочної залози. Це сприяє просуванню у великі протоки і молочні синуси молока, яке продукується під впливом пролактину.

Показання: стимуляція пологової діяльності, післяпологові кровотечі, стимуляція лактації.

Протипоказання: відносні ознаки внутрішньоутробної гіпоксії — наявність рубців на матці, невідповідність розмірів таза і плода.

Побічна дія: порушення матково-плацентарного кровообігу з розвитком гіпоксії плода; розрив матки — при невідповідності розмірів плода і таза матері, а також при ушкодженнях стінки матки.

10.2. Препарати гормонів щитоподібної залози. Антитиродні засоби.

Йодовмісні гормони щитоподібної залози (лівообертальні) **тироксин** (L-тетрайодтиронін — D- α -аміно- β -[3',5'-дийод-4-оксифенокси]-феніл]-пропіонова кислота) і **трийодтиронін** (D-сс-аміно- β -[3',5'-дийод-4-(3-йод-4-оксифеноксифеніл)]-пропіонова кислота) синтезуються з амінокислоти тирозину за участю молекул йоду. Всі етапи синтезу і виділення цих гормонів у кров контролюються тиротропіном. У крові тиродні гормони циркулюють як у вільному, так і у зв'язаному стані (переважно з тироксинзв'язувальним глобуліном).

Спорідненість тироксину до тироксинзв'язувального глобуліну в чотири рази вища, ніж спорідненість до нього трийодтироніну, тому останнього більше міститься в крові у незв'язаному стані. Різниця у спорідненості гормонів до білків-переносників зумовлює різну швидкість їх перетворення. Тироксин повністю відновлюється через 10 днів, тоді як трийодтиронін — протягом двох днів. **Тироксин** — гормон дисиміляції, прискорює катаболічні процеси в організмі, не має видової специфічності.

Фармакокінетика. **L-тироксин** — синтетичний лівообертальний ізомер тироксину. Засобом вибору є **L-тироксин-натрій**. Препарат повільно абсорбується, терапевтичний ефект настає через 7-12 днів, повільно виводиться.

Трийодтироніну гідрохлорид (ліпотиронін) — синтетичний препарат, діє швидше, ніж L-тироксин — через 4-6 год, максимальний ефект настає через 24-48 год і зберігається кілька днів. За активністю дії у 3-5 разів активніший за L-тироксин. Призначають усередину. Проте *гіперфункція щитоподібної залози* (тиротоксикоз, дифузний токсичний зоб) — виявляється підвищенням обміну речовин, збудженням симпатичного відділу нервової системи — *гіперсимпатикотонією*. *Понижена функція щитоподібної залози* (гіпотиреоз) — це зниження обміну речовин, функцій систем та органів, мікседема. За недостатності тиродних гормонів у дитячому віці розвивається **кретинізм**.

Для профілактики ендемічного зоба проводять йодування солі або призначають препарат **аптиструмін** (в 1 таблетці калію йодиду 0,001 г) один раз на тиждень.

До тиродних гормональних препаратів належать: **трийодтироніну гідрохлорид**, **тироїдин** (порошок висушеної тканини щитоподібної залози великої рогатої худоби та свиней) і **тироксин-натрій**. Використовують також синтетичні препарати, які містять тироксин і трийодтиронін, — **тиротом**, **тирокомб**.

Препарат не завжди може забезпечити адекватну дію на субклітинні процеси з повільним перебігом, може викликати гіпертироз, що обмежує його застосування. Значно підвищений, зумовлений характером абсорбції рівень трийодтироніну в крові також обмежує застосування комбінованих препаратів.

Тироїдин містить обидва гормони — тироксин і трийодтиронін. Призначають усередину за 30 хв до їди. Дія препарату розвивається через 2-3 дні після початку його прийому, ефект триває 3-4 тижні. Метаболізм тиродних препаратів відбувається переважно у печінці, нирках, мозку та м'язах шляхом кон'югації через фенольний гідроксил і дезамінування та декарбоксілювання бічних ланцюгів. Екскреція кон'югатів здійснюється з жовчю, а незмінених форм — з сечею.

Фармакодинаміка. Тиродні гормональні препарати впливають на всі види обміну, підвищують і прискорюють окисні процеси в клітинах, підвищують основний обмін речовин, стимулюють процеси росту й розвитку плода (формування мозкової тканини, кісток, інших органів і тканин), потенціюють дію адреналіну на серцево-судинну систему та обмін речовин, активують розпад глікогену в печінці й жиру в підшкірній клітковині. У результаті зменшується маса тіла, збільшується поглинання кисню та виділення вуглекислого газу, виведення азоту з сечею, підвищується температура тіла, знижується рівень холестерину в крові.

Особливість механізму дії тиродних препаратів полягає в тому, що вони шляхом простої дифузії проникають крізь мембрану периферичних клітин і цитоплазму до ядра. При цьому тироксин перетворюється на трийодтиронін, який і зв'язується зі специфічними рецепторами в ядрах клітин (трийодтиронін має у 5 разів вищу спорідненість до рецепторів, ніж тироксин), збільшується активність РНК-полімерази й активується утворення високомолекулярних РНК, синтез білка як пластичного матеріалу та білків-ферментів — каталізаторів процесів обміну, змінюється (нормалізується) функція клітини, тканини, органа, системи.

Показання: гіпофункція щитоподібної залози (**кретинізм**, **мікседема**). При цьому найчастіше призначають L-тироксин-натрій. Трийодтироніну гідрохлорид призначають тільки у гострих випадках (кома у хворих на мікседему), у разі порушення конверсії тироксину на трийодтиронін, а також з діагностичною метою. Крім

того, ці препарати застосовують для пригнічення секреції тиротропіну (*тироїдний і рецидивний зоб*), для фармакодинамічного лікування (дофамінзалежний шок, гостра недостатність нирок).

Протипоказання: тиротоксикоз, цукровий діабет, загальне виснаження, тяжкі форми ішемічної хвороби серця, зокрема інфаркт міокарда, активний міокардит, некомпенсована недостатність надниркових залоз.

Побічна дія: підвищення збудливості нервової системи, інсомнія, пітливість, тахікардія, аритмія серця, тремор, надмірне схуднення тощо. Внаслідок потенціювання ефектів адреналіну і стійкого підвищення тону задньої стінки очної ямки, мускулатура якої має адренорецептори, препарати тироїдних гормонів можуть спричинити екзофтальм. Найбільш небезпечними є ускладнення з боку вінцевих судин у хворих на ішемічну хворобу серця.

Антитироїдні засоби. Хворим з тиротоксикозом призначають антитироїдні засоби — антагоністи гормонів щитоподібної залози. До них належать **препарати йоду та мерказоліл**.

Механізм дії препаратів йоду пов'язаний з пригніченням продукції тироліберину і тиротропіну. Відповідно знижується продукція тироїдних гормонів, зменшується об'єм щитоподібної залози. Ефект зберігається 2-3 тижні.

Мерказоліл — антитироїдний препарат синтетичного походження. Гальмує синтез тироїдних гормонів пригніченням активності ферментних систем (пероксидаз), які беруть участь у цьому процесі. Мерказоліл призначають усередину. Лікування триває 1—1,5 року.

Побічна дія: лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, алергічні реакції, диспепсичні явища, ураження печінки. Можливий зобогенний ефект — розростання і підвищення васкуляризації щитоподібної залози, — пов'язаний з підвищенням продукції тиротропіну (зворотна реакція на зменшення концентрації в крові тироїдних гормонів). Цьому можна запобігти призначенням препаратів йоду.

Антитироїдні препарати призначають також під час підготовки хворих до хірургічного видалення щитоподібної залози.

Кальцитонін — поліпептид, який складається з 32 амінокислот, продукується головним чином парафолікулярними клітинами щитоподібної залози, прищитоподібних залоз, тимуса. Ці клітини дуже чутливі до рівня кальцію в крові і у відповідь на гіперкальціємію секретують кальцитонін. Секреція кальцитоніну посилюється, якщо в крові підвищується рівень фосфору.

Кальцитонін входить до складу препарату **кальцитрину**, який отримують з щитоподібних залоз свиней. Отримано синтетичний кальцитонін людини — **цибакальцин**.

Фармакокінетика. Кальцитонін має високу активність при парентеральному (підшкірному і внутрішньовенному) введенні. Синтезовано кальцитонін лосося — **міакальцик**. Він у 30-40 разів активніший за кальцитонін людини, дія його триваліша.

Фармакодинаміка. Місцем дії кальцитоніну є кісткова тканина, де він пригнічує активність остеокластів, активізує відкладання кальцію у формі кальцію фосфату і затримує його резорбцію. На абсорбцію йонів кальцію з кишок і виділення їх нирками кальцитонін практично не впливає. Вміст Ca^{2+} в крові знижується.

Кальцитонін є антагоністом паратирину (паратгормону). Обидва гормони разом з активною формою холекальциферолу регулюють обмін кальцію і фосфатів в організмі, забезпечують сталий вміст кальцію в плазмі крові та інтерстиціальній рідині. Регулюючи активність лужної фосфатази, кальцитонін підвищує вміст фосфору в крові, пригнічує реабсорбцію фосфатів нирками.

Показання: деформуюча остеодистрофія (хвороба Педжета), гіперкальціємія, гіпервітаміноз D, нефрокальциноз, гіперкальціурія, гіперпаратиріодизм, переломи кісток, парадонтоз, бронхіальна астма, інтоксикація серцевими глікозидами.

Протипоказання: гіпокальціємія, вагітність, період лактації.

Побічна дія: алергічні реакції в ділянках ін'єкцій, приплив крові до лица, підвищення артеріального тиску.

10.3. Препарати гормонів прищитоподібних залоз.

Паратироїдин — препарат гормону прищитоподібних залоз паратирину (паратгормону), який останнім часом застосовують дуже рідко, оскільки є ефективніші засоби, наприклад, фрагменти паратирину — **теріпаратид** та ін. Регуляція продукції цього гормону залежить від кількості Ca^{2+} в крові. Гіпофіз не впливає на синтез паратирину.

Фармакодинаміка полягає у регуляції обміну кальцію і фосфору. Органами-мішенями гормону є кістки й нирки, в яких є специфічні мембранні рецептори для паратирину. У кишках паратирин активізує абсорбцію кальцію і неорганічного фосфату. Вважають, що стимулюючий вплив на абсорбцію кальцію в кишках пов'язаний не з прямим впливом паратирину, а з підвищенням утворення під його впливом кальцитріолу (активної форми кальциферолу в нирках). У ниркових каналцях паратирин збільшує реабсорбцію кальцію і зменшує реабсорбцію фосфатів. При цьому відповідно вміст фосфору в крові зменшується, одночасно зростає рівень кальцію.

Нормальний рівень паратирину має анаболічний ефект (остеопластичний) стимуляції росту і мінералізації кісток.

При *гіперфункції прищитоподібних залоз* настає остеопороз, гіперплазія фіброзної тканини, що призводить до деформації кісток, їх переломів. У випадках гіперпродукції паратирину вводять **кальцитонін, кальцитрин** та ін, які запобігають вимиванню кальцію з кісткової тканини.

Показання: гіпаратиреоз, для запобігання *тетанії* у зв'язку з гіпокальціємією (у гострих випадках слід внутрішньовенно вводити препарати кальцію або їх комбінацію з препаратами гормонів прищитоподібних залоз).

Дигідротакістерол (такістин) — за хімічною будовою близький до **ергокальциферолу** (вітаміну D₂). Збільшує абсорбцію кальцію в кишках, одночасно — виділення фосфору з сечею. На відміну від ергокальциферолу D-вітамінної активності не має.

Показання: порушення фосфорно-кальцієвого обміну, в тому числі гіпокальціємічні конвульсії, спазмофілія, алергічні реакції, гіпопаратирозидизм.

Протипоказання: підвищений вміст кальцію в крові.

Побічна дія: нудота.

10.4. Препарати гормонів підшлункової залози. Препарати інсуліну.

У регуляції процесів обміну в організмі велике значення мають гормони підшлункової залози. В -клітинах панкреатичних ostrivciv синтезується інсулін, який має гіпоглікемічну дію, в А-клітинах продукується контрінсулярний гормон глюкагон, який має гіперглікемічну дію. Крім того, D-клітини підшлункової залози виробляють соматостатин.

Принципи отримання інсуліну було розроблено Л. В. Соболевим (1901), який в експерименті на залозах новонароджених телят (у них ще немає трипсину, що розкладає інсулін) показав, що субстратом внутрішньої секреції підшлункової залози є панкреатичні ostrivci (Лангерганса). У 1921 р. канадські вчені Ф. Г. Бантінг і Ч. Х. Бест виділили чистий інсулін і розробили метод промислового його отримання. Через 33 роки Санджер із співпрацівниками розшифрував первинну структуру інсуліну великої рогатої худоби, за що отримав Нобелівську премію.

Як лікарський препарат застосовують **інсулін** з підшлункових залоз забійної худоби. Найближчим за хімічною будовою до інсуліну людини є препарат з підшлункової залози свиней (відрізняється тільки однією амінокислотою). Останнім часом створено препарати інсуліну людини, а також досягнуто значних успіхів у галузі біотехнологічного синтезу інсуліну людини за допомогою генної інженерії. Це є великим досягненням молекулярної біології, молекулярної генетики та ендокринології, оскільки гомологічний людський інсулін, на відміну від гетерологічного тваринного, не викликає негативної імунологічної реакції.

За хімічною будовою інсулін — це білок, молекула якого складається з 51 амінокислоти, що утворюють два поліпептидні ланцюги, з'єднані між собою двома дисульфідними містками. У фізіологічній регуляції синтезу інсуліну домінуючу роль відіграє концентрація глюкози в крові. Проникаючи в В-клітини, глюкоза метаболізується і сприяє підвищенню внутрішньоклітинного вмісту АТФ. Остання, блокуючи АТФ-залежні кальєві канали, викликає деполяризацію клітинної мембрани. Це сприяє проникненню в В-клітини йонів кальцію (через потенціалзалежні кальєві канали, які відкрилися) і звільненню інсуліну шляхом екзоцитозу.

Крім того, на секрецію інсуліну впливають амінокислоти, вільні жирні кислоти, глікоген, секретин, електроліти (особливо Ca^{2+}), автономна нервова система (симпатична нервова система має гальмівний, а парасимпатична — стимулюючий вплив).

Фармакодинаміка. Дія інсуліну спрямована на обмін вуглеводів, білків, жирів, мінералів. Головне в дії інсуліну — його регулюючий вплив на обмін вуглеводів, зниження вмісту глюкози в крові. Це досягається тим, що інсулін сприяє активному транспорту глюкози та деяких інших гексоз, а також пентоз через клітинні мембрани та їх утилізації печінкою, м'язовою і жировою тканинами. Інсулін стимулює гліколіз, індукуює синтез ферментів глюкокінази, фосфофруктокінази і піруваткінази, стимулює пентозофосфатний цикл, активуючи глюкозофосфатдегідрогеназу, підвищує синтез глікогену, активуючи глікогенсинтетазу, активність якої знижена у хворих на цукровий діабет. З іншого боку, гормон пригнічує глікогеноліз (розкладання глікогену) та гліконеогенез.

Інсуліну належить важлива роль у стимуляції біосинтезу нуклеотидів, підвищенні вмісту 3,5-нуклеотаз, нуклеозидтрифосфатази, у тому числі в ядерній оболонці, де вона регулює транспорт м-РНК з ядра до цитоплазми. Інсулін стимулює біосинтез нуклеїнових кислот, білків. Паралельно з активізацією анаболічних процесів інсулін гальмує катаболічні реакції розпаду білкових молекул. Він стимулює також процеси ліпогенезу, утворення гліцерину і введення його до ліпідів. Поряд з синтезом тригліцеридів, інсулін активує в жирових клітинах синтез фосфоліпідів (фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилінозиту і кардіоліпіну), стимулює також біосинтез холестерину, необхідного, подібно до фосфоліпідів і деяких глікопротеїдів, для побудови клітинних мембран.

За недостатньої кількості інсуліну пригнічується ліпогенез, підвищується ліполіз, пероксидне окиснення ліпідів, у крові й сечі підвищується рівень кетонових тіл. Внаслідок зниженої активності ліпопротеїдліпази в крові зростає концентрація β -ліпопротеїдів, які мають суттєве значення в розвитку атеросклерозу. Інсулін запобігає втраті організмом рідини і K^+ з сечею.

Суть молекулярного механізму дії інсуліну на внутрішньоклітинні процеси розкрито не повністю. Першою ланкою дії інсуліну є зв'язування із специфічними рецепторами плазматичної мембрани клітин-мішеней, насамперед у печінці, жировій тканині і м'язах.

Інсулін з'єднується з α -субодиницею рецептора (містить основний інсулінзв'язувальний домен). При цьому стимулюється кіназна активність β -субодиниці рецептора (тирозинкіназа), вона аутофосфорується. Створюється комплекс «інсулін + рецептор», який шляхом ендоцитозу проникає всередину клітини, де інсулін звільняється і запускаються клітинні механізми дії гормону.

У клітинних механізмах дії інсуліну беруть участь не тільки вторинні посередники: цАМФ, Ca^{2+} , комплекс кальцій-кальмодулін, інозиттрифосфат, діацилгліцерол, а й фруктозо-2,6-дифосфат, який називають третім посередником інсуліну в його впливі на внутрішньоклітинні біохімічні процеси. Саме зростання під впливом інсуліну рівня фруктозо-2,6-дифосфату сприяє утилізації глюкози з крові, утворенню з неї жирів.

На кількість рецепторів і здатність їх до зв'язування впливає низка чинників, зокрема кількість рецепторів зменшена у випадках ожиріння, інсулінонезалежного цукрового діабету, периферичного *гіперінсулінізму*.

Рецептори інсуліну існують не тільки на плазматичній мембрані, а й у мембранних компонентах таких внутрішніх органел, як ядро, ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі.

Введення інсуліну хворим на цукровий діабет сприяє зниженню рівня глюкози в крові й накопиченню глікогену в тканинах, зменшенню глікозурії і пов'язаних з нею поліурії, полідипсії.

Внаслідок нормалізації білкового обміну зменшується концентрація в сечі азотних сполук, а внаслідок нормалізації жирового обміну в крові й сечі зникають **кетонові тіла** — *ацетон, кислоти ацетооцтова і оксимасляна*. Припиняється схуднення і зникає надмірне відчуття голоду (**булімія**). Зростає детоксикаційна функція печінки, підвищується опірність організму інфекціям.

Класифікація. Сучасні препарати інсуліну різняться між собою за швидкістю і тривалістю дії. Їх можна розділити на такі групи:

1. Препарати інсуліну короткої дії, або *прості інсуліни* (**моноінсулін МК актрапід, хумулін, хоморап** та ін.) Зниження рівня глюкози в крові після їх введення починається через 15-30 хв, максимальний ефект спостерігається через 1,5-2 год, дія продовжується до 6-8 год.

2. Препарати інсуліну подовженої дії:

а) середньої тривалості (початок через 1,5-2 год, тривалість 8-12 год) — **суспензія-інсулін-семіленте, Б-інсулін**;

б) тривалої дії (початок через 6 — 8 год., тривалість 20-30 год.) — **суспензія-інсулін-ультраленте**. Препарати подовженої дії вводять підшкірно або внутрішньом'язово.

3. Комбіновані препарати, що містять у своєму складі інсулін 1—2-ї груп, наприклад **25 % простого інсуліну і 75 % інсуліну-ультраленте**.

Деякі препарати випускають у шприц-тюбиках.

Препарати інсуліну дозуються в одиницях дії (ОД). Дозу інсуліну для кожного хворого підбирають індивідуально в умовах стаціонару під постійним контролем рівня глюкози в крові й сечі після призначення препарату (1 ОД гормону на 4-5 г глюкози, що виділяється з сечею; точніший метод розрахунку — врахування рівня глікемії). Хворого переводять на діету з обмеженням кількості легкозасвоюваних вуглеводів.

Залежно від *джерела* отримання розрізняють інсулін, виділений з підшлункових залоз свиней (С), великої рогатої худоби (Г), людський (Н — *hominis*), а також синтезований методами генної інженерії.

За ступенем очищення інсуліни *тваринного походження* поділяють на монопікові (МП, зарубіжні — МР) і монокомпонентні (МК, зарубіжні — МС).

Показання. Інсулінотерапія абсолютно показана хворим на інсулінозалежний цукровий діабет. Її слід починати тоді, коли дієта, нормалізація маси тіла, фізична активність і пероральні протидіабетичні препарати не забезпечують потрібного ефекту. Інсулін застосовують під час діабетичної коми, а також хворим на діабет будь-якого типу, якщо захворювання супроводжується ускладненнями (кетоацидозом, приєднанням інфекції, гангrenoю тощо); для кращого засвоєння глюкози при захворюваннях серця, печінки, хірургічних операціях, у післяопераційному періоді (по 5-10 ОД); для поліпшення харчування хворих, виснажених тривалою хворобою; рідко для терапії шоком — у психіатричній практиці при деяких формах шизофренії; у складі поляризуючої суміші при захворюваннях серця.

Протипоказання: захворювання з гіпоглікемією, гепатит, цироз печінки, панкреатит, гломерулонефрит, нирково-кам'яна хвороба, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, декомпенсовані вади серця; для препаратів подовженої дії — коматозні стани, інфекційні захворювання, в період хірургічного лікування хворих на цукровий діабет.

Побічна дія: болючість ін'єкцій, місцеві запальні реакції (інфільтрати), алергічні реакції.

При передозуванні інсуліну може виникнути **гіпоглікемія**. **Симптоми гіпоглікемії:** неспокій, загальна слабкість, холодний піт, тремтіння кінцівок. Значне зниження глюкози в крові призводить до порушення функцій мозку, розвитку коми, судом і навіть смерті. Хворі на цукровий діабет для запобігання гіпоглікемії повинні мати при собі кілька шматочків цукру. Якщо після прийняття цукру симптоми гіпоглікемії не зникають, потрібно терміново внутрішньовенно ввести 20-40 мл 40 % розчину глюкози, підшкірно 0,5 мл 0,1 % розчину адреналіну. У випадках значної гіпоглікемії внаслідок дії подовжених препаратів інсуліну хворих з цього стану вивести важче, ніж з гіпоглікемії, викликаній препаратами інсуліну короткої дії. Наявність у деяких препаратах подовженої дії білка протаміну пояснює досить часті випадки алергічних реакцій. Проте ін'єкції препаратів інсуліну подовженої дії менш болючі, що пов'язано з вищим рН цих препаратів.

10.4.1. Синтетичні протидіабетичні препарати.

Синтетичні протидіабетичні препарати приймають усередину.

За хімічною структурою розрізняють дві групи синтетичних протидіабетичних препаратів:

1. **Похідні сульфонілсечовини:**

а) середньої тривалості дії (8-24 год) - **бутамід (толбутамід), букарбан** та ін.

б) тривалої дії (24-60 год) — **хлорпропамід, глібенкламід (манініл), гліквідон (глюренорм), гліклазид (діабетон)**.

2. **Похідні гуанідину** — **бігуаніду: буформін (глібутид), метформін (софор)** та ін.

3. **Різні:** **акарбоза (глюкобай), ізодибут.**

Похідні сульфонілсечовини діють лише в організмі хворого на цукровий діабет. Вони стимулюють β -клітини підшлункової залози, мобілізуючи надходження ендогенного інсуліну в кров. Механізм гіпоглікемічної

дії пов'язаний з їх здатністю блокувати АТФ-залежні калієві канали. Це зумовлює відкриття потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів, збільшення внутрішньоклітинного вмісту Ca^{2+} і збільшення вивільнення з β -клітин інсуліну. При цьому підвищується чутливість В-клітин до глюкози й амінокислот, які стимулюють продукцію інсуліну. Крім того, похідні сульфонілсечовини сприяють збільшенню кількості інсулінчутливих рецепторів на клітинах-мішенях. Ці препарати використовують при інсулінонезалежній формі цукрового діабету (частіше у хворих віком понад 35 років).

Серед похідних сульфонілсечовини одним з перших препаратів був **бутамід** — N-(пара-метилбензолсульфоніл)-N'-н-бутилсечовина.

У подальшому було синтезовано низку аналогічних препаратів (**карбутамід**, **хлорпропамід**, **цикламід**, **хлорцикламід** та інші) похідні сульфонілсечовини.

Усі ці препарати ефективні у відносно високих дозах і викликають значну побічну дію (диспепсичні явища (при тривалому вживанні), алергічні реакції, рідше лейкопенія, тромбоцитопенія, пригнічення функцій печінки, можливе звикання).

У 1960—70-х роках з'явилися активніші препарати другого покоління (**глібенкламід**, **гліпізид** та ін.), які до того ж краще переносяться хворими. Ці препарати майже повністю замінили препарати першого покоління. Так, **бутамід**, **цикламід**, **хлорцикламід** було вилучено з Регістру лікарських засобів України, а **карбутамід** і **хлорпропамід** застосовують дуже обмежено.

Хлорпропамід за будовою, фармакологічною дією наближається до бутаміду. Відрізняється вищою активністю і тривалістю дії. Максимальна концентрація в крові визначається через 2-4 год, гіпоглікемічний ефект триває 24-36 год. Препарат повільно виводиться нирками, переважно в незміненому вигляді.

Глібенкламід (**манініл** — N-[4-[2-(5-хлор-2-метоксибензамідо)-етил]-фенілсульфоніл]-М-циклогексилсечовина) належить до похідних сульфонілсечовини другої генерації і відрізняється високою активністю, швидкою абсорбцією, відносно добре переноситься. Можна застосовувати у випадках резистентності до інших препаратів цієї групи. Поряд з гіпоглікемічним ефектом глібенкламід має гіпохолестеринемічну дію і зменшує тромбогенні властивості крові, поліпшує мікроциркуляцію, що важливо при лікуванні хворих на цукровий діабет, ускладнений ангіопатією, тромбофлебітом.

Гліквідон (**глюренорм**) розглядається як найактивніший серед похідних сульфонілсечовини другої генерації, особливо при тривалих захворюваннях. Виводиться з організму, обминаючи нирки, що важливо у хворих з діабетичною нефропатією. Добре переноситься, знижує вміст загального холестерину в крові. Можна призначати хворим на цукровий діабет із супутніми захворюваннями печінки.

Гліклазид (**діабетон**, **предіан**) поряд з активною гіпоглікемічною дією позитивно впливає на мікроциркуляцію завдяки зменшенню адгезії і агрегації тромбоцитів, підвищує фібринолітичну активність крові, нормалізує проникність судинної стінки. Препарат не призводить до збільшення маси тіла, а при правильному харчовому режимі сприяє її зменшенню. Добре абсорбується з кишківника. Максимальна концентрація у плазмі крові визначається приблизно через 4 год. Значна частина зв'язується з білками плазми крові та метаболізується в печінці. $T_{1/2}$ до 12 год. Виводиться переважно у вигляді метаболітів нирками.

Протипоказання і побічна дія такі самі, як і для інших препаратів цієї групи.

Препарат третього покоління **гліменпірид** (**амарил**) є одним із найактивніших похідних сульфонілсечовини. Препарат практично не впливає на калієві канали мембран кардіоміоцитів і не порушує діяльність серцево-судинної системи.

Близькими фармакологічно до похідних сульфонілсечовини є похідні бензойної кислоти, зокрема **репаглілід** (**новонорм**). Перевагою цього препарату є відсутність пригнічувального впливу на біосинтетичну активність панкреатичних островців (Лангерганса) підшлункової залози.

Бігуаніди. Препарати цієї групи почали застосовувати з 1970-х років. Першим препаратом був **фенформін**.

У подальшому було синтезовано **буформін**, **метформін** та інші препарати-бігуаніди.

Препарати цієї групи мають виразну гіпоглікемічну дію. Проте з часом з'ясувалось, що фенформін може викликати **лактатацидоз** — тяжку форму діабетичної декомпенсації обміну речовин з можливими смертельними наслідками. У зв'язку з цим фенформін було вилучено із застосування.

Буформін (**глібутид**) виявився менш небезпечним, проте його також зараз не застосовують.

Із препаратів цієї групи в реєстрі лікарських засобів залишилися **метформін** (**софор**, **диформін**, **глюкофаг**, —N, N-диметилбігуанід).

Найновіші відомості щодо цього препарату свідчать про його відносну нешкідливість (за умов дотримання запобіжних заходів) і високу ефективність у випадках інсулінонезалежного цукрового діабету (II типу).

Метформін гальмує розвиток атеросклерозу (знижує рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів і підвищує рівень ліпопротеїдів високої щільності), стимулює фібринолітичну активність ендотелію, знижує гіперагрегацію тромбоцитів, поліпшує артеріальний кровообіг. Він є препаратом першого вибору в разі інсулінонезалежного цукрового діабету, що супроводжується ожирінням.

Призначається всередину під час або безпосередньо після їди. Можлива монотерапія або у поєднанні з похідними сульфонілсечовини чи інсуліном.

Побічна дія: металічний присмак у роті, диспепсичні явища, шкірні алергічні реакції, порушення абсорбції ціанокобаламіну (за тривалого вживання).

Гіпоглікемічні препарати дозують з урахуванням вмісту глюкози в крові й сечі. Для кожного хворого потрібно підбирати індивідуальну дозу, яка при систематичному введенні забезпечує стійке зниження вмісту глюкози в крові до нормального рівня. *Призначення* гіпоглікемічних препаратів потрібно поєднувати з

обмеженим вмістом вуглеводів у продуктах харчування.

Останнім часом застосовують похідні тiazолідонів — **розиглітазон (авандія), піоглітазон (актос)**, які підвищують чутливість тканин-мішеней до інсуліну та метформіну, а також мають гіполіпідемічну активність.

Для всіх протидіабетичних лікарських засобів основним і типовим ускладненням є гіпоглікемія. Цей стан виникає у випадках передозування препаратів або порушення режиму харчування. У тяжких випадках може виникнути гіпоглікемічний шок, або кома. Легку форму гіпоглікемії можна компенсувати вживанням цукру або їжі, багатой на вуглеводи. За потреби парентерально вводять гіпертонічний (40 %) **розчин глюкози, адреналіну гідрохлорид, глюкагон**.

Для лікування хворих на цукровий діабет створено низку препаратів з новим напрямом дії, які погіршують абсорбцію вуглеводів у кишках.

До таких препаратів належить псевдотетрасахарид — **акарбоза**.

Механізм дії препарату полягає у пригніченні активності ферменту кишків а-глюкозидази, що затримує абсорбцію більшості вуглеводів (крім лактози). Надмірна кількість неперетравлених вуглеводів (крохмаль, суцрази, декстрини, мальтоза) надходять до товстої кишки, де під впливом мікроорганізмів розщеплюються з утворенням газів. Метеоризм спостерігається у 20-30 % хворих, а послаблюючий ефект — приблизно у 3 %.

Акарбоза рідше використовується для монотерапії, її гіпоглікемічний ефект значно посилюється у поєднанні з інсуліном або похідними сульфонілсечовини. Препарат з кишків абсорбується погано, порушує абсорбцію метформіну, тому ці препарати поєднувати недоцільно.

Позитивної оцінки заслуговує *фітотерапія і фітопрофілактика цукрового діабету*. Витяжки з рослин знижують рівень глюкози в крові й мають лікувальне значення при легких, середніх і навіть при тяжких формах цукрового діабету. Це **козлятник, стручки квасолі, листя чорниці, листя горіха, ягоди шовковиці, трава споришу, збір «Арфазетин»** та ін.

Глюкагон — поліпептидний гормон, який продукується А-клітинами підшлункової залози, містить 29 залишків амінокислот. Сприяє підвищенню рівня глюкози в крові внаслідок стимуляції процесів глікогеногенезу і глікогенолізу в печінці. Глюкагон стимулює мобілізацію жиру і збільшення вмісту вільних жирних кислот у крові; стимулює секрецію деяких гормонів, зокрема інсуліну, соматотропіну, тиротропіну, кортикостероїдів, катехоламінів; знижує чутливість клітин організму до інсуліну, гальмує синтез жирних кислот, збільшує розпад білка; підвищує силу скорочень серця; збільшує автоматизм надшлуночкових водіїв ритму міокарда; покращує передсердно-шлуночкову провідність, не посилюючи при цьому автоматизм шлуночків.

Показання: гіпоглікемія (кома, шок гіпоглікемічний, інсуліновий), гостра недостатність серця, порушення ритму серця, передозування β-адреноблокаторів, кардіогенний шок.

10.5. Препарати гормонів кори надниркових залоз (кортикостероїди) та їх інгібітори.

Кора надниркових залоз продукує близько 40 стероїдних гормонів-кортикостероїдів — **глюкокортикостероїдів (глюкокортикоїдів), мінералокортикостероїдів (мінералокортикоїдів)** і сполук з естрогенними і андрогенними властивостями. Більшість з них має важливе біологічне значення, а **гідрокортизон (кортизол), кортикостерон, альдостерон** є життєво необхідними.

Основними природними *глюкокортикоїдами* є **гідрокортизон (кортизол)** і **кортизон**, а основними представниками *мінералокортикоїдів* є **альдостерон** і **дезоксикортикостерон**.

Біосинтез і виділення глюкокортикоїдів контролюються головним чином **кортикотропіном**. Продукція мінералокортикоїдів залежить від загального об'єму позаклітинної рідини, вмісту в крові K^+ , Na^+ , а також від системи ренінаангіотензину. Кортикотропін при цьому має менше значення.

10.5.1. Глюкокортикоїди.

Як лікарські засоби використовують **глюкокортикоїди** (син.: глікокортикоїди), отримані синтетичним шляхом (**гідрокортизону ацетат і гемісукцинат, кортизону ацетат**) та їх синтетичні аналоги (**преднізолон, дексаметазон, тріамцінолон, синафлан, флуметазону півалат, бетаметазон** та ін.).

Фармакокінетика. Глюкокортикоїди зазнають хімічних перетворень у печінці, де утворюють кон'югати із залишками глюкуронової та сірчаної кислот. Виділяються з організму із сечею. Період напіврозпаду — від 30 хв до 1,5-2 год.

Фармакодинаміка. Глюкокортикоїди виявляють значний вплив на обмін речовин. При всій багатогранності метаболічних ефектів, молекулярний механізм дії кортикостероїдів є специфічним. Рецепторні білки їх містяться в цитоплазмі клітин. Завдяки добрій розчинності в жирах, гормони проникають через плазматичну мембрану клітин-мішеней, у цитоплазмі яких утворюють комплекс із специфічними білками-рецепторами. Білково-стероїдні комплекси мають високу спорідненість до ядерного хроматину. Це зумовлює зміну активності хроматину, що спричиняє активацію біосинтезу специфічних мРНК, які впливають на синтез білків і ферментів, і відповідні фізіологічні ефекти.

Вплив на вуглеводний обмін — це збільшення вмісту глюкози в крові, затримка утилізації глюкози в тканинах, може виникати глікозурія. У печінці зростає вміст глікогену. Гіперглікемічна дія пов'язана з підвищенням активності глікогеногенезу в печінці за рахунок вільних амінокислот, що утворюються внаслідок катаболічної дії надмірної кількості глюкокортикоїдів. Катаболічна дія добре виражена у м'язовій, жировій, лімфоїдній, сполучній тканинах, що проявляється негативним азотистим балансом, підвищеним виведенням із сечею амінокислот, аміаку, сечовини. Це є однією з причин затримки регенеративних процесів, пригнічення клітинної проліферації і фібробластичної функції. У зв'язку з цим сповільнюється загоєння ран, виразок, гальмується вироблення антитіл. У дітей порушується формування тканин, затримується ріст. Глюкокортикоїди специфічно впливають на обмін нуклеїнових кислот. У більшості периферичних тканин, за винятком селезінки,

пригнічується утворення РНК. У печінці вони стимулюють цей процес, викликаючи анаболічну дію.

Вплив на жировий обмін виявляється збільшенням продукції гліцерину і вільних жирних кислот у жировій тканині. Гліцерин також є субстратом гліконеогенезу. Вільні жирні кислоти використовуються як джерело енергії, що забезпечує збереження запасів глюкози у тканинах. Так, у ділянці кінцівок відбувається місцева ліполітична дія, а в ділянці тулуба індукуються ліпогенез. Цим пояснюється ожиріння тулуба при надлишку глюкокортикоїдів без значного збільшення маси тіла, що особливо помітно на фоні атрофії м'язів кінцівок. Виникають такі ознаки, як «*горб буйвола*» та «*місяцеподібне обличчя*». Ліполітична дія глюкокортикоїдів може бути опосередкована через посилене виділення з мозкового шару надниркових залоз **адrenalіну** і **норадrenalіну**.

Глюкокортикоїди мають деяку мінералокортикоїдну активність: збільшують реабсорбцію у ниркових каналцях Na^+ і води, затримують їх в організмі і підвищують виведення K^+ , Ca^{2+} (особливо при підвищенні його вмісту в організмі).

Глюкокортикоїди стимулюють функцію серцево-судинної системи. Під впливом великих доз збільшується скоротлива функція міокарда, зростають систолічний і хвилинний об'єм крові, підвищується тонус артерій, зростає чутливість судинної стінки до пресорних амінів — **адrenalіну**, **норадrenalіну**, **ренін-ангіотензину**. Крім того, глюкокортикоїди збуджують (або пригнічують) у здорових людей ЦНС (непокій, дратливість, ейфорія або депресія).

Діючи на травний канал, глюкокортикоїди посилюють виділення **пепсину**, **хлороводневої кислоти**. У легенях стимулюють синтез сурфактанту, який забезпечує розправлення альвеол. Під впливом глюкокортикоїдів змінюються процеси кровотворення. Пригнічуючи проліферацію лімфоцитів, викликають лімфопенію, зниження вмісту в периферичній крові еозинофілних гранулоцитів, але підвищують продукцію еритроцитів, ретикулоцитів і нейтрофілних гранулоцитів, пригнічують імунні реакції.

Глюкокортикоїди мають значну протизапальну дію, гальмуючи усі фази запалення. Це пов'язано з їх здатністю впливати на утворення медіаторів запалення, на судинний компонент, а також на клітини, що беруть участь у запаленні. Під впливом дії глюкокортикоїдів звужуються дрібні судини, знижується проникність стінки капілярів і зменшується ексудація. У зоні запалення зменшується накопичення лейкоцитів, знижується активність макрофагів і фібробластів. Гормони індукують синтез у лейкоцитах спеціальних білків ліпокортинів, які пригнічують активність фосфоліпази A_2 . Пригнічується синтез арахідонової кислоти і відповідно зменшується продукція простаноїдів (простагландинів, тромбосану), лейкотрієнів і фактора, що активує тромбоцити (ФАТ). Глюкокортикоїди стабілізують клітинні та лізосомні мембрани, запобігають звільненню лізосомних ферментів з протеолітичною активністю, у результаті пригнічується альтеративна фаза запалення. У вогнищі запалення погіршуються репаративні процеси, зменшується вrostання капілярів у зону ушкодження (в офтальмології використовують для запобігання ревазуляризації рогівки і помутніння кришталика).

Імунодепресивна дія глюкокортикоїдів пов'язана з пригніченням активності Т-і В-лімфоцитів, зменшенням продукції інтерлейкінів та інших цитокінів, зниженням вмісту комплементу в крові, циркулюючих лімфоцитів та макрофагів, а також пригніченням фактора — інгібітора міграції (ІМФ). Протиалергічна дія глюкокортикоїдів зумовлена стабілізацією клітинних мембран базофілних гранулоцитів, які містять медіатори алергії.

Механізм протишокової дії глюкокортикоїдів полягає у збільшенні реакції судин на ендо- та екзогенні судинозвужувальні речовини, зростанні концентрації катехоламінів у тканинах, зменшенні вивільнення біогенних амінів, що перешкоджає подальшому розширенню судин, зниженню артеріального і венозного тиску, посиленню скорочень серця. Різновидом протишокової дії можна вважати антитоксичний ефект глюкокортикоїдів. Крім того, це важливий компонент антистресової дії препаратів.

Усі основні фармакологічні властивості **гідрокортизону** і **кортизону** однакові. Відрізняються вони між собою за активністю — гідрокортизон приблизно наполовину активніший. Інші глюкокортикоїди відрізняються від них співвідношенням протизапальної і мінералокортикоїдної активності.

Преднізолон (дегідрований аналог гідрокортизону) має у 3-4 рази активнішу протизапальну дію, менше затримує в організмі Na^+ , а отже, зменшує побічні впливи. Для внутрішньовенного введення використовують водорозчинний препарат преднізолону — **преднізолону гемісукцинат**, що застосовується у невідкладній терапії для негайного підвищення рівня глюкокортикоїдів у крові. **Метилпреднізолон** є похідним преднізолону з незначною мінералокортикоїдною активністю і тривалішою дією. «**Солу-Медрол**»

Ще сприятливіші співвідношення між протизапальною та мінералокортикоїдною активністю мають похідні преднізолону, які містять фтор — **дексаметазон** і **тріамцінолон**. Дексаметазон має приблизно в 30 разів активнішу протизапальну дію, ніж гідрокортизон, за мінімального впливу на водно-сольовий обмін.

Тріамцінолон має майже у 5 разів активніший протизапальний ефект, ніж гідрокортизон, на водно-сольовий обмін практично не впливає. Проте він може викликати інші побічні ефекти: атрофію м'язів, втрату апетиту, депресивні явища.

Важливе практичне значення мають препарати, які погано абсорбуються при нанесенні на шкіру та слизові оболонки, що значно зменшує можливість виникнення побічних ефектів. Це похідні преднізолону, що містять у своїй молекулі два атоми фтору: **синафлан** (флуоцинолону ацетонід) і **флуметазону півалат**. Ці препарати мають високу протизапальну, протиалергічну активність, зменшують свербіння. Їх використовують у мазях, кремах, суспензіях тільки для місцевого застосування. Однак вони можуть знижувати опірність шкіри та слизових оболонок до інфекції. Тому вважається доцільним поєднувати ці препарати з протимікробними засобами, прикладом чого є готові лікарські форми «**Синалар-Н**», «**Локакортен-Н**» та ін.

До препаратів місцевого призначення належить також **беклометазону дипропіонат**. Його використовують у вигляді інгаляцій при бронхіальній астмі та вазомоторному риніті.

Глюкокортикоїдні препарати, резорбугонись, пригнічують функцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Внаслідок цього зменшується продукція кортикотропіну, порушується функція кори надниркових залоз.

Раптове припинення введення глюкокортикоїдів викликає синдром відміни. Припиняти введення кортикоїдів потрібно поступово, зменшуючи дози (на 0,5 таблетки **преднізолону** кожні 3-7 днів). При деяких захворюваннях термін поступової відміни може тривати кілька місяців. За 3-4 дні до відміни препаратів призначають **кортикотропін** (по 10-20 ОД). Проте більшість спеціалістів вважають введення кортикотропіну недоцільним, оскільки при цьому може поглиблюватися пригнічення гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Запобігти цьому ускладненню значною мірою можна призначенням препаратів згідно з циркадним (добовим) ритмом секреції цих гормонів, а саме: призначати їх між 6 і 8 год ранку. Саме в цей час у кров виділяється максимальна кількість глюкокортикоїдів. Показаний також препарат етимізол, який збуджує дихальний центр та системи активізації кортикотропної функції гіпофіза з одночасною седативною дією на кору великого мозку.

Показання. Глюкокортикоїди мають велике значення в усіх галузях клінічної медицини. Прямим показанням до їх застосування є гостра і хронічна недостатність надниркових залоз. При цьому лікування доцільно поєднувати з введенням **натрію хлориду**, **натрію гідрогенкарбонату**, призначенням дієти, багатой на вуглеводи, і зменшену кількість калію. У випадках надниркової недостатності слід поповнювати дефіцит мінералокортикоїдів. Введення глюкокортикоїдів повинно задовольняти фізіологічні потреби, а також імітувати добовий ритм. Тому приймають вранці 2/3 загальної дози, а решту — протягом дня.

Глюкокортикоїди широко використовують для *неспецифічної терапії*, при цьому вводять дози препаратів, які набагато перевищують фізіологічну потребу в гормонах. Найширше їх використовують як протизапальні, протиалергічні, десенсибілізуючі засоби при таких захворюваннях, як бронхіальна астма, поліноз, вазомоторний риніт, аутоімунні захворювання, системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, склеродермія, вузликовий периартерит, дерматоміозит, ревматоїдний артрит), ревматизм, захворювання печінки, нирок, крові (гіпохромна анемія, тромбоцитопенія, гострий лейкоз у дітей), деякі захворювання очей (ірит, кератит), запально-алергічні захворювання шкіри (екзема та ін.). Слід пам'ятати, що обов'язковою умовою застосування глюкокортикоїдів як протизапальних засобів є ситуація, коли всі інші можливості терапії використані.

Глюкокортикоїди мають високу ефективність і широко використовуються в інтенсивній терапії (зменшують ексудацію в альвеолах, запобігають розширенню судин, зниженню артеріального та венозного тиску, розвитку набряку легень, мозку). Оскільки глюкокортикоїди прискорюють інактивацію отрут у печінці, їх застосовують при отруєннях і токсикозах. Імунодепресивний ефект дає змогу застосовувати їх у трансплантології.

Глюкокортикоїди *застосовують* також для симптоматичної, паліативної терапії в онкології, неврології (розсіяний склероз, поліневрит, енцефаліт, менінгіт, мала хорея, набряк мозку), нефрології (гломерулонефрит і нефротичний синдром).

Протипоказання головним чином такі самі, як для кортикотропіну. Абсолютних протипоказань немає, якщо користь лікування перевищує ризик ускладнень. Відносними протипоказаннями є стани, які входять до спектра побічних ефектів глюкокортикоїдів. До них відносять: вірусний кератит, виразкову хворобу, інфекційні захворювання, гіпертензивну хворобу, епілепсію, цукровий діабет, вагітність.

Побічна дія: набряки (збільшення реабсорбції Na^+ і зменшення — K^+), зміни з боку травного каналу — пригнічення проліферації (регенерації) слизової оболонки шлунка, утворення виразок (ульцерогенна дія), кровотечі, остеопороз, затримка росту кісток, погіршення зростання кісток після переломів, зниження опірності організму до інфекції, пригнічення утворення антитіл і активізація інфекції (туберкульоз, вірусні захворювання, пневмонія, краснуха, вітряна віспа), повільне загоєння ран, артеріальна гіпертензія, «стероїдний діабет» внаслідок впливу на процеси обміну і пригнічення активності β -клітин острівців підшлункової залози, адинамія — різка слабкість м'язів, швидке втомлення — результат порушення структури і функції нервово-м'язових синапсів, збудження ЦНС, судоми, ожиріння, вірилізм, гірсутизм, порушення менструального циклу.

Описані побічні ефекти розвиваються за тривалого використання препаратів. Одноразове їх застосування або протягом 1-2 днів, навіть дуже великих доз, є нешкідливим. Зазначені ускладнення можуть спостерігатися не лише при системному застосуванні глюкокортикоїдів, а й при місцевому, зокрема у вигляді мазей, особливо за їх тривалого і безконтрольного застосування.

10.5.2. Мінералокортикоїди.

Основним природним мінералокортикоїдним гормоном є **альдостерон**, отриманий у 1953 р. У медицині застосовують синтетичний аналог його попередника — **дезоксикортикостерону ацетат** (**прегнен-4-ол-21-діона-3,20-ацетат**).

На реабсорбцію натрію мінералокортикоїди впливають шляхом стимуляції синтезу специфічного білка — активного носія натрію. Ефект розвивається через 2-6 годин. Разом з натрієм реабсорбується вода. На виділення калію мінералокортикоїди впливають безпосередньо і негайно. Натрій і вода затримуються в інтерстиціальній рідині, що позначається на поляризації клітинних мембран і функції тканин (підвищується реакція судин на судинозвужувальні речовини, артеріальний тиск, збільшується об'єм циркулюючої крові).

Альдостерон у 25-50 разів активніший, ніж дезоксикортикостерону ацетат.

Механізм контролю секреції альдостерону міститься в юктагломерулярному апараті нирок. Аферентні

артеріоли нирок є «рецепторами» об'єму, вони сприймають сигнал зменшеного розтягнення судин (зниження артеріального тиску). У відповідь юктагломерулярний апарат секретує ренін, який у плазмі крові сприяє утворенню ангіотензину II, що стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Альдостерон потрапляє з кров'ю в нирки, де викликає затримку натрію і води, зумовлюючи збільшення об'єму циркулюючої крові, підвищення артеріального тиску і збільшення ниркового кровотоку.

Внаслідок надмірного виділення альдостерону (**первинний альдостеронізм**) затримуються в організмі натрій і вода, підвищується артеріальний тиск, з'являються набряки, виникає гіпокаліємія. При тяжкій недостатності серця порушується кровообіг, печінка не спроможна інактивувати альдостерон, його вміст у тканинах збільшується (**вторинний альдостеронізм**). Найефективнішим методом боротьби з альдостеронізмом є введення антагоністів мінералокортикоїдів (**спіронолактон, альдактон, верошпірон**).

Недостатня секреція мінералокортикоїдів викликає ексікоз, зниження тону м'язової мускулатури (адинамія, гіпотонія), порушення діяльності серця, різкі зміни активності ЦНС, порушення пігментного обміну (бронзова шкіра),

Дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА, ДОКА, дескортерон, дескортон) вводять внутрішньом'язово або у вигляді таблеток під язик.

Триваліше діє **дезоксикортикостерону триметилацетат**, який вводять тільки внутрішньом'язово.

Показання: недостатність надниркових залоз, у тому числі хвороба Аддісона, артеріальна гіпотензія, виразкова хвороба шлунка (разом з гангліоблокаторами), міастенія, астенія, адинамія (підвищують тонус і працездатність організму).

Протипоказання: гостра і хронічна недостатність серця, гіпертензивна хвороба, атеросклероз, стенокардія, гломерулонефрит, нефросклероз, цироз печінки.

Побічна дія: надмірне накопичення в організмі натрію і води (набряки, артеріальна гіпертензія, втрата організмом калію і кальцію, лівошлуночкова недостатність серця з набряком легень).

10.5.3. Антагоністи кортикостероїдів.

До антагоністів глікокортикоїдів відносять: **метирапон (метопірон), хлодитан (мітотан)** — та інші, які пригнічують синтез глюкокортикоїдів, **міфепристон** — блокує рецептори глюкокортикоїдів. Ці препарати використовують інколи при синдромі Кушінга.

Хлодитан (мітотан) — досить токсичний препарат, тому його призначають тільки при неоперабельних пухлинах надниркових залоз.

До антагоністів, які вибірково усувають ефекти мінералокортикоїдів, належить **спіронолактон**. Його застосовують у клінічній практиці як діуретик.

10.6. Препарати статевих гормонів, їх антагоністи.

Статеві гормони виробляються статевими залозами — яєчниками, яєчками і в невеликих кількостях сітчастою зоною кори надниркових залоз. Біологічна дія статевих гормонів полягає в їх участі у формуванні первинних і вторинних статевих ознак, забезпеченні репродуктивної функції, в регуляції білкового обміну тощо. Функція статевих залоз контролюється гонадотропінами гіпофіза.

10.6.1. Препарати гормонів жіночих статевих залоз.

В яєчниках продукуються два різновиди жіночих статевих гормонів: **прогестини**, або **гестагени**, і **естрогени**, а також у невеликій кількості чоловічі статеві гормони — **андрогени**.

10.6.1.1. Естрогенні препарати та їх антагоністи.

Естрогени секретуються текальними ендокренацитами — клітинами внутрішньої оболонки фолікула у процесі розвитку яйцеклітини. Основними естрогенами яєчника є **естрон, естрадіол та естріол**, причому переважно синтезуються перші два. Активність 0,1 мг естрону прийнята за 1 МО естрогенної активності (найменша кількість препарату, що викликає тічку (еструс) у кастрованих мишей). Найбільшу активність має естрадіол, потім естрон і естріол.

Фармакокінетика. Естрогени циркулюють у крові у вільному і зв'язаному з білками (біологічно неактивному) станах. З крові естрогени надходять до печінки, потім з жовчю до кишківника і частково виводяться. В організмі відбувається метаболізм естрогенів, головним чином гідроксилювання. Під впливом дегідрогенази естрадіол перетворюється послідовно на естрон, естріол, нестероїдні продукти. У печінці естрогени інактивуються утворенням парних сполук з сірчаною і глюкуроною кислотами, які виділяються через легені й потові залози. Інактивація зменшується у випадках ушкодження паренхіми печінки, дефіциту вітамінів групи В, застосування високих доз антибіотиків.

Фармакодинаміка. Естрогени чинять специфічну дію на жіночі статеві органи, стимулюють розвиток вторинних статевих ознак, викликають проліферацію ендометрія, покращують кровопостачання матки, сприяють розвитку вивідної системи і секреторного епітелію молочних залоз. У фізіологічних кількостях естрогени стимулюють систему мононуклеарних фагоцитів, продукцію антитіл, еритропоез, підвищуючи тим самим стійкість організму до інфекцій; затримують в організмі азот, натрій, рідину, у кістках — кальцій, фосфор; сприяють збільшенню концентрації глікогену, глюкози, загального фосфору, креатину, заліза й міді у крові та м'язах; зменшують вміст холестерину, фосфоліпідів, загального жиру в печінці й крові, розширюють вінцеві артерії і стимулюють ріст волосся.

Молекулярні механізми біологічної дії естрогенів полягають у їх проникненні всередину клітини тканин-мішеней, де вони зв'язуються із специфічним позаядерним білком естрофіліном, утворюючи гормонорецептивний комплекс. Після активації він транспортується до ядра, де внаслідок зв'язування з ядерним акцептором змінюється біосинтез РНК і розвиваються зміни, властиві для гормоночутливої тканини,

активується синтез білка.

Класифікація. За хімічною структурою препарати естрогенів поділяють на **стероїди** (природні гормони та їх синтетичні аналоги) і **сполуки нестероїдної структури** (синтетичні препарати).

З естрогенів стероїдної будови у практичній медицині застосовується **естрон (фолікулін)**, який отримують із сечі вагітних жінок та вагітних тварин, **естрадіолу бензоат** і **дипропіонат**. Особливо широко застосовують естрадіолу дипропіонат, дія якого активніша і триваліша, ніж естрону. Препарати вводять парентерально.

Найактивнішим, у 50 разів активнішим за естрон є напівсинтетичний препарат **етинілестрадіол (мікрофолін)**. Крім того, препарат не втрачає активності у разі приймання його всередину. Його захищає від руйнування в печінці етинільна група.

При ентеральному введенні ефективні також синтетичні препарати нестероїдної структури з естрогенною активністю — **похідні стильбену**. **Синестрол** близький за активністю до естрону. **Диместрол** — диметильовий ефір діетилстильбестролу, має тривалу дію, його призначають внутрішньом'язово один раз на тиждень.

Синтетичний препарат **сигетин** естрогенної дії не має, але гальмує гонадотропну функцію гіпофіза, стимулює скорочення матки, поліпшує плацентарний кровообіг, ефективний при легких клімактеричних розладах, має гіполіпідемічний вплив.

Показання: стани після видалення яєчників, деякі форми безпліддя, аменорея, гіпогеніталізм, розлади менструального циклу, створення естрогенного фону при перенесеній вагітності, стимуляція скоротливої функції матки під час пологів, підвищення зсідання крові при післяпологових кровотечах, клімактеричний синдром (найкраще діє сигетин); розлади функції сечостатевої системи у жінок після 60 років — для відновлення епітелію піхви, пригнічення секреції та виділення молорогенна фаза клімаксу. Тривале застосування фолікуліну може призвести до виникнення маткових кровотеч. Введення великих доз або тривале призначення естрогенів пригнічує виділення гонадотропнів і за принципом негативного зворотного зв'язку може спричинитися до атрофії яєчників.

Протиестрогенні засоби — це нова група синтетичних нестероїдних засобів, зокрема **кломіфенцитрат (кlostильбегіт** — 1-[4-(2-діетиламіноетокси)феніл]-1,2-дифеніл-2-хлоретилену цитрат), принцип дії яких полягає у здатності зв'язуватися із специфічними рецепторами для естрогенів, завдяки чому пригнічуються ефекти естрогенів. Блокуючи естрогенні рецептори, ці засоби беруть участь у регуляції функції гіпоталамуса (вивільнення релізінг-факторів лютропіну і фолітропіну) і гіпофіза (вивільнення гонадотропнів). При цьому порушується негативний зворотний зв'язок, збільшується виділення гонадотропнів, що зумовлює підвищення функції яєчників.

Фармакокінетика. **Кломіфену цитрат** добре абсорбується з травного каналу і повільно виділяється з організму (T_{1/2} 5-7 днів).

Щоб стимулювати овуляцію, препарат призначають по 50 мг раз на день, починаючи з 5-го дня менструального циклу, протягом 5 днів. Проводять 3-5 курсів лікування.

Показання: безпліддя у жінок (стимулює овуляцію), рак молочної залози, дисфункціональні маткові кровотечі, андрогенна недостатність, олігоспермія у чоловіків, з діагностичною метою при порушенні гонадотропної функції гіпофіза.

Протипоказання: вагітність, злоякісні та доброякісні пухлини (крім молочної залози), органічні захворювання ЦНС, захворювання печінки, кровотечі, не пов'язані з порушенням овуляції, схильність до тромбоутворення, особам, праця яких потребує швидкої психічної і фізичної реакції.

Побічна дія: гіперстимуляція яєчників (біль внизу живота, метеоризм, менорагія, різке збільшення рівня естрогенів — понад 200 мкг на добу), диспепсичні явища, припливи, запаморочення, алергічний дерматоз, психастенія, тромбоемболічні ускладнення, порушення зору. Лікування потребує постійного контролю.

До активних сучасних протиестрогенів належить **тамоксифен**, подібний за структурою до **кломіфену цитрату**. Застосовують для лікування хворих на рак молочної залози.

10.6.1.2. Прогестини (гестагени) та їх антагоністи.

Прогестини (гестагени) секретуються лютеоцитами жовтого тіла, плацентою, а також сітчастою зоною кори надниркових залоз, частково яєчками. Основним прогестином є **прогестерон**.

Фармакокінетика. З лікувальною метою використовують синтетичний препарат **прогестерон** або його синтетичні аналоги — **оксипрогестерону капронат** і **прегнін**, а також синтетичні гестагени: **норколут (норетистерон)**, **туринал (алілестренол)**.

У процесі біотрансформації прогестерону, що має високу швидкість розпаду, утворюється прегнандіол, який, зв'язавшись у печінці з глюкуроновою та сірчаною кислотами, виводиться з організму з сечею.

Прогестини відрізняються за особливостями *фармакокінетики*. Так, прогестерон діє швидко, але він нестійкий, тому призначається парентерально щодня. Дія **оксипрогестерону капронату** настає повільніше, але триває 7-14 днів. **Прегнін** у 5-15 разів менш активний, ніж прогестерон, але є ефективним при прийманні всередину (краще під язик). **Норколут** за хімічною структурою близький до етиніл-естрадіолу, добре абсорбується при введенні всередину. Максимальна концентрація у плазмі крові спостерігається через 1-2 год після введення. **Туринал** — активний пероральний гестагенний препарат.

Фармакодинаміка. Прогестерон сприяє переходу слизової оболонки матки в фазу секреції, збереженню вагітності, пригнічує проліферацію ендометрія, викликану естрогенами. Стимулює секрецію багатого на глікоген слизу і, розпушуючи слизову оболонку ендометрія, сприяє підготовці його до імплантації бластоцисти. При заплідненні прогестерон пригнічує овуляцію, скорочення матки, забезпечуючи спокій міометрію через стимуляцію β-адренорецепторів, і знижує його чутливість до окситоцину, сприяє розвитку альвеол молочних

залоз.

Деякі прогестини мають протиандрогенний ефект. За тривалого застосування вони здатні викликати атрофію ендометрія. Крім того, вони мають загальний вплив на організм: затримують в організмі воду і солі, збільшують вміст азоту в сечі, стимулюють виділення шлункового соку, пригнічують виділення жовчі. Впливаючи на гіпоталамус, викликають легкий гіпертермічний ефект, сприяють збільшенню протромбінового індексу, зменшують тривалість згортання крові на 16-38%, збільшують кількість зв'язаного з білком йоду.

Молекулярні механізми дії прогестинів подібні до естрогенів.

Показання: недостатня функціональна активність жовтого тіла (профілактика переривання вагітності у першій половині), розлади менструального циклу, болючі менструації, ендометріоз, клімактеричний синдром, гормональна контрацепція.

Протипоказання: порушення функції печінки, гепатит, рак молочної залози і статевих органів, схильність до тромбозу.

Побічна дія: підвищення артеріального тиску, набряки, за тривалого застосування прогестерону для запобігання звичних викиднів можлива маскулінізація плода жіночої статі.

До протигестагенних засобів, які призначають з лікувальною метою, належить похідна стероїдної структури **міфепристон** (RU 486). Він перешкоджає дії прогестинів, блокуючи прогестинові рецептори матки, що стимулює скорочення міометрія і виникнення абортів. Препарат застосовують для переривання вагітності. Ефективність його тим більша, чим менший термін вагітності. Його доцільно комбінувати з простагландинами: на фоні міфепристону чутливість міометрія до простагландинів підвищується.

10.6.1.3. Протизаплідні (контрацептивні) засоби.

Засоби цієї групи мають важливе значення для планування сім'ї та охорони здоров'я жінки. Важливим кроком у цьому напрямку є створення гормональних препаратів, які запобігають вагітності. За даними ВООЗ, у світі щороку приймають контрацептивні засоби від 100 до 120 млн жінок.

Класифікація. Сучасні гормональні протизаплідні засоби поділяються на такі групи :

- 1) **комбіновані препарати**, які містять естрогени і прогестини;
- 2) **однокомпонентні**, які містять лише прогестини, — **міні-пілі**;
- 3) **посткоїтальні гестагенні препарати**;
- 4) **депо-контрацептиви** — протизаплідні препарати подовженої дії.

З естрогенних препаратів переважно використовують **етинілестрадіол**, із прогестинів — різні препарати: **норетиндрон, норгестрел, лівоноргестрел** тощо.

1. **Комбіновані препарати** першої групи є високоефективними засобами, які відрізняються фазністю, дозуванням, типом прогестину і поділяються на моно-, дво- і трифазні.

Усі монофазні препарати (**ноновлон, ригевідон, марвелон, мінізистон, фемоден** та ін.) містять в одній таблетці певну фіксовану кількість естрогену та гестагену. До цієї групи слід віднести також **діане-35 (ципротерону ацетат + етинілестрадіол)** — монофазний препарат з антиандрогенним ефектом.

Комбіновані двофазні препарати (**антеовін**) мають сталу дозу естрогенів і різну дозу гестагенного компонента у різні фази циклу.

Трифазні препарати (**триквілар, трирегол**) містять таблетки трьох різних складів, що відрізняються дозуванням естрогенного та гестагенного компонентів.

Фармакокінетика. Монофазні препарати застосовують, починаючи з 5-го дня від початку менструації, по 1 таблетці щодня протягом 21 дня, після чого роблять 7-денну перерву. Дво- і трифазні препарати є більш фізіологічними, викликають меншу кількість побічних ефектів, їх призначають з першого дня менструального циклу протягом 21 дня з 7-денною перервою. У жінок після абортів препарати призначають відразу ж, а також через 3 тижні після пологів, якщо жінка не годує грудним молоком.

Фармакодинаміка. В основі механізму дії комбінованих протизаплідних засобів є пригнічення овуляції. За принципом негативного зворотного зв'язку ці препарати пригнічують секрецію гіпоталамусом люліберину та гонадотропінів гіпофіза, внаслідок чого в яєчниках не розвиваються фолікули і не виникає овуляція. Під впливом прогестинового компонента змінюється також склад слизу в шийці матки (він стає в'язким і непрохідним для сперматозоонів). Зменшується перистальтика маткових труб, порушується міграція яйцеклітини та імплантація її після запліднення.

Показання. Крім контрацептивної дії комбіновані препарати сприяють зменшенню менструальної кровотечі, менструального болю, знижують ризик розвитку деяких запальних захворювань органів малого таза. Регулярне і тривале (не менше 2 років) застосування цих препаратів значно знижує частоту злоякісних захворювань матки та її придатків, виникнення мастопатії та постменопаузного остеопорозу.

Протипоказання: вагітність, схильність до тромбоемболії, гіпертензивна хвороба, ішемічна хвороба серця, порушення артеріального і венозного кровообігу, ураження печінки, паління у віці понад 35 років, виражене ожиріння, гормонозалежні пухлини, наявність кровотеч невизначеної етіології.

Побічна дія: диспепсичні явища (нудота, блювання), біль голови, запаморочення, погіршення настрою, депресія, підвищення артеріального тиску, згортання крові з тромбоемболічними ускладненнями, збільшення маси тіла, порушення вуглеводного та ліпідного обміну, утворення жовчних каменів, холестатична жовтяниця.

Жінкам до 18, а також після 35 років показані дво-і трифазні контрацептиви, що значно зменшує ризик тромбоемболічних ускладнень. У жінок, які палять і застосовують протизаплідні засоби, різко зростає ймовірність виникнення гострого інфаркту міокарда, а також збільшується ризик інших ускладнень ішемічної хвороби серця й гіпертензивної хвороби. На фоні застосування цих препаратів частіше розвивається рак

молочної залози, але знижується частота доброякісних новоутворів молочної залози й матки, раку ендометрія, яєчників.

Якщо у жінки на фоні прийняття контрацептивів настала вагітність, про яку вона не знає і продовжує застосування препаратів, може розвиватися ембріотоксична і тератогенна дія. При плануванні вагітності за 3 місяці слід припинити приймання протизаплідних засобів.

2. *Однокомпонентні протизаплідні препарати* містять прогестини в кількості 1 мг або менше у вигляді похідних норгестостерону — **лівоноргестрел, норетистерон, лінестерол**.

Фармакокінетика. Таблетки приймають з 1-го дня менструального циклу чітко в один і той же час у безперервному режимі.

Фармакодинаміка. Механізм дії подібний до механізму попередньої групи препаратів — ановуляція за рахунок пригнічення вироблення лютропіну. Ефективність цих препаратів вища у жінок старшого віку. Вони дають позитивний ефект при болючих і надмірних менструаціях, масталгії, передменструальному синдромі. Їх можна застосовувати під час лактації.

Показання: непереносність естрогенів або наявність побічних ефектів у жінок віком понад 35 років, які палять, період лактації, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет.

Протипоказання: вагітність, тяжкі захворювання серцево-судинної системи (також в анамнезі), порушення менструального циклу нез'ясованої етіології, стан після пухирного занеску.

3. *Посткоїтальні контрацептиви* містять прогестини, наприклад **постинор (фолістрел)**. Вони призначені жінкам, які мають статеві зносини рідко — не більше 4 разів на місяць.

4. Серед *депо-контрацептивів* розрізняють комбіновані **естроген-гестагенні (циклотем)** і однокомпонентні.

Найпоширенішим є препарат — **депо-провера**, до складу якого входить прогестин подовженої дії — **депо-медроксипро-гестерону ацетат**.

Фармакокінетика. Вводять внутрішньом'язово один раз на три місяці. Першу ін'єкцію роблять у перші 5 днів менструального циклу або через 6 тижнів після пологів.

Фармакодинаміка. Висока ефективність, відсутність естрогензалежних побічних ефектів, швидкий і тривалий ефект, можливість застосування під час лактації, зменшення втрати крові під час менструацій, зменшення болючості менструацій, профілактика раку ендометрія та яєчників.

Показання: крім контрацепції порушення менструального циклу, дисфункціональні маткові кровотечі, гормоночутливі злоякісні пухлини, особливо рак молочної залози і рак ендометрія.

Протипоказання: вагітність, порушення менструального циклу не з'ясованої етіології, непереносність препарату. Відносними протипоказами є захворювання печінки з порушеннями її функції, тромбоемболічний стан, цукровий діабет.

Побічна дія: часті порушення менструального циклу, затримка відновлення здатності до запліднення (фертильності) до 6-12 місяців, неможливість швидко припинити дію препаратів.

Останнім часом використовують гестагенний імплантаційний препарат — **норпласт**. Його у вигляді капсул імплантують під шкіру, що забезпечує ефект протягом 5 років.

Проводяться пошуки контрацептивних засобів для чоловіків. Є відомості про можливість пригнічення сперматогенезу екстрактом з бавовняної олії — **госсиполом**. При щоденному прийманні ефект настає через 2 місяці. Після відміни препарату сперматогенез відновлюється через 3 місяці. Проте у 26 % випадків може настати необоротне безпліддя.

Перспективним залишається впровадження фітотерапії. У народній медицині відомо близько 225 рослин, які мають контрацептивну дію.

10.6.2. Препарати гормонів чоловічих статевих залоз та їх антагоністи.

Чоловічі статеві гормони (андрогени) виробляються в інтерстиціальній тканині чоловічих статевих залоз — яєчках з моменту статевого дозрівання, а також частково яєчниками і корою надниркових залоз. Для оцінки біологічної активності препаратів чоловічих статевих гормонів використовують гребінь півня, передміхурову залозу та сім'яні міхурці лабораторних тварин (частіше щурів). 1 ОД відповідає активності 0,1 мл кристалічного андростерону. Значна частина тестостерону перетворюється в багатьох органах (передміхурова залоза, сім'яники та їх придатки, скелетні м'язи, печінка, нирки, тимус, кістки, гортань, селезінка, підшлункова залоза, легені, матка) під впливом 5- α -редуктази на 5- α -дигідротестостерон, який має найбільший афінітет до андрогенних рецепторів, локалізованих у клітинах органів-мішеней. Принцип рецепторної дії андрогенів аналогічний дії інших стероїдів. **Тестостерон** у 10 разів біологічно активніший, ніж андростерон, виділений із сечі чоловіків. Тестостерон є справжнім гормоном яєчок (**тестикул**). **Андростерон** та інші андрогени, виділені з сечі, є продуктами метаболізму тестостерону. Функція яєчок перебуває під контролем лютропіну — гормону передньої частки гіпофіза.

Фармакокінетика. Метаболізм андрогенів відбувається в печінці, продукти їх розпаду сполучаються з глюкоуроною чи сірчаною кислотою і виводяться з сечею у вигляді метаболітів (**андростерон, епіандростерон, етіохоланолон, дегідроандростерон**).

З лікувальною метою широко застосовують синтетичні препарати: **тестостерону пропіонат (андростенолона-пропіонат), тестенат (тестостерону енантат), метилтестостерон (α -метиландростенолон-3)**. **Тестенат** має повільний, але тривалий ефект. Його вводять парентерально 1 раз на 3 — 4 тижні, тоді як **тестостерону пропіонат** — через день. **Метилтестостерон** у кілька разів менш активний, ніж тестостерону пропіонат, однак при прийманні всередину (під язик) не руйнується.

Фармакодинаміка. Основна дія андрогенів — вірилізуюча, маскулінізуюча. Вони стимулюють розвиток

статевих чоловічих органів, вторинних статевих ознак за чоловічим типом, потяг до осіб протилежної статі — лібідо, статеву потенцію, сперматогенез, мають анаболічну дію. Крім того, збільшують реабсорбцію в каналцях нирок води, Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- та ін., сприяють фіксації кальцію у кістковій тканині, формуванню твердих тканин кістки, підвищують активність ферментів (цитохромної системи сукциндегідрогенази, аргінази, β -глюкуронідази), соматотропіну. У результаті вони активізують процеси тканинного дихання, окисного фосфорування, сприяють накопиченню енергії, синтезу білка в різних тканинах, збільшують масу тіла, підвищують вміст білка у плазмі крові, особливо альбумінів, стимулюють утворення еритропоєтину та еритропоезу у цілому, збільшують синтез скоротливих білків міокарда, підвищують силу скорочень серця. Крім того, андрогени мають антиестрогенну дію, пригнічують синтез гонадотропінів. Анаболічний ефект пояснюється стимуляцією синтезу амінокислот, активності трансаміназ, аргінази у нирках.

Особливістю біологічної дії андрогенів є їх здатність викликати сповільнені біологічні ефекти у тканинах-мішенях.

Показання: гіпофункція чоловічих статевих залоз, статева слабкість, статевий інфантилізм, євнухізм (для лікування слід призначати малі (фізіологічні) дози тестостерону, оскільки дози, вищі за фізіологічні, блокують секрецію гонадотропінів і викликають затримку сперматогенезу), пригнічення функції молочної залози, клімакс (пригнічення виділення гонадотропіну), неоперабельні форми раку молочної залози та його метастази, рак яєчника, хоріонепітеліома, стенокардія (ангіоневротичні форми), остеопороз, дисменорея.

Протипоказання: рак передміхурової залози.

Побічна дія: при тривалому введенні (у дозах вищих за фізіологічні) — набряки (затримують натрій і воду в організмі), підвищення температури тіла, вплив гормонально неактивного метаболіта (етіохоланолону), гепатотоксична дія, підвищення чутливості до антикоагулянтів, у чоловіків гальмування сперматогенезу, атрофія яєчок, стимуляція розвитку раку передміхурової залози, симптоми маскулінізації у жінок.

Антагоністи андрогенів — антиандрогени — взаємодіють з андрогенами на різних етапах метаболізму, пригнічують ферменти, які беруть участь у біосинтезі андрогенів, пригнічують їх взаємодію з рецепторами андрогенів.

До найбільш застосовуваних антагоністів андрогенів відносять такі групи препаратів:

1) блокатори андрогенних рецепторів (**ципротеронацетат, флутамід**);

2) інгібітори 5- α -редуктази, що пригнічують перетворення тестостерону на дигідротестостерон (**фінастерид**).

Ципротеронацетат є похідною сполукою прогестерону. Конкуруючи з тестостероном (дигідротестостероном) за андрогенні рецептори периферичних органів-мішеней, пригнічує сперматогенез.

Відновлення сперматогенезу після припинення введення препарату настає приблизно через 4 місяці. Через блокаду андрогенних рецепторів у центральній нервовій системі зменшує статевий потяг, може викликати статеву слабкість. Наявність гестагенної активності спричинює зниження вироблення гонадотропінів і відповідно зниження секреції андрогенів, атрофію яєчок (стерильність у чоловіків).

Показання: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, гіперсексуальність у чоловіків, тяжкий гірсутизм у жінок, інколи місцево при деяких видах алопеції у чоловіків, акне у дітей.

Протиандрогенний препарат **флутамід** використовують переважно при злоякісних переродженнях аденоми передміхурової залози.

Фінастерид — за хімічною будовою гетероциклічний стероїд, один з інгібіторів 5- α -редуктази.

Фармакокінетика. Добре абсорбується з кишківника (близько 60 %). Метаболізується в печінці. $T_{1/2}$ — 8 год. Дія зберігається протягом 24 год. Виділяється нирками і кишківником.

Фармакодинаміка. При гіперплазії передміхурової залози в ній збільшується вміст дигідротестостерону, який, взаємодіючи з андрогенними рецепторами в залозі, стимулює продукцію факторів росту і спричиняє її гіпертрофію. Фінастерид пригнічує активність 5- α -редуктази, локалізованої в мембрані ядер клітин, зменшує вміст дигідротестостерону в передміхуровій залозі, а також його концентрацію в плазмі крові.

Показання: доброякісна гіперплазія передміхурової залози (зменшуються її розміри і приблизно у 33 % хворих поліпшується сечовиділення); на статеву потенцію та лібідо не впливає.

10.6.3. Анаболічні стероїди.

Тестостерон і його аналоги мають виразну анаболічну активність. Їх застосуванню як анаболічних засобів перешкоджає андрогенна дія. Шляхом зміни хімічної структури андрогенів можна значно зменшити їх андрогенну активність, зберігаючи при цьому анаболічну.

Так було синтезовано нові стероїдні сполуки, близькі за структурою до андрогенів, але з вибірковою анаболічною активністю і слабкою андрогенною дією — **анаболічні стероїди**. Активність цих препаратів можна встановити біологічним шляхом. Один з методів ґрунтується на визначенні збільшення маси *m. levator ani* у кастрованих щурів.

Фармакокінетика. До активних препаратів з тривалою дією належать **феноболін** і **ретаболіл**. Ефект їх розвивається поступово (відповідно через 1-2 і 2-3 дні). Феноболін діє протягом 7-15 днів, ретаболіл — 3 тижні. Вводять внутрішньом'язово. **Метандростенолон** має нетривалий ефект, його призначають усередину щодня.

Фармакодинаміка. Головною властивістю анаболічних стероїдів є їх здатність стимулювати синтез білка. Вони мають позитивний вплив на обмін азоту, затримують азот в організмі, а також калій, сірку і фосфор, зменшують виділення нирками сечовини. Сприяють також фіксації кальцію в кістках і прискоренню їх кальцинації (при остеопорозі і переломах), поліпшенню апетиту і загального стану хворих, збільшенню маси тіла.

Показання: кахексія різного походження, астенія, тяжкі травми й операції, опіки, трофічні розлади у

тканинах, хронічна вінцева недостатність, інфаркт міокарда, ревматичне ураження серця, атеросклеротичний кардіосклероз, недостатність серця, виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки, міопатія і прогресуюча м'язова дистрофія, екзема, псоріаз, затримка росту в дітей, поліпшення компенсаторних і адаптаційних процесів, хронічна недостатність надниркових залоз, дифузний токсичний зоб, гіпофізарна карликовість.

Протипоказання: вагітність, лактація, гіпербілірубінемія, гострі захворювання печінки, пухлини передміхурової залози.

Побічна дія: порушення менструального циклу, симптоми маскулізації, диспепсичні явища, збільшення печінки, жовтяниця, набряки (при тривалому застосуванні).

Гормональні препарати, їх синтетичні замінники та антагоністи.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Кортикотропін Corticotropinum У флаконах по 10, 20, 30 і 40 ОД. Внутрішньом'язово 10-20 ОД 3-4 рази на добу; для термінового ефекту препарат вводять внутрішньовенно крапельно, розчинивши його у 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (розчиняють перед застосуванням)

Окситоцин Oxytocinum В ампулах по 1 і 2 мл (5 і 10 ОД). Внутрішньом'язово по 0,2-2 ОД; внутрішньовенно крапельно, розчинивши у 500 мл 5 % розчину глюкози

Пітутрин Pituitrinum В ампулах по 1 мл (5 ОД). Підшкірно і внутрішньом'язово по 3-5 ОД

Десмопресин Desmopressin У флаконах по 1 мл (1 мл — 0,1 мг). Закапувати у ніс по 1-4 крап. 2-3 рази на день

Адіуретин СД Adiuretinum SD У флаконах по 5 мл 0,01% розчину. Закапувати в ніс по 1-4 крап. 2-3 рази на день

Трийодтироніну гідрохлорид Triiodthyronini hydrochloridum Таблетки по 0,00002 і 0,00005 (20 і 50 мкг). Усередину по 5-25 мкг на добу.

Мерказоліл Mereazolilum Таблетки по 0,005 г. Усередину по 1 таб. 3-4 рази на день після їди

Моносуїнсулін МК Monosulinum MC У флаконах по 5 або 10 мл (і 1 мл 40 ОД). Застосування аналогічне з попереднім препаратом

Актрапід Aktrapid (Insulin neutral) У флаконах по 10 мл (в 1 мл 40 і 100 ОД). Застосування аналогічне

Хумалог Humalog У флаконах по 10 мл (в 1 мл 40 ОД), Підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно через 6-8 год

Інсулін-семилонг СМК Insulini semilongi SMC У флаконах по 5 або 10 мл (в 1 мл 40 ОД). Підшкірно (рідше внутрішньом'язово) одноразово до сніданку

Глібенкламід Glibenclamidum Таблетки по 0,005 г. Усередину по 0,0025-0,005-0,01 г на день на 1 або 2 прийоми після їди

Метформін Metforminum Таблетки по 0,25 г. Усередину під час їди по 0,25-0,5 г 1-2 рази на день

Гідрокортизону ацетат Hydrocortisoni acetat В ампулах по 2 мл 2,5 % суспензії; мазь 1 % — туби по 5 г; мазь для очей 0,5 % - туби по 2,5 г. В суглоби по 0,2-1 мл; внутрішньом'язово по 1 мл

Преднізолон Prednisolonum Таблетки по 0,001 і 0,005 г; мазь 0,5 % — туби по 10 і 20 г; очні краплі — у флаконах по 5 мл 0,3 % розчину Усередину по 0,01-0,05 г на добу

Преднізолону гемісукцинат Prednisoloni hemisuccinas В ампулах по 0,025 г (розчиняють при застосуванні). Внутрішньовенно або внутрішньом'язово для негайної терапії. Разова доза 50-150 мг, добова доза — 300-1200 мг

Метилпреднізолон Methylprednisolonum Таблетки по 0,004 г; в ампулах по 0,02, 0,04 і 0,08 г. Усередину і внутрішньом'язово, внутрішньовенно доза 12-40 мг на добу

Дексаметазон Dexamethasonum Таблетки по 0,0005 г. Усередину по 0,0005-0,001 г 2-3 рази на день, під час або після їди. Підтримувальна доза 4-12 мг на добу

Тріамцинолон Triamcinolonum Таблетки по 0,004 г. Усередину по 0,004-0,008-0,0016 г на добу. Підтримувальна доза 0,001 г

Флуметазону півалат Flumethasoni pivalat Мазь 0,02 % - туби по 15 г. Є діючою основою мазей «Локакортен», «Лоринден». Наносять тонким шаром на шкіру або слизові оболонки

Флуоцинолону ацетонід Fluocinoloni acetonidum Мазь 0,025 % - туби по 10 і 15 г. Наносять тонким шаром на шкіру або слизові оболонки 2-3 рази на добу

Беклометазону динпропіонат Beclomethasoni dipropionat Аерозоль для інгаляцій, розрахований на 200 інгаляцій, по 50 мкг в одній дозі («Бекотид», «Беклат», «Бекломет» та lit.) По 2 дозованих інгаляції 3-4 рази на день

Дезоксикортикостерону ацетат Desoxycorticosteroni acetat Таблетки по 0,005 г; в ампулах по 1 мл 0,5 % розчину в олії. Внутрішньом'язово від 0,005 г (тричі на тиждень) до 0,01 г (1-4 рази щодня); під язик по 2,5-5 мг щодня

Естрон Oestronum В ампулах по 1 мл 0,05 або 0,1 % розчину в олії (в 1 мл 5000 або 10000 ОД). Внутрішньом'язово по 10 000-20 000 ОД 1 раз на день або через день

Етинілестрадіол (мікрофолін) Aethinyloestradiol Таблетки по 0,01 і 0,05 мг. Усередину по 0,05-0,1 мг 2 рази на день

Синестрол Synoestrolum Таблетки по 0,001 г; в ампулах по 1 мл 0,1 і 2 % розчину в олії. Усередину по 0,002 1-2 рази на день, підшкірно або внутрішньом'язово по 1-2 мл 0,1 або 2 % розчину

Діетилстильбестрол Diaethylstilboestrolum В ампулах по 1 мл 3% розчину в олії. Внутрішньом'язово по 1 мл тільки хворим із злоякісними пухлинами

Тамоксифен Tamoxifenum Таблетки по 0,01 г. Усередину по 20-40 мг на день за 1-2 прийоми

Прогестерон Progesteronum В ампулах по 1 мл 1 і 2,5 % розчину в олії. Внутрішньом'язово і підшкірно по 1 мл 1 або 2,5 % розчину один раз на день або через день

Оксипрогестерону капронат Oxyprogesteroni caproas В ампулах по 1 мл 12,5 і 25 % розчину в олії. Внутрішньом'язово по 1 мл 1 раз на тиждень

Алілестренол Allylestrenol Таблетки по 0,005 г. Усередину по 1 табл. 3 рази на день. Підтримувальна доза — по 1 табл. на день

Ригевідон Rigevidon Таблетки (драже) в упаковці по 21 шт. Усередину за схемою

Постинор Postinor Таблетки по 10 шт. Усередину по 1 табл. протягом години після статевого акту

Тестостерону пропіонат Testosteroni propionas В ампулах по 1 мл 1 і 5 % розчину в олії. Внутрішньом'язово або підшкірно по 1 мл щодня або через день

Тестостерону енантат Testosteroni enantas В ампулах по 1 мл 10% розчину в олії. Внутрішньом'язово по 1 мл 1 раз на 15 днів

Метандростенолон Metandrosthenololum Таблетки по 0,001 і 0,005 г. Усередину по 1 табл. 1-2 рази на день

Феноболін Phenobolinum В ампулах по 1 мл 1 (10 мг) і 2,5 % (25 мг) розчину в олії. Внутрішньом'язово по 0,025-0,05 г 1 раз на 7-10 днів

Ретаболіл Retabolil В ампулах по 1 мл 5 % (50 мг) розчину в олії. Внутрішньом'язово по 1 мл 1 раз на 1-3 тижні

11.1. Протиалергічні лікарські засоби.

Сенсибілізація і вторинна імунна відповідь — продукція імуноглобулінів (Ig) і (або) ефекторних Т-клітин, які здатні вступати у специфічну реакцію з антигеном, часто призводить до патології. Сама сенсибілізація не викликає **алергії** — лише повторний контакт з таким самим антигеном може зумовити реакцію антиген — антитіло або антиген — ефекторні Т-клітини. **Алергія** — це реакція організму у відповідь на дію алергена, яка має певний клінічний перебіг: дерматит, анафілактичний шок, бронхіальна астма, алергічний риніт тощо.

Відповідно до цього застосовують комплекс методів лікування, до складу якого входять *протиалергічні лікарські засоби (ЛЗ)*.

Протиалергічні або десенсибілізуючі, лікарські засоби запобігають виникненню або зменшують ступінь алергічної реакції організму, зумовлюють його гіпосенсибілізацію.

Класифікація протиалергічних ЛЗ.

I. ЛЗ, що пригнічують алергічні реакції негайного типу.

1. Препарати глюкокортикоїдів (гідрокортизон, преднізолон, метилпреднізолон, триамцінолон, бетаметазон).
2. Протигістамінні ЛЗ.
- а) ЛЗ, що гальмують вивільнення і активізацію гістаміну та інших медіаторів алергії (кромолін-натрій, задитен, кетотифен);
- б) блокатори H₂-рецепторів (димедрол, діазолін, супрастин, дипразин).
3. Інгібітори фібринолізу (кислота амінокапронова) .
4. ЛЗ, що усувають прояви алергічної реакції.
- а) адреноміметичні засоби (адреналіну гідрохлорид, ефедрин, мезатон).
- б) м-холіноблокатори (атропіну сульфат).
- в) спазмолітичні засоби (еуфілін, теофілін).

II. ЛЗ, що пригнічують алергічні реакції уповільненого типу.

1. Імунодепресивні засоби (глюкостероїди, цитостатичні засоби).

III. ЛЗ, що зменшують ушкодження тканин: препарати глюкокортикоїдів, нестероїдні протизапальні.

Розглядаючи сучасні проблеми алергічних захворювань і застосування ЛЗ, слід окремо виділити характер алергічних реакцій, які виникають внаслідок застосування лікарських засобів.

Всього у світі нараховується близько 200 протиалергічних лікарських засобів. Більшість із них — це відносно прості порівняно з білками хімічні сполуки. Такі небілкові речовини імунологічно є неповноцінними антигенами — гаптенами. Перетворюючись на повні антигени, як правило, шляхом утворення необоротних хімічних зв'язків із білковою речовиною, вони призводять до сенсибілізації.

Розвиток лікарської алергії відбувається в три етапи:

- 1 — перетворення лікарської речовини на таку форму, яка може реагувати з білками (такі властивості мають небагато речовин);
- 2 — кон'югація гаптену з білком даного організму або з іншою білковою молекулою-носієм, внаслідок чого утворюється повний антиген;
- 3 — імунна реакція організму на цей комплекс, який перетворився на чужорідний.

Лікарська алергія у структурі ускладнень фармакотерапії (або побічної дії ЛЗ), за даними ВООЗ, становить майже 71 %. Алергічні реакції на ЛЗ мають кілька важливих особливостей, що відрізняє їх від інших видів побічної дії.

По-перше, це невідповідність фармакологічних властивостей ЛЗ клінічним проявам після його введення: один і той же препарат може викликати різні прояви, і, навпаки, різні ЛЗ можуть викликати однакову симптоматику. По-друге, на фоні сенсибілізації часто навіть мінімальна кількість лікарської речовини може викликати алергічну реакцію.

У більшості випадків імунологічні механізми алергічної реакції вивчені недостатньо. Тому найчастіше у клінічній практиці доводиться застосовувати симптоматичну фармакотерапію, у складі якої використовують

практично всі групи ЛЗ за наведеною класифікацією, оскільки за своїми фармакодинамічними властивостями вони впливають на різні ланцюги патологічного процесу.

Так, препарати глюкокортикоїдів мають насамперед імунодепресивну і протизапальну дію, протигістамінні ЛЗ гальмують вивільнення медіаторів алергічних реакцій, адреноміметики впливають на взаємозв'язок імунних реакцій і неврогуморальних ефектів автономної нервової системи тощо.

Наприклад, у випадках анафілактичного шоку застосовують такі основні ЛЗ:

Адреналіну гідрохлорид (0,1 % р-н)

Норадреналіну гідротартрат (0,2 % р-н)

Дипразин (2,5 % р-н)

Димедрол (1 % р-н)

Супрастин (2 % р-н)

Преднізолон (30 мг)

Дексаметазон (4 мг)

Гідрокортизон (0,05 мг)

Ефедрину гідрохлорид (5 % р-н)

Еуфілін (2,4 % р-н)

Мезатон (1 % р-н)

Строфантин (0,05 % р-н)

Корглікон (0,06 % р-и)

Кофеїнбензоат натрію (10

Кордіамін (1—2 мл)

Глюкоза (40 % р-н)

Пеніциліназа (1 000 000 ОД)

Одним із шляхів метаболізму кислоти арахідонової є ліпооксигеназний, внаслідок чого утворюються лейкотрієни. Лейкотрієни С₄, Д₄, Е₄ є основними біологічними компонентами повільно реагуючої субстанції анафілаксії (ПРСА). Таку назву вони отримали тому, що викликали спазм ізольованих гладких м'язів повільніше, ніж гістамін, і цьому спазму не запобігають антигістамінні препарати. *Лейкотрієни викликають:*

1. Підвищення тонуусу гладких м'язів стінки бронхів, травного каналу.

2. Ексудацію плазми крові.

3. Скорочення паренхіми легенів.

Фактор хемотаксичний еозинофільний анафілаксії (ФХЕА) викликає хемотаксис головним чином еозинофільних, а також нейтрофільних гранулоцитів, а також підвищує експресію на еозинофільних рецепторах для комплекменту.

Сенсибілізація — це імунологічно опосередковане підвищення чутливості організму до антигенів (алергенів) екзогенного чи ендогенного походження. Алергія — це не тільки підвищення чутливості до антигену, а й реалізація підвищеної чутливості у вигляді алергічної реакції. Перший етап — підготовка, підвищення чутливості організму до антигену — сенсибілізація, другий — реалізація цього стану у вигляді алергічної реакції. Дуже часто сенсибілізована людина є практично здоровою до того часу, поки в організм повторно не потрапить алерген.

11.1.1. Гістамін, протигістамінні засоби.

11.1.1.1. Гістамін.

Гістамін — 4-(2-аміноетил)-імідазол — це тканинний амін з виразною біологічною активністю. Йому належить провідна роль у генезі алергічних та анафілактичних реакцій.

Гістамін поширений у тканинах рослин і тварин, міститься в отруті бджіл, ос. Синтезується у ссавців у процесі декарбоксилювання амінокислоти гістидину, а також мікроорганізмами травного каналу з гістидину продуктів травлення.

В організмі людини гістамін синтезується і накопичується насамперед у тканинних базофільних гранулоцитах (заст. — тучні клітини) і базофільних гранулоцитах крові, а також у тромбоцитах, еозинофільних гранулоцитах, лімфоцитах і різних біологічних рідинах. У цих клітинах міститься також гістидиндекарбоксилаза. За звичайних умов гістамін депонується в цих клітинах у метаболічно неактивній зв'язаній формі. Особливо велика кількість його концентрується в зоні ІV шлуночка головного мозку, а також у тканинних базофільних гранулоцитах гіпофіза, гіпоталамуса, слизовій оболонці дихальних шляхів і шлунка, в легеневій тканині. Тканини, в яких немає тканинних базофільних гранулоцитів (епідерміс людини, слизова оболонка травного каналу), також містять значну кількість гістаміну. Найменший рівень його визначається у товстій кишці.

При патологічних процесах, а також після надходження в організм деяких хімічних речовин (**морфін, поліглюкін** та ін.) вивільнений гістамін циркулює в крові, проникає у тканини і збуджує Н₁, Н₂ і Н₃-рецептори (Н-гістаміночутливі), що призводить до розвитку відповідних реакцій. Подібні ефекти виникають також при екзогенному надходженні гістаміну.

Фармакокінетика. Гістамін в організмі людини дуже добре транспортується, проникає крізь гістогематичні бар'єри, незалежно від шляхів введення (найгірше при ентеральному введенні: більша частина його ацетилюється мікроорганізмами кишківника). У печінці гістамін метаболізується, утворюючи метилгістамін, а потім — метилімідазолотову кислоту.

Фармакодинаміка. Гістамін діє на три типи гістаміночутливих рецепторів — Н₁, Н₂ і Н₃.

В організмі людини, на відміну від експериментальних тварин, звуження під впливом гістаміну магістральних артерій та артеріол є незначним, а зниження артеріального тиску в легеневих судинах — суттєвим. У більших дозах або великих ендогенних концентраціях гістамін викликає тривалу артеріальну гіпотензію, що може призводити до анафілактичного шоку і смерті.

Протигістамінні ЛЗ запобігають ефектам гістаміну та їх наслідкам. Дія гістаміну може супроводжуватись пульсуючим болем голови (подразнення чутливих нервових закінчень, які оточують судини головного мозку). Він розширює капіляри та вени, що зумовлено безпосереднім місцелорелаксуючим впливом гістаміну на їхню стінку. При його введенні спостерігається почервоніння шкіри лица, відчуття жару в ділянці шиї та лица.

При місцевому введенні гістаміну людині спостерігаються такі явища:

1. Виникнення на місці введення через 1 хв червоної плями гіперемії, яка поступово набуває блакитного відтінку — місцеве розширення капілярів і венул.

2. На місці гіперемії поступово утворюється вогнище запалення з нечіткими межами, які на 1 — 5 см ширші, ніж ділянка гіперемії. Запальна реакція спостерігається протягом 10 хв.

3. Після запалення виникає місцевий набряк (пухир), який набуває максимального розміру протягом 1—5 хв (внаслідок ексудації рідини з капілярів).

При патологічних станах (опіки, променеве ураження, обмороження, анафілактичний шок, місцева інфекція, імунні реакції негайного типу) відбувається вивільнення гістаміну у надмірній кількості з депо, і надходження його у кров викликає свербіння, виникнення кропив'янки, місцевого набряку, гіперемії, генералізованих системних реакцій. Деякі ЛЗ можуть стимулювати ефекти гістаміну (**декстран, полівінілпіролідон, тубокурарину хлорид, морфін, фенамін, апресин, тетрациклін** та ін.). У клінічній практиці гістамін використовують як діагностичний засіб: для дослідження секреторної функції шлунка у випадках ахлоргідрії, діагностики лепри — внутрішньошкірна проба, феохромоцитомі — провокування артеріальної гіпертензії. Для лікування гістамін не використовують.

11.1.1.2. Протигістамінні лікарські засоби.

Протигістамінні лікарські засоби повністю або частково блокують біологічну дію гістаміну. Їх застосовують переважно для лікування при алергічних захворюваннях, реакціях.

Протигістамінні лікарські засоби, які блокують H_1 -рецептори (конкурентні антагоністи гістаміну) усувають або зменшують такі ефекти гістаміну: спазм бронхів, кишок, підвищення тону м'язів міометрія, зниження артеріального тиску (частково); збільшення проникності стінки капілярів з розвитком набряку; гіперемію, свербіння після внутрішньошкірного введення гістаміну або вивільнення у шкірі ендогенного гістаміну. Ці засоби не впливають на стимуляцію гістаміном секреції залоз шлунка.

Більшість антагоністів H_1 -рецепторів мають спільну хімічну структуру, яка відрізняє одну групу від іншої характером і будовою фрагмента X: так, у **димедролу** це місце займає кисень, у **супрастині** — азот, у **дипразині** — азот як частина фенотіазинового ядра тощо.

Класифікація. Сучасні блокатори H_1 -рецепторів поділяють за хімічною структурою або за клінічною ефективністю.

За хімічною структурою їх переважно розділяють на похідні:

- 1) етаноламіну — димедрол (дифенгідраміну гідрохлорид, бенадрил), тавегіл (клемастин);
- 2) етилендіаміну — супрастин (хлоропірамін);
- 3) фенотіазину — дипразин (прометазину гідрохлорид, піпольфен);
- 4) хінуклідину — фенкарол (квіфенадин);
- 5) тетрагідрокардоліну — діазолін (мебгідроліну нападисилат, омерил);
- 6) піперидину — терфенадин (селдан), лоратидин (кларитин).

У клінічній практиці використовують таку класифікацію блокаторів-рецепторів:

- 1) з виразним седативним ефектом (**димедрол, дипразин, супрастин**);
- 2) з меншим седативним ефектом (**діазолін, терфенадин**);
- 3) з дуже слабким седативним ефектом (**фенкарол, тавегіл, лоратидин**).

Фармакокінетика. Блокатори H_1 -рецепторів активно абсорбуються, проникають крізь плацентарний бар'єр, викликаючи різні форми ембріо- і фетотоксичного впливу, у зв'язку з чим у триместрі вагітності їх не призначають.

Щоб запобігти негативному впливу на новонароджених, блокатори H_1 -рецепторів не слід призначати вагітним за кілька днів до і під час пологів. Ці засоби екскретуються з материнським молоком у жінок-годувальниць в кількостях, які можуть бути небезпечними для немовлят. Метаболізм переважно відбувається у гепатоцитах шляхом гідроксилювання і кон'югації до кислоти глюкуронової. **Димедрол** і **супрастин** є індукторами мікросомних ферментів, тому прискорюють біотрансформацію як свою, так і інших ЛЗ. Екскретуються головним чином з сечею у вигляді неактивних метаболітів.

Приймання блокаторів H_1 -рецепторів усередину викликає ефект через 15-30 хв, досягаючи максимуму через 1-2 год (за винятком тавегілу — від 8 до 12 год).

Фармакодинаміка. Для більшості блокаторів H_1 -рецепторів властиві як специфічні ефекти, так і загальний вплив на деякі органи і системи: пригнічують ЦНС (у великих дозах може виникати інсомнія, відчуття неспокою, тремор, активізацію латентного перебігу епілепсії), запобігають порушенням з боку присінкового апарату, мають протипаркінсонічну дію, місцевоанестезуючий атропіноподібний осадреноблокуючий ефект, протиаритмічну хінідиноподібну дію.

Показання: алергічні стани (поліноз, кропив'янка, сезонна гарячка, лікарська алергія), atopічний і

контактний дерматит, екзема, укуси бджіл та ос, сироваткова хвороба. **Димедрол, дипразин** також застосовують як снодійні або місцевоанестезуючі засоби. Вплив багатьох засобів цієї групи на ЦНС можна іноді використовувати для лікування хворих на паркінсонізм, у випадках вестибулярних розладів функції присінкового апарату, блювання, під час вагітності, для профілактики морської, повітряної хвороби, захитування.

Протипоказання: індивідуальна підвищена чутливість, професійна діяльність, яка потребує швидкої психічної або рухової реакції, обережно — органічні ураження печінки, серцево-судинної системи, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (особливо **діазолін**), гіпотензивні стани (**дипразин**).

Блокатори H₁-рецепторів недоцільно призначати як монотерапевтичні засоби хворим на бронхіальну астму або під час гострих респіраторних вірусних інфекцій, оскільки їх м-антихолінергічна (атропіноподібна) дія призводить до згущення секрету бронхіальних залоз, формування в'язкої пробки у дихальних шляхах. Найкращий ефект при цьому досягають поєднанням протигістамінних засобів з бронхо-розширювальними.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. **Димедрол, дипразин, супрастин, тавегіл** потенціюють дію снодійних, невролептиків, наркотичних анальгетиків та інших ЛЗ, які пригнічують ЦНС. Димедрол, дипразин і тавегіл (останній значно менше) посилюють ефекти холіноблокаторів і зменшують моторику травного каналу, істотно знижують абсорбцію ЛЗ, які одночасно призначають хворому (наприклад, непрямих антикоагулянтів, парацетамолу). Взаємодіючи з алкоголем, підвищують його токсичність. При цьому пригнічується їх вплив на ЦНС.

Ці препарати ефективні у 60-70 % осіб, які страждають на морську хворобу. Їх призначають за 30 хв до початку мандрівки. Протигістамінні засоби групи піперазину діють триваліше, ніж інші препарати.

Одноразовий прийом викликає полегшення стану протягом 6-12 год.

Побічна дія. Препарати, які мають подразні властивості (**дипразин, фенкарол, діазолін**) спричиняють нудоту, біль у надчеревній ділянці, диспепсію. Тому їх треба призначати після їди. Підшкірне або внутрішньом'язове введення діазоліну небезпечне у зв'язку з можливістю виникнення інфільтратів. Після перорального прийому деяких засобів (**димедрол, супрастин, дипразин, іноді тавегіл**) спостерігається сухість слизової оболонки ротової порожнини (атропіноподібна дія). Майже всі блокатори H₁-рецепторів, крім супрастину, тавегілу, фенкалору, пригнічують ЦНС у дорослих. Тому особливої обережності слід дотримуватись у випадках амбулаторного призначення їх особам, професійна діяльність яких потребує підвищеної уваги і швидкої реакції. У дітей молодшого віку, навпаки, може виникати збудження, інсомнія, тремор. У випадках тривалого застосування цих засобів (понад 7-10 діб) можуть розвиватися алергічні реакції. Запобігання або зменшення багатьох побічних ефектів можна досягти зниженням дози чи відміною препарату, інколи ці явища проходять самостійно.

H₂-антагоністи є слабкими лугами у вигляді водорозчинних гідрохлоридів. Відрізняються від H₁-антагоністів меншою ліпофільністю. Лікарські засоби з групи H₂-антагоністів виявили себе найбільш ефективними і безпечними як препарати, що знижують шлункову секрецію. До їх першої генерації належить **циметидин** (майже не застосовується у зв'язку з високим ризиком розвитку побічної дії), другої і третьої генерації — **ранітидин, фамотидин** та ін.

Кромолін-натрій, кетотифен (задитен) недокроміл-натрій (тайлед) та інші належать до групи протигістамінних засобів, які пригнічують вивільнення гістаміну.

Оскільки переважне фармакотерапевтичне значення їх полягає в лікуванні хворих з дихальними алергозами, зокрема бронхіальною астмою.

11.2. Імуномодуючі лікарські засоби.

11.2.1. Імуностимулюючі засоби.

Імуностимулюючі засоби підвищують (нормалізують) імунні реакції. Їх застосовують у комплексній фармакотерапії при імунодефіцитних станах, хронічних інфекціях, злоякісних пухлинах.

Класифікація. До імуностимуляторів належать препарати різних фармакологічних груп, біогенні речовини, неоднорідні за хімічною будовою. В загальному вигляді їх можна класифікувати таким чином:

1. Полісахариди:

- а) ліпополісахариди грамнегативних бактерій (**продигіозан, пірогенал**);
- б) дріжджові полісахариди (**зимозан**).

2. Препарати нуклеїнових кислот і синтетичні полінуклеотиди (**натрію нуклеїнат**).

3. Похідні піримідину і пурину (**метилурацил, пентоксил**).

4. Похідні імідазолу (**декарис — левамізол, дибазол**).

5. Інтерферони.

6. Вакцини (BCG).

7. Гормональні препарати тимуса (**тимозин, Т-активін, тималін**).

8. Вітаміни.

Продигіозан — ліпополісахаридний комплекс бактеріального походження (виділяють з культури *B. prodigiosum*). Підвищує резистентність організму до інфекцій, ефективність протимікробних засобів, зокрема антибіотиків, стимулює систему Т-лімфоцитів, фагоцитарну активність лейкоцитів, функцію кори надниркових залоз, регенеративні процеси (у вогнищі запалення).

Показання: дизентерія, сальмонельоз, гепатит В, герпетична інфекція, хронічний тонзиліт, неспецифічний виразковий коліт, повторна бешиха, септичні стани, поєднання з імунодепресантами, променева терапія. Вводять внутрішньом'язово для дорослих 0,6 мкг/кг з інтервалом 3-4 доби, починаючи з пробної дози 10-15 мкг.

Курс лікування (тільки в стаціонарі) 4-5 ін'єкцій. При захворюваннях органів дихання можна призначати у вигляді інгаляцій.

Побічна дія: температурна реакція через 2-3 год після введення, яка триває 3-4 год.

Протипоказання: захворювання ЦНС, ішемічна хвороба серця.

Пірогенал — ліпополісахарид, який утворюється у процесі життєдіяльності мікроорганізмів *Pseudomonas aeruginosa* та ін. Викликає пірогенну реакцію.

Фармакодинаміка аналогічна протидігану. Крім підвищення температури після його введення визначається лейкопенія, яку змінює лейкоцитоз, підвищення проникності тканин, у тому числі гематоенцефалічного бар'єра, пригнічення розвитку рубцевої тканини, поліпшення відновних процесів у нервовій тканині тощо. Сприяє проникненню хіміотерапевтичних ЛЗ у вогнище ураження.

Показання — близькі до протидігану; крім того, бронхіальна астма, псоріаз, хронічна дифузна стрептодермія зі склеротичними процесами у бронхах, епідидиміт, простатит тощо.

Побічна дія. При передозуванні підвищується температура тіла до 38,5-39 °С і вище, виникає біль голови, біль у попереку, блювання. Це може продовжуватись 6-8 год. У таких випадках слід зменшувати дозу.

Протипоказання: захворювання, які супроводжуються гарячкою, при вагітності, обережно — у випадках гіпертензивної хвороби і цукрового діабету.

Натрію нуклеїнат серед засобів білкової структури для імуностимулюючого ефекту призначають найчастіше. Крім стимуляції лейкопоезу і підвищення кількості лейкоцитів у периферичній крові препарат активізує природні чинники імунного захисту організму (фагоцитарну активність макрофагів, міграцію лімфоцитів тощо).

З похідних піримідину і пурину широко застосовують як імуностимулятори **метилурацил** і **пентоксил**. **Метилурацилу** властива значна анаболічна і антикатаболічна дія. Він прискорює процеси тканинної регенерації (загоювання ран), підвищує рівень гуморального і клітинного імунітету. Хворі препарат переносять добре.

Близькі до метилурацилу властивості має **пентоксил**, який широко призначають у клінічній практиці для стимулювання лейкопоезу, репаративних процесів, фагоцитозу. Впливає протизапально, стимулює вегетацію клітин, фагоцитарну активність, продукцію антитіл.

Показання: поєднання з антибіотиками, які пригнічують лейкопоез (наприклад левоміцетин), тривалий перебіг інфекційного процесу, неспецифічний виразковий коліт. Приймають усередину після їди.

Побічна дія: подразнення слизових оболонок травного каналу, яке супроводжується диспепсичними явищами. Хворі пентоксил переносять гірше, ніж метилурацил.

Левамізол (декарис) спочатку був відомий як протиглистяний засіб. За своїм впливом на імунні процеси він наближається до гормону тимуса тимопоєтину, імуностимулююча дія якого виявляється насамперед у регуляції процесу диференціації субкласів Т-лімфоцитів. Декарис не змінює продукції антитіл.

Показання: імунодефіцитні стани, деякі хронічні інфекційні захворювання, ревматоїдний артрит, пухлини. Вводять усередину в поєднанні зі специфічними засобами.

Побічна дія. При одноразовому прийманні побічних ефектів практично не має. При повторному введенні, особливо у великих дозах, виникають алергічні реакції — висип, гарячка, стоматит, пригнічення кровотворення (нейтропенія, агранулоцитоз), неврологічні порушення — збудження, порушення сну, головний біль, запаморочення; диспепсичні явища (нудота, блювання, пронос). Через гематологічні ускладнення під час лікування препаратом обов'язково потрібно досліджувати периферичну кров.

Інтерферон відомий як переважно противірусний засіб. Крім того, він сприятливо впливає на перебіг імунних процесів. У поєднанні з іншими лікарськими засобами його призначають при деяких інфекційних захворюваннях (наприклад, гепатит), а також пухлинах (особливо мієлома, лімфома із В-лімфоцитів).

Інтерферон майже не має побічної дії, не має протипоказань, його можна призначати дітям будь-якого віку.

Вакцина BCG (BCG — від бацила Кальметта — Геропа) містить непатогенні мікобактерії туберкульозу великої рогатої худоби (продукує туберкулін). Використовується для вакцинації проти туберкульозу. Призначають у комплексній терапії при деяких злоякісних пухлинах. Вакцина BCG стимулює макрофаги і певною мірою Т-лімфоцити. Позитивний ефект відмічають у випадках гострої мієлоїдної лейкемії, при деяких варіантах лімфоми (за винятком лімфоми Ходжкіна), раку кишок, грудної залози.

Тималін, Тактивін та ін. — препарати тимуса великої рогатої худоби. За хімічною структурою належать до поліпептидів. Застосовують при імунодефіцитних станах (наприклад після променевої та хіміотерапії у онкологічних хворих, при хронічних гнійних та запальних процесах тощо). Тималін стимулює імунологічну реактивність організму, регулює кількість Т- і В-лімфоцитів, стимулює реакцію клітинного імунітету, фагоцитоз, активізує процеси регенерації.

Показання: захворювання, які супроводжуються зниженням клітинного імунітету, у тому числі хронічні гнійні процеси і запальні захворювання, опікова хвороба, трофічні виразки, пригнічення імунітету і гемопоєзу після променевої або хіміотерапії у онкологічних хворих.

11.2.2. Імуносупресивні засоби.

Імуносупресивні лікарські засоби (імунодепресанти) — це препарати різних фармакологічних і хімічних груп, які пригнічують імунологічні реакції організму. Призначають для лікування при аутоімунних захворюваннях, пухлинах, для запобігання відторгненню трансплантантів. Серед сучасних методів пригнічення імунітету (призначення специфічних антигенів та антитіл, антилімфоцитарної та антитимоцитарної сироваток, рентгенівське опромінювання, видалення лімфоїдної тканини) перевагу надають призначенню

імунодепресантів як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з іншими ЛЗ.

Цитостатичний ефект. Високі дози Нетривале лікування Ефект настає через кілька діб Незначний протизапальний ефект Пригнічення синтезу ДНК

Класифікація імуносупресивних лікарських засобів.

1. Антиметаболіти:

1) антагоністи пурину (**меркаптопурин, азатіоприн**);

2) антагоністи кислоти фолієвої (**метотрексат**).

2. Алкілюючі сполуки (**циклофосфан, хлорбутин**).

3. Протипухлинні антибіотики (**актиноміцин D, циклоспорин**).

4. Алкалоїди (**вінкристин, вінбластин**).

5. Глюкокортикоїди (**преднізолон, тріамцінолон, дексаметазон**).

6. Антилімфоцитарна сироватка (**глобулін**).

7. Різні лікарські засоби, що мають імуносупресивний ефект: пеніциламін НПЗЛЗ — бутадіон, індометацин, похідні фенотіазину, препарати золота, гепарин, кислота амінокапронова, ферментні препарати (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, L-аспарагіназа).

Точки впливу різних імуносупресивних ЛЗ у ланцюгу імунної відповіді є такими.

На імунну відповідь I фази (транспорт антигену і захоплення його макрофагами) впливають **глюкокортикоїди і бутадіон**, які знижують активність моноцитів і гранулоцитів, пригнічують фагоцитоз. Попереднє лікування цитостатичними засобами, крім того, призводить до зменшення кількості макрофагів. У II—III фазах антиген поглинається імунними клітинами, а лімфоцити, які перебувають у стані спокою, активуються і перетворюються на імунобласти.

Пригнічення імунної реакції досягається за допомогою глюкокортикоїдів, введенням **антилімфоцитарного глобуліну (АЛГ)** та іншими методами. У IV фазі імунної відповіді цитостатичні засоби та опромінювання блокують проліферацію ефекторних клітин (плазматичних і лімфоцитів), відповідальних за імунітет негайного та уповільненого типів. Цій фазі властива наявність циркулюючих антитіл і цитостатичних лімфоцитів. Пригнічення цитостатичних лімфоцитів можна досягати за допомогою АЛГ, глюкокортикоїдів і меншою мірою — цитостатиків. IgM деполімеризується під впливом **пеніциліну**.

У V фазі відбувається реакція антиген — антитіло. На неї можна впливати бутадіоном, можливо, глюкокортикоїдами, також АЛГ.

Симптоматика власне імунних реакцій у VI фазі імунної відповіді, зменшується під впливом глюкокортикоїдів і бутадіону. У випадках тривалого лікування цитостатичними засобами можна досягти протизапального ефекту.

Цитостатичні лікарські засоби. Різниця у клініко-фармакологічних принципах призначення цитостатичних засобів для досягнення цитостатичного чи імуносупресивного ефектів така.

Імуносупресивний ефект. Низькі дози. Тривале лікування. Ефект настає через тижні або місяці. Значний протизапальний ефект. Пригнічення синтезу РНК.

Як імунодепресанти найширше застосовують у клінічній практиці антиметаболіти, алкілюючі сполуки, препарати деяких антибіотиків і ферментів.

Антиметаболіти. Механізм імуносупресивної дії антагоністів пурину (**меркаптопурину й азатіоприну**) полягає в імуносупресивному впливі на IV — проліферативну фазу імунної відповіді, імуносупресивній дії після надходження антигену, підвищенні толерантності при повторному введенні антигену, гальмуванні гуморальної імунної відповіді (пригнічення продукування переважно IgG), пригніченні клітинних імунних реакцій і неспецифічних реакцій запалення, можлива протизапальна дія.

Звичайна початкова добова доза меркаптопурину — 2 мг/кг, у разі тривалого лікування — 0,5—1 мг/кг. Його ефект підвищується призначенням дозою 4 мг/кг на добу. Імунодепресивний ефект обох засобів розвивається через 20 — 60 діб після початку лікування.

Метотрексат, антагоніст кислоти фолієвої, пригнічує активність дигідрофолатредуктази (PH₂-редуктаза), утворення кислоти тетрагідрофолієвої, яка потрібна для ресинтезу тимінметилових груп і кислоти дезоксиуридилової в межах синтезу тимідилату. При цьому порушується подвоєння ДНК. Призначають перорально від 2,5 до 5 мг на добу; загальна доза на тиждень — від 10 до 20 мг. Імуносупресивний ефект розвивається після введення 10-20 мг на 10-40-й день після початку лікування.

Як імунодепресанти в групі алкілюючих сполук клінічне значення мають **циклофосфан і хлорбутин**. Механізм їхньої імуносупресивної дії полягає в гальмуванні проліферативної й непроліферативної фаз імунної відповіді, пригніченні імунітету до і після взаємодії з антигеном, стимуляції деяких імунних реакцій (якщо препарати призначають до введення антигену), підвищенні толерантності, пригніченні гуморальної відповіді й неспецифічних запальних реакцій за незначного впливу на клітинну імунну відповідь.

Циклофосфан призначають початковою дозою 200-400 мг, у випадках тривалого призначення — 75-100 мг на добу. Імуносупресивний ефект розвивається на 10-ту добу від початку лікування. **Хлорбутин** призначають по 0,2 мг/кг на добу, у разі тривалого лікування дозу зменшують; імуносупресивний ефект настає на 10—14-ту добу після початку лікування.

Протипухлинні антибіотики. Найважливішим представником цієї групи імунодепресантів є **актиноміцин D** — гальмує поділ клітин, а також синтез РНК. Препарату властива значна побічна дія, і тому його не призначають для тривалого лікування. Проте препарат досить ефективний для запобігання відторгненню нирок або інших органів після трансплантації. Вводять парентерально, добова доза 0,01-0,02 мг/кг.

Циклоспорин не належить до групи антибіотиків, він є продуктом обміну грибів групи *Trichoderma polysporum*. Циклоспорин має значний імуносупресивний ефект, пригнічуючи переважно проліферацію Т-лімфоцитів, які беруть участь у відторгненні трансплантата. Призначають при трансплантації органів і тканин.

Алкалоїди. У клінічній практиці використовують препарати **алкалоїдів барвінка рожевого** (*Vinca rosea*), які блокують мітоз у метафазі, пригнічують реакції синтезу білків і залежних від ДНК РНК-полімераз. Найбільш відомими з цих засобів є **вінкристин** і **вінбластин**. Перший впливає переважно на лімфоцити і має менш виразну мієлодепресивну дію. Призначають 2 мг внутрішньовенно раз на тиждень.

11.2.2.1. Показання до імуносупресивної терапії.

Глюкокортикоїди. На відміну від цитостатичного, імунодепресивний ефект глюкокортикоїдів полягає в тому, що вони не пригнічують мітоз клітин. Глюкокортикоїди мають *пригнічувальний вплив на різні ланки імуногенезу*: міграцію стовбурових клітин з кісткового мозку, міграцію В-лімфоцитів, їх взаємодію з Т-лімфоцитами тощо.

Найчастіше у клінічній практиці призначають **преднізолон, тріамцінолон, дексаметазон**. Усі ці засоби викликають однаковий ефект як відносно ефективності, так і побічної дії.

Відносно лікування глюкокортикоїдами імуносупресивна фармакотерапія має деякі особливості. Так, за неадекватного дозування можуть раптово виникати небезпечні побічні ефекти й ускладнення. Тому призначення цього виду імуносупресивної терапії має чіткі *показання*: підтверджений діагноз аутоімунного захворювання, його прогресуючий перебіг, несприятливий прогноз, інші лікувальні заходи вичерпано, відсутність резистентності й протипоказань до призначення глюкокортикоїдів, похилий вік хворих тощо.

Антилімфоцитарна сироватка (глобулін). У сучасній практиці використовують переважно не сироватку, а її збагачену активну фракцію — антилімфоцитарний глобулін з активним імуносупресивним ефектом, що пов'язаний з інтенсивним руйнуванням лімфоцитів і розвитком лімфоцитопенії. Тривале призначення призводить до атрофії лімфоїдних органів.

11.2.2.2. Протипоказання до імуносупресивної терапії.

Особливої обережності слід дотримуватись у таких випадках: наявність інфекції, майбутні операційні втручання (у тому числі трансплантація нирок), недостатня функція кісткового мозку, зниження функції нирок, вагітність або бажання мати дитину, порушення функції печінки, органічні порушення з боку імунної системи. Слід підходити зважено до призначення імунодепресантів дітям та підліткам.

Протиалергічні лікарські засоби.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Кромолін-натрій Cromolin-natrium Капсули по 0,02 г. Для інгаляцій по 1 капе, за допомогою спеціального інгалятора

Димедрол Dimedrolum Порошок, таблетки по 0,03 — 0,05 г (0,01 — 0,02 г для дітей); супозиторії по 0,005, 0,01, 0,015 і 0,02 г; в ампулах по 1 мл 1 % розчину; очні краплі — 0,2 і 0,5 % розчин. Усередину 0,03 — 0,05 г 1—3 рази на день; внутрішньом'язово, внутрішньовенно по 1—5 мл 1 % розчину

Дипразин Diprazinum Таблетки по 0,025 г, вкриті оболонкою; в ампулах по 2 мл 2,5 % розчину. Усередину по 0,025 г 2—3 рази на день після їди; внутрішньом'язово, внутрішньовенно по 2 — 10 мл 2,5 % розчину

Діазолін Diazolinum Порошок, драже по 0,05 — 0,1 г. Усередину по 0,05 — 0,2 г 1—2 рази на день після їди, дітям — по 0,02 — 0,05 г 1—3 рази на день

Супрастин Suprastinum Таблетки по 0,025 г, в ампулах по 1 мл 2 % розчину. Усередину по 0,025 г 2—3 рази під час їди; внутрішньом'язово, внутрішньовенно по 1—2 мл 2 % розчину

Левамизол Levamisolum Таблетки по 0,05 і 0,15 г. Усередину по 0,1 — 0,15 г на добу

Тималін Thymalinum У флаконах по 0,01 г. Внутрішньом'язово (глибоко) по 5 — 30 мг щодня, попередньо розчинити в 1 — 2 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (курс 30 — 100 мг). Дітям: до року — 1 мг; 1—3 років — 1—2 мг; 4—6 років — 2-3 мг і 7—14 років — 3—5 мг (протягом 3—10 днів). Профілактично: дорослим 5—10 мг; дітям — 1 мг протягом 5 днів

Т-активін T-activinum У флаконах по 1 мл 0,01 % розчину. Підшкірно по 1 мл перед сном раз на добу протягом 5 — 14 днів.

Близько 50 % захворювань у людини викликають збудники, серед яких значне місце посідають мікроорганізми. Для профілактики цих захворювань і лікування хворих використовують **протимікробні засоби**.

Деякі захворювання викликають найпростіші, які паразитують в організмі людини чи на поверхні її тіла. Засоби, що діють на цих збудників, називають протипаразитарними.

Протимікробні та протипаразитарні засоби є засобами етіотропної терапії, тобто вони впливають на причину захворювання.

Протимікробні засоби поділяють на антисептичні, дезінфікуючі, хіміотерапевтичні.

Антисептичні і дезінфікуючі засоби здатні викликати загибель або припиняти ріст і розвиток мікроорганізмів середовища, що оточує хворого, а також тих, що перебувають на поверхні його тіла.

Хіміотерапевтичні засоби — це речовини, що вибірково діють тільки на певних збудників захворювань, що перебувають в організмі людини.

Антисептичні речовини застосовують для знезаражування шкіри, слизових оболонок, поверхні опіків, ран,

порожнин тіла людини тощо.

Дезінфікуючі речовини застосовують для впливу на мікроорганізми, що перебувають у навколишньому середовищі: в приміщеннях, на одязі, предметах догляду за хворими, виділеннях інфекційних хворих (гній, харкотиння, сеча, фекалії тощо).

Між антисептичними й хіміотерапевтичними засобами не завжди можна провести чітку межу. Спроби використання антисептичних засобів, зокрема хлорного вапна, сполук важких металів, йоду та інших належать до першої половини минулого сторіччя (О. П. Нелюбін, І. Земельвейс, М. І. Пирогов). Щодо успіху в цьому напрямі М. І. Пирогов сказав, що «недалеким той час, коли ретельне вивчення травматичних і госпітальних міазм дасть хірургії інший напрям». У науковій розробці проблеми антисептиків у хірургії велику роль відігравав англійський хірург Джозеф Лістер. Він запровадив у клінічну практику оброблення рук хірурга, операційного поля, інструментів і ран розчином фенолу. Але фенол виявився надто токсичним і легко абсорбувався через шкіру.

Перші успіхи антисептики започаткували широкі пошуки протимікробних засобів, які продовжуються і сьогодні.

Протимікробні засоби можуть чинити бактерицидну або бактеріостатичну дію. Активність протимікробної дії засобу залежить від багатьох чинників, насамперед від чутливості збудника до даної речовини і від його кількості, а також від концентрації протимікробного засобу. Найчастіше збільшення концентрації підвищує протимікробну активність. Виняток становить спирт етиловий: підвищення концентрації до 70 % збільшує протимікробну активність, а далі підвищення концентрації при наявності білків, навпаки, знижує активність, що пояснюється швидкою коагуляцією білків, утворенням захисної плівки, яка перешкоджає проникненню спирту в глибокі шари шкіри, де можуть перебувати мікроорганізми.

Протимікробна активність залежить від тривалості дії (експозиції). Збільшення її підвищує протимікробну активність, наприклад, **ртуті дихлорид (сулема)** діє в 40 разів активніше при експозиції 30 хв, ніж 2,5 хв. Під час гарячки також підвищується протимікробна дія. Ртуті дихлорид втричі, фенол у 7 разів активніші при підвищенні температури на 10° С. Наявність білків знижує активність протимікробних засобів, наприклад, 10 % розчин сироватки знижує активність фенолу на 10 %, ртуті дихлориду — на 90 %. Це пояснюється утворенням сполук протимікробних засобів з білками.

12.1. Антисептичні і дезінфікуючі засоби.

Антисептичні і дезінфікуючі засоби мають значну протимікробну активність. Вони повинні мати широкий спектр протимікробної дії, бути активними при наявності рідин організму та продуктів тканинного розпаду, швидко діяти в кислому та лужному середовищах, добре розчинятись і мати достатню поверхневу активність, бути хімічно стійкими; не повинні викликати корозії медичних інструментів, викликати місцеву подразнювальну дію, сенсibiliзацію, порушувати процес загоєння ран. Ці засоби не повинні також абсорбуватись у кров у значній кількості, у разі абсорбування — не викликати тяжких побічних реакцій. Обов'язкова умова — бути нешкідливими для макроорганізму.

Активність дії визначають за феноловим коефіцієнтом — співвідношенням *концентрації фенолу*, що викликає бактерицидну дію, до концентрації розчину іншої речовини, в якій вона викликає такий самий ефект.

Для оцінки антисептичної речовини має значення також загальна токсичність для живого організму. Для медичної практики більшу цінність мають речовини з найменшою токсичністю.

Класифікація. *Антисептичні та дезінфікуючі речовини поділяють за хімічною будовою:*

1. Неорганічні сполуки: галогени і галогеномісткі сполуки, окисники, кислоти, луги, сполуки важких металів.

2. Органічні сполуки:

- а) ароматичного ряду: **група фенолу, дьоготь березовий, похідні нітрофурану, оксихіноліну, барвники**;
- б) аліфатичного ряду: **альдегіди, спирти, детергенти (поверхневоактивні речовини)**;
- в) антибіотики для зовнішнього застосування (**мікроцид, новоіманін, граміцидин, фузафунгін, геліоміцин**) фітонциди, ефірні олії.

12.1.1. Неорганічні сполуки.

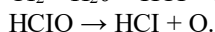
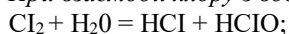
12.1.1.1. Галогени і галогеномісткі сполуки.

12.1.1.1.1. Препарати хлору.

Хлор і його сполуки мають активну протимікробну дію широкого спектра. Хлор у концентрації 0,02 мг/л викликає загибель різних мікробів. У середовищі, що містить органічні речовини, бактерицидна дія хлору знижується, оскільки він частково зв'язується органічними речовинами і активна його концентрація зменшується.

Механізм бактерицидної дії хлору пов'язаний з його взаємодією з білками цитоплазми мікроорганізмів. У молекул білка хлор заміщує атом водню, зв'язаний з азотом. Внаслідок цього не можуть утворюватись водневі зв'язки між атомами азоту і карбоксильним вуглецем. У результаті порушується утворення вторинної структури білка. У водневих розчинах препарати хлориду можуть утворювати кислоту хлороводневу, яка розпадається на активний хлор і кисень. Тому деякі препарати хлору поєднують властивості галогенів і окисників.

При взаємодії хлору з водою вивільняється атомарний кисень, який діє як окисник:



Таким чином, протимікробна дія хлору спричиняється хлоруванням і окисненням органічних речовин. Сполуки, що містять вільний хлор, мають дезодоруючу властивість.

Протимікробна дія сполук хлору знижується за наявності органічних речовин і лугів. У кислому середовищі і при підвищенні температури протимікробна дія підвищується.

Газоподібний хлор використовують для хлорування води.

Хлорне вапно — це суміш **кальцію гіпохлориту** ($\text{Ca}(\text{ClO})_2$) (*Calcii hypochloritum*), **кальцію хлориду** (CaCl_2) (*Calcii chloridum*) і **кальцію гідроксиду** ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) (*Calcii hydroxydum*). Хлорне вапно було одним з перших антисептиків. Сьогодні його як антисептик не застосовують, оскільки воно подразнює шкіру і слизові оболонки, знебарвлює тканини. Гіпохлорити діють швидко, активно, але короточасно.

Хлорамін Б містить 25-29 % активного хлору. На відміну від хлорного вапна, віддає хлор повільно. Протимікробна дія його слабша, але триваліша, мало подразнює тканини. Хлорамін має також протимікозну і дезодоруючу активність. Його призначають у розчинах для лікування при інфікованих ранах, для дезінфекції рук, металевих інструментів, зовнішньої дезінфекції.

Хлоргексидину біглюконат має поверхневоактивну речовину, є одним з найактивніших місцевих антисептичних засобів. Для оброблення операційного поля слід розвести 20 % розчин хлоргексидину біглюконату (форма випуску : 20 % водний розчин у склянках по 500 мл), 70 % спиртом етиловим (1 : 40).

Такий розчин можна використовувати для швидкої стерилізації інструментів. Для дезінфекції ран, опіків використовують 0,05 % розчин; для промивання сечового міхура — 0,02%; для дезінфекції рук — 0,5% спиртовий розчин; для дезінфекції приміщень — 0,1 % водний розчин.

12.1.1.1.2. Препарати йоду.

Препарати йоду, які містять вільніші (елементарний) йод, і частково органічні сполуки йоду використовують як активні антисептичні засоби. Перші — йодиди застосовують для резорбтивної дії. **Радіоактивний йод** використовують для діагностики і лікування при захворюваннях щитоподібної залози. Рентгеноконтрастні речовини використовують для діагностики захворювань печінки, нирок, бронхів, матки, судин.

Спектр протимікробної дії препаратів йоду широкий, феноловий коефіцієнт становить 180-230. Механізм протимікробної дії полягає в денатурації білка внаслідок взаємодії йоду з N-групами білкових молекул. Йод має також фунгіцидну дію. Пререзорбтивна дія подразнювальна. Може використовуватись як відволікаючий засіб. Надмірна подразнювальна дія може в окремих випадках викликати ідіосинкразію. Місцева подразнювальна дія і значна токсичність йоду спричинилися до пошуків нових його сполук. Виявилось, що введення йоду в молекули полімерних сполук дає змогу зберегти широкий спектр його протимікробної, фунгіцидної, противірусної дії і нейтралізувати токсичність при введенні в організм вищих тварин і людини. Наприклад, **йодинол**, сполука йоду з полівініловим спиртом, однаково діє *in vivo* та *in vitro*.

Розчин йоду спиртовий — призначають зовнішньо як антисептичний, подразнювальний, відволікаючий засіб при запальних та інших захворюваннях шкіри і слизових оболонок. Як відволікаючий засіб застосовують також при міозиті, невралгії.

Розчин Люголя — містить йод, калію йодид, гліцерин. Призначають для змазування слизових оболонок ротової частини глотки.

Йодидцерин — препарат для зовнішнього застосування. До його складу входять: **йод, димексид, гліцерин**. Йодидцерин має широкий спектр протимікробної дії: активний відносно стафілококів, менінгококів, гонококів, пневмококів, ешеріхій, шигел, клебсіел, протей, неспороутворювальних анаеробів, вірусів герпесу і вітряної віспи, хламідій. Швидко проникає крізь мембрани. Йодидцерин можна наносити на шкіру, слизові оболонки ротової й носової порожнини, статевих органів, серозні оболонки (плевру, очеревину), вводити в рани, нориці. Механізм дії полягає в стабілізації катіону йоду в лікарській формі й активному транспорті у тканини.

Показання: гнійні рани, опіки, обмороження, гнійні процеси м'яких тканин, гангрена, мастит, парапроктит, гайморит, синусит, пародонтит, пульпіт, гінекологічні захворювання.

Побічна дія: алергічні реакції.

Протипоказання: індивідуальна непереносність йоду, вагітність.

Йодоформ практично не розчиняється у воді, погано розчиняється у спирті, добре — в ефірі та хлороформі. Призначають зовнішньо як антисептичний засіб у формі присипок, мазей для лікування у випадках інфікованих ран, виразок.

Йодинол містить йод, калію йодид, полівініловий спирт. Препарат призначають зовнішньо при хронічному тонзиліті, отиті, озені, хронічному періодонтиті, гнійних хірургічних захворюваннях, трофічних і варикозних виразках, термічних і хімічних опіках.

Йодонат — містить йод і калію йодид. Призначають як антисептик для знезаражування шкіри операційного поля, а також як замітник розчину йоду спиртового.

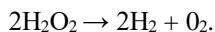
Йодопірон — містить йод, калію йодид і полівінілпіролідон. Призначають для оброблення рук хірурга, операційного поля, а також для лікування при гнійних ранах.

Йодовідон — містить йод і полівінілпіролідон. Діє бактерицидно на кишкову паличку, золотистий стафілокок, протей. Препарат призначають для лікування при опікових та інших ранах.

12.1.1.2. Окисники.

З речовин цієї групи як антисептичні засоби використовують **водню пероксид** і **калію перманганат**. Механізм їх протимікробної дії полягає в здатності вивільнювати під впливом каталази атомарний кисень і окиснювати субстрат мікробної клітини, що зумовлює загибель мікроорганізму.

Водню пероксид завдяки наявності каталази у тканинах швидко розкладається з утворенням молекулярного і незначної кількості атомарного кисню:



Кисень, що звільняється за цією реакцією, має слабку протимікробну дію. Застосування водню пероксиду для лікування при ранах ґрунтується головним чином на механічному очищенні рани від гною, елементів розпаду тканин за допомогою пухирців кисню. Водню пероксиді при місцевому застосуванні активізує згортання крові, у зв'язку з чим використовується для зупинки носових кровотеч при введенні в ніс на тампонах.

Розчин водню пероксиду розведений призначають як дезинфікуючий і дезодоруючий засіб для промивань і полоскань при стоматиті й ангіні, для спринцювань при гінекологічних захворюваннях, для оброблення гнійних ран.

Гідроперит — комплексна сполука водню пероксиду із сечовиною. Випускають у таблетках. Після розчинення застосовують як антисептик замість розчину водню пероксиду розведеного.

Калію перманганат у рідкому середовищі під впливом пероксидаз розпадається з виділенням атомарного кисню:



Калію перманганат є сильнішим окисником порівняно з водню пероксидом, має також активнішу протимікробну дію. Атомарний кисень викликає бактерицидний ефект, який за наявності білка значно знижується.

У низьких концентраціях калію перманганат діє як в'язучий засіб (мангану оксид утворює сполуки типу альбумінатів з білками тканини), у вищих концентраціях — як подразнювальний.

Калію перманганат як антисептичний засіб призначають у водневих розчинах для промивання ран, полоскання порожнини рота, для змазування виразкових і опікових поверхонь, для спринцювань і промивань у гінекологічній та урологічній практиці, для промивання шлунка при отруєннях морфіном та іншими алкалоїдами, а також ФОС.

12.1.1.3. Кислоти, луги.

12.1.1.4. Сполуки важких металів.

У хімічно чистому вигляді важкі метали є неактивними. Сполуки їх при резорбтивній та пререзорбтивній дії виявляють себе як загальноклітинні отрути. Пряма дія солей важких металів на тканини макро- і мікроорганізмів подібна. При взаємодії йонів металів з білком утворюється альбумінат і кислота.

Процес денатурації білків залежить від низки чинників, тому місцева дія може бути в'язучою, подразнювальною або припікаючою.

Пререзорбтивна дія залежить від щільності альбумінату. Щільний альбумінат перешкоджає глибокому проникненню йонів металів у тканини. Якщо альбумінат пухкий, йони металу проникають у клітину, викликаючи глибокі зміни. Чим менша щільність альбумінату, тим активніша бактерицидна дія.

Розміщені з лівого боку метали виявляють в'язучу і подразнювальну дію, з правого — перевалено припікаючу, посередині — залежно від концентрації, всі три види дії.

Місцева дія залежить від характеру кислоти, що вивільняється при утворенні альбумінату. Сильні кислоти ушкоджують тканини і перешкоджають виявленню в'язучої дії. В'язуча дія спостерігається при застосуванні солей елементів, що розташовані в ряду ліворуч, та слабких органічних кислот (наприклад, оцтової та ін.). Солі елементів у ряду праворуч та сильних кислот (хлороводневої, азотної) мають подразнювальну і припікаючу дію.

Концентрація розчину значною мірою впливає на характер дії. З підвищенням концентрації дія підсилюється. **Міді сульфат** у концентрації 1 : 1000 має в'язучу дію, 1 : 100 — подразнювальну, кристали — припікаючу дію.

Вплив сполук металів більше виявляється на слизові оболонки, ніж на шкіру. Мають значення також властивості самих сполук, ступінь дисоціації. Речовини, що менше дисоціюють, мають слабшу антимікробну дію, ніж ті, що краще дисоціюють. Механізм протимікробної дії пов'язаний з блокадою активності ферментів, що мають SH-групи.

Після абсорбції сполуки важких металів розподіляються і накопичуються в органах нерівномірно: найбільше — в кістковій тканині, печінці, нирках, кістковому мозку.

Виділення сполук металів відбувається повільно нирками, через потові залози, слизову оболонку травного каналу, слизові залози.

Сполуки металів, маючи загальні властивості, відрізняються певною специфічною дією. **Мідь** і **залізо** впливають на кровотворення, **срібло** має антисептичні властивості, **ртуть** і **бісмут** — хіміотерапевтичні.

Деякі сполуки металів у значних дозах можуть викликати гострі отруєння. У випадках повторних надходжень їх у незначних кількостях можуть розвиватися хронічні отруєння. Токсична дія поширюється на центральну нервову систему, функцію кровообігу, викликає переродження внутрішніх органів.

Допомога. При отруєнні сполуками важких металів проводять заходи, спрямовані на затримку абсорбції речовин, зв'язування їх (молоко, вугілля активоване), виведення з організму (промивання шлунка, блювотні, сечогінні засоби), а також для нормалізації діяльності життєво важливих органів (центральна нервова, система дихання, кровообігу) і симптоматична терапія (анальгетичні засоби тощо).

Як антидоти використовують унітіол, **натрію тіосульфат**, **комплексуютьвальні сполуки** (комплексони, або азотомісткі полікарбоксильні кислоти та їхні солі (ЕДТА та її солі). При взаємодії комплексонів з металами утворюються розчинні комплекси, які швидко виводяться з сечею. При цьому з організму можуть виводитись необхідні для нього **кальцій**, **залізо**, **кобальт**.

Розчинні **солі алюмінію** викликають згортання білка і мають в'язучу протизапальну та слабку протимікробну дію, нерозчинні — використовуються як адсорбенти. Останні резорбтивної дії не мають.

Препарати **свинцю** застосовують для пререзорбтивної дії як в'язучі засоби.

Пластир свинцевий простий застосовують зовнішньо при гнійно-запальних захворюваннях шкіри, фурункулах, карбункулах.

Застосовують також пластир свинцевий складний, **мазь діахільну**.

Свинець є цитоплазматичною отрутою. При абсорбуванні він токсично впливає на систему крові, нервову, травну. Свинець кумулює, накопичується переважно в кістковій тканині. У порожнині рота свинець взаємодіє з сірководнем — утворюється **свинцю сульфід** (темна смуга на яснах). Пізніше розвивається анемія, ураження периферичних нервів, напади гострого болю в черевній порожнині (свинцева колька внаслідок спазму м'язів кишок).

Для лікування при гострих отруєннях застосовують **атропіну сульфат** (1 мл 0,1 % розчину під шкіру 2-3 рази), **омнопон** (1 мл 2 % розчину), **натрію бромід** (10 мл 10 % розчину внутрішньовенно), теплі клізми з розчином **магнію сульфату**, **глюкозу з аскорбіновою кислотою** внутрішньовенно. Специфічний антидот — комплексують сполука **тетаципкальцій** (20 мл) 10 % розчину в 200 мл 5 % розчину глюкози внутрішньовенно крапельно повільно 1-2 рази на добу. Всередину — комплексони в таблетках по 0,5 г 4 рази на добу.

Пререзорбтивна дія **бісмуту** відрізняється від інших сполук. З білками тканин бісмут не утворює альбумінатів, тому не має в'язучої і припікаючої дії. Нерозчинні у воді сполуки бісмуту захищають тканини і водночас діють як адсорбенти.

Протимікробна і бактеріостатична дія сполук бісмуту пояснюється блокадою сульфгідрильних груп (-SH) ферментів.

При введенні всередину бісмут зменшує перистальтику (зв'язує сірководень): **бісмуту сульфід** не розчиняється і осідає на стінках кишок. Зменшення перистальтики і осад бісмуту сульфиду сприяють протипроносному ефекту. Всередину призначають при запальних захворюваннях. З кишок бісмут не абсорбується.

Мідь — це мікроелемент, який у незначній кількості міститься в багатьох тканинах, входить до складу ферментів: каталази, пероксидази, цитохромоксидази. Підвищує антитоксичну функцію печінки. Призначають хворим на анемію.

Мідь з білками утворює альбумінати. Залежно від концентрації місцева дія може бути в'язучою, подразнювальною, припікаючою, протимікробною. Міді сульфат призначають хворим на кон'юнктивіт, іноді в розчинах при уретриті й вагініті. При застосуванні всередину викликає блювання.

Цинк з білками утворює альбумінати. Цинку сульфат пререзорбтивно діє як в'язучий, протизапальний засіб, а також як слабкий протимікробний.

За фармакологічною дією подібний до **міді сульфату**. Як мікроелемент пов'язаний з інсуліном, ангідразою. **Цинку сульфат** призначають хворим на кон'юнктивіт, катаральний ларингіт (змазування, інгаляції), для спринцювань і промивань при уретриті й вагініті. При застосуванні всередину викликає блювання.

Цинку оксид не взаємодіє з білками. Діє як адсорбент, підсушує шкіру. Входить до простих і складних присипок, мазей, паст (**мазь цинко-нафталанова з анестезином**, **паста саліцилово-цинкова (паста Ласара)**, **паста цинко-іхтіолова**).

Пререзорбтивна дія препаратів срібла подразнювальна, припікаюча.

Значна протимікробна дія спрямована на групу коків. Як антисептик використовують **срібла нітрат (ляпіс)**, який легко дисоціює. У слабких концентраціях має в'язучу, протизапальну дію, у більших (1-2 %) припікаючу. При взаємодії з білками срібла нітрат утворює **альбумінат**, який з часом набуває чорного кольору, що пов'язано з відновленням металу.

Срібла нітрат використовують для зовнішнього застосування в хірургії при ерозіях, виразках, надлишкових грануляціях, запальних захворюваннях очей, раніше використовували для профілактики бленорії новонароджених (1 крапля 2 % розчину в кожне око).

Органічні колоїдні препарати срібла (**протаргол**, **коларгол**) погано дисоціюють, не утворюють альбумінатів. Їх використовували як слабкі в'язучі засоби. Протимікробна дія їх слабша, ніж у срібла нітрату.

Препарати ртуті з білками утворюють пухкі альбумінати, діють на шкіру як припікаючі, подразнювальні. Механізм протимікробної дії — блокада ферментів, які містять сульфгідрильні групи. Ртуть порушує біохімічні функції тіаміну, амінокислот гістидину, метіоніну та глютамінової кислоти.

При гострому отруєнні препаратами ртуті відбувається порушення кровообігу, паралічі, при хронічному — ураження різних органів і тканин: виразковий стоматит, коліт, нефроз, порушення функції нервової системи — тремор пальців, повік, губ, язика, розлади психічної діяльності.

Для лікування у випадках *отруєння* застосовують антидоти: **унітіол**, **комплексують сполуки**, **натрію тіосульфат**.

У зв'язку з високою токсичністю і наявністю більш ефективних і безпечних засобів препарати ртуті вилучено з Регістру лікарських засобів України.

12.1.2. Органічні сполуки.

12.1.2.1. Сполуки ароматичного ряду.

12.1.2.1.1. Група фенолу.

Фенол (кислота карболова) є продуктом перегонки кам'яновугільного дьогтю.

Протимікробна активність фенолу є еталоном для визначення активності інших протимікробних засобів. У низьких концентраціях (1 : 400 — 1 : 800) діє бактеріостатично: порушує проникність оболонки мікробів, блокує активність ферменту дегідрогенази: у вищих (1-5 %) — бактерицидно (викликає денатурацію білка цитоплазми мікроорганізмів). Спектр протимікробної дії широкий, проте на спори та віруси фенол не впливає.

Протимікробна дія не знижується за наявності білка: фенол не утворює міцних зв'язків з білками, він може послідовно реагувати з кількома молекулами білка.

Олії, спирти, луги знижують бактерицидні властивості фенолу.

Пререзорбтивна дія фенолу подразнювальна, при цьому немає відчуття болю, оскільки фенол завдяки ліпоїдофільності здатний проникати глибоко у тканини і паралізувати нервові закінчення. У значних концентраціях фенол викликає некроз внаслідок денатурації білка.

Фармакокінетика. В організмі фенол окиснюється до гідрохінону і пірокатеїну, які утворюють сполуки з кислотою сірчаною та глюкуройовою. Виводиться з сечею.

Резорбтивна дія насамперед поширюється на центральну нервову систему: збудження, судоми. Крім того, розвивається тахікардія, тахіпное, знижується температура тіла.

Отруєння фенолом при введенні його всередину викликає біль, опіки слизової оболонки травного каналу. Спостерігається блювання з кров'ю (блювотні маси мають запах фенолу), пронос, запаморочення, порушення свідомості, рефлексів, можливі судоми. Може настати швидка смерть (протягом двох діб) від паралічу центральної нервової системи, рефлекторного пригнічення дихання, судинорухового центру та серця. Якщо процес затягується, розвиваються дегенеративні зміни (вогнища некрозу) печінки, нирок, серця.

Для лікування слід промити шлунок олією, при ураженні шкіри — змивати 50 % спиртом або олією. У випадках пригнічення центральної нервової системи ввести стимулюючі засоби.

Фенол входить до складу розчину «**Фукорцин**», який застосовують як антисептичний і протимікозний засіб.

Фенілсаліцилат (салол) — феніловий ефір кислоти саліцилової. У кишках омилюється з утворенням фенолу і кислоти саліцилової. Застосовують усередину як антисептик для кишків, жовчних та сечових шляхів.

Трикрезол — суміш орто-, мета- і трикрезолу.

За своїми властивостями трикрезол подібний до фенолу. Він малорозчинний, погано абсорбується. У лужному середовищі розчинність підвищується. Протимікробна дія вища, ніж у фенолу. За наявності білка дія зменшується. Трикрезол використовують у водних розчинах як дезінфікуючий засіб замість фенолу.

Ваготил — 36 % водний розчин поліметилен-летякрезолсульфонової кислоти. Має бактерицидну і трихомонацидну дію. Застосовують місцево у вигляді змащувань, тампонів при ерозії шийки матки і піхви, при запальних захворюваннях піхви, сечівника, шийки матки, а також для прискореної епітелізації виразок нижніх кінцівок, що тривало не загоюються.

Резорцин (метадіоксбензол) — менш токсичний, ніж фенол. Протимікробна дія також слабша. Резорцин менше подразнює тканини. У низьких концентраціях (2 %) діє кератопластично, у значних (20 %) — кератолічно.

Застосовують у дерматології (себорея, екзема, лишай, дерматомікоз).

Дьоготь березовий — продукт сухої перегонки деревини. До його складу входить фенол, ксилол, смоли та інші органічні сполуки. Дьоготь березовий має протимікробну, протимікозну, протипаразитарну, інсектицидну дію. Діє подразно і кератопластично.

Дьоготь березовий призначають у мазях, лініментах при дерматологічних захворюваннях (екзема, псоріаз та ін.).

У випадках тривалого призначення можливе подразнення шкіри.

Дьоготь березовий є складовою частиною лініменту бальзамічного за О. В. Вишневським, мазі Вількінсона.

Іхтіол — продукт перегонки сланців. Діє подібно до дьогтю березового, але дещо поступається за активністю.

Фенольною сполукою є **тимол**, який входить до складу препарату **баклотимол**, що випускається під назвою **гексапрею** в аерозолі та **гексадрепсу** у вигляді пастилок.

Призначаються місцево при інфекційно-запальних захворюваннях оболонки рота і горла. Тимол входить також до складу пастилок **Септолете**, що призначають при запально-інфекційних захворюваннях горла та глотки.

12.1.2.1.2. Похідні нітрофурану.

За хімічною будовою нітрофуранам властива наявність нітрогрупи в положенні C₅ та різних замісників у положенні C₂ фуранового ядра.

Похідні нітрофурану малотоксичні. Механізм їх дії пов'язаний з відновленням нітрогрупи на аміногрупу. Як акцептори водню нітрофурани конкурують з акцептрами водню мікробної клітини.

Як антисептики з похідних нітрофурану застосовують **фурацилін** і **фуразолідон**.

Фурацилін (5-нітрофурфуrolу семікарбазон) — один з найбільш застосовуваних похідних нітрофурану.

Спектр протимікробної дії — грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми (стафілококи, стрептококи, збудники дизентерії, газової гангрені тощо).

Фурацилін не подразнює тканини, сприяє розвитку грануляцій. Використовують водні розчини (1 : 5000) для лікування при гнійно-запальних процесах, гнійних ранах, виразках, опіках, емпіємі, риніті, кон'юнктивіті. При хронічних запаленнях середнього вуха, фурункулах зовнішнього слухового проходу застосовують спиртові розчини (1 : 500) у вигляді вушних крапель. Фуразолідон Ш-(5-нітро-2-фурфурилідон)-3-амінооксазолідон — порівняно з фурациліном гірше розчиняється у воді, активніше діє на грамнегативні мікроорганізми, активний відносно лямблій, трихомонад. Слабше діє на збудників гнійної та газової інфекції.

Розчин фуразолідону (1 : 25 000) використовують при опіках, для зрошень, вологих пов'язок.

Фурапласт — це рідина, що містить фурацилін, диметилфталат, перхлорвінілову смолу, ацетон, хлороформ. Використовують для лікування при ранах, травмах. Фурапласт утворює плівку на поверхні рани і сприяє загоєнню. Не слід використовувати у випадках значного нагноювання, кровотеч, запалення.

Ліфузол — аерозоль, що містить фурацилін, лінетол, смолу, ацетон, хлад он. Ліфузол як плівку використовують для захисту ран.

12.1.2.1.3. Барвники.

Барвники посідають проміжне місце між антисептиками і хіміотерапевтичними засобами. Ці речовини мають спорідненість до окремих частин мікробної клітини, впливають на проникність клітинних мембран, порушують осмотичні властивості, викликають лізис. Барвники заміщують йони кислих груп нуклеотидів, карбоксильні йони. При цьому утворюють важкорозчинні комплекси. Барвники пригнічують активність ферменту каталази, синтез галактозидази, пеніцилінази.

Особливістю протимікробної дії барвників є певна вибірковість дії на окремі групи мікроорганізмів. Деякі мікроби особливо чутливі до дії барвників.

До барвників належать: брильянтовий зелений, етакридину лактат, метиленовий синій.

Брильянтовий зелений за хімічною будовою є похідною трифеніламіну.

Має високу протимікробну активність відносно золотистого стафілокока, збудника дифтерії та інших грампозитивних бактерій. На грамнегативні та кислотостійкі бактерії не впливає. Наявність органічних сполук у середовищі значною мірою зменшує протимікробну дію препарату. При цьому феноловий коефіцієнт знижується з 40 000 до 13. Місцево діє подразнювально, стимулює ріст грануляцій. Застосовують як зовнішній антисептик при гнійних ураженнях шкіри, блефариті у вигляді 0,1-2 % водних і спиртових розчинів.

Етакридину лактат (риванол) — ефективний як антисептик при інфекційних процесах, які викликані коками, особливо стрептококами. Етакридину лактат діє переважно бактеріостатично повільно. Загальна токсичність незначна, місцево — тканини не подразнює.

Органічні сполуки у середовищі не зменшують протимікробний ефект препарату.

При введенні у вену в невеликих кількостях (0,1-0,15 мл/кг 1 % розчину) він відновлює метгемоглобін на гемоглобін, що використовують при отруєнні нітритами, аніліном і його похідними — отрутами, які утворюють метгемоглобін.

Метиленовий синій зовнішньо застосовують при опіках та гнійних ураженнях шкіри. Призначають усередину (0,1 г 3-4 рази на добу) до їди при захворюваннях сечових шляхів.

12.1.2.2. Сполуки аліфатичного ряду.

12.1.2.2.1. Альдегіди.

Формальдегід — це газоподібна речовина з подразнювальним запахом, добре розчиняється у воді. У медичній практиці використовують водний розчин (36,5-37,5 %), який раніше називали формаліном. З цього розчину готують 2-5 % водні розчини. Формальдегід у воді полімеризується (параформальдегід).

Розчин формальдегіду є активним антисептиком. Впливає не тільки на вегетативні форми бактерій, а також на спорові (наприклад, збудника сибірки тощо). Має протимікробну і дезодоруючу дію. Механізм протимікробної дії полягає в тому, що формальдегід приєднується до аміногруп білків, викликаючи їх денатурацію (коагуляцію). Формальдегід є ліпідofilною речовиною, здатною проникати у тканини. В розчині формальдегіду жива клітина не може існувати: він відбирає воду, висушує клітини, спричинюючи подразнювальну, дублячу дію. Особливо чутливі до нього слизові оболонки. Шкіра стає сухою, ушкоджуються потові залози (це частково використовують при надмірній пітливості).

У крові формальдегід окиснюється до мурашиної кислоти і виділяється з сечею. У сечі міститься також вільний формальдегід, який здійснює протимікробну дію.

У випадках, коли формальдегід у високих концентраціях потрапляє в дихальні шляхи, може розвиватись гостре отруєння. При цьому виникає сльозотеча, різкий кашель, відчуття стиснення в грудях. Потрапляючи всередину, викликає сльозотечу, печію, біль у надчеревній ділянці, нудоту, криваве блювання, пронос, непритомність, судоми, гломерулонефрит.

Лікування. Промивання шлунка слабким розчином аміаку: аміак реагує з формальдегідом, утворюючи відносно інертну сполуку — **гексаметиленetetрамін**. Усередину призначають обволікаючі (молоко, яєчні білки, слизові відвари).

Розчин формальдегіду застосовують для дезінфекції, спринцювань, консервування препаратів. Формальдегід не знебарвлює тканини.

Формальдегід викликає ущільнення епідермісу. Препарат **формідроп**, що містить формальдегід, використовують для протирання шкіри при підвищеній пітливості.

Формальцепід входить до складу мазі формалінової, яку призначають при підвищеній пітливості, і лізоформу з дезінфікуючим і дезодоруючим ефектом для спринцювань в гінекологічній практиці, а також для дезінфекції рук і приміщень.

Гексаметиленetetрамін (уротропін) у кислому середовищі розкладається з утворенням формальдегіду, який має протимікробну дію. Цей препарат застосовують при інфекційних захворюваннях сечових шляхів (цистит, пієліт). Якщо реакція сечі лужна, щоб мати лікувальний ефект при застосуванні гексаметиленetetраміну, необхідно створити кислу реакцію. З цією метою можна призначати **натрію цитрат** або **калію ацетат**.

Гексаметиленetetрамін входить до складу таблеток «Кальцекс».

12.1.2.2.2. Спирт етиловий.

Спирт етиловий (етанол) у концентрації до 70 % зневоднює і коагулює білки. При цьому ферменти (чинники агресії) денатурують і втрачають свої функції. Крім того, коагулюють білки оболонки бактерій. Спирт має також деяку поверхневу активність, порушує функції мембрани клітини. Протимікробна дія проявляється швидко, підвищується зі зростанням концентрації від 20 до 70%.

Вищі концентрації менш ефективні, оскільки викликають ущільнення поверхневого шару епідермісу і перешкоджають проникненню спирту в протоки сальних і потових залоз, де містяться мікроорганізми. Розчин спирту етилового 20-40 % подразнює шкіру, у високих концентраціях — дубить. Як антисептик призначають для дезінфекції рук, операційного поля.

12.1.2.2.3. Детергенти (поверхневоактивні речовини).

Деякі поверхневоактивні речовини мають мийні, піноутворювальні та емульгуючі властивості, у зв'язку з чим їх широко застосовують як мийні засоби та емульгатори. Детергенти, які дисоціюють у розчинах, мають протимікробну дію.

Механізм протимікробної дії пов'язаний зі здатністю цих речовин знижувати поверхневий натяг на межі двох фаз. Внаслідок цього порушується структура і проникність оболонки мікроорганізмів, а також осмотична рівновага, азотний і фосфорний обмін, відбувається блокада окисних і активація протеолітичних ферментів, лізис і загибель бактеріальної клітини. Наявність білка знижує протимікробні властивості детергентів.

Детергенти *поділяють* на йоногенні та нейоногенні. Серед *йоногенних розрізняють катіонні, аніонні та амфотерні*. До *нейоногенних належать твінні і спани*, які застосовують у медичній практиці як розчинники.

Поверхнева активність катіонних детергентів залежить від властивостей катіону, аніонних — від властивостей аніону. Ширше застосування в медицині як антисептики мають катіонні детергенти (**церигель, дегміцид, етоній, декаметоксин, хлоргексидину біглюконат, рокал**). За хімічною будовою це похідні четвертинних амонієвих основ. До аніонних детергентів належать мило зелене, спирт мильний. З амфотерних детергентів відомий амфолан.

Найбільші антисептичні властивості мають катіонні детергенти, до яких чутливі грампозитивні, грамнегативні бактерії, дріжджі, нитчасті гриби. Активність катіонних детергентів зростає з підвищенням рН середовища. Аніонні детергенти активніші за зниженого рН середовища. Катіонні та аніонні детергенти при одночасному застосуванні діють як антагоністи.

Церигель містить у собі цетилперидиній-хлорид, полівінілбутираль та етиловий спирт. Цетилперидиній-хлорид належить до катіонних детергентів. При нанесенні на шкіру церигель утворює плівку. Протимікробну дію використовують для оброблення рук медичного персоналу перед хірургічними операціями.

На суху шкіру рук наносять 3-4 г церигелю, розтирають, висушують 3 хв. Після операції плівку знімають етиловим спиртом.

Етоній є біс-четвертинною амонієвою сполукою. Має бактеріостатичну і бактерицидну дію щодо стрептокока, стафілокока та інших мікроорганізмів, детоксикуючу дію щодо стафілококового токсину, має місцевоанестезуючу дію, регенеративну - стимулює загоювання ран.

Застосовують при трофічних, гнійних виразках, тріщинах прямої кишки та інших захворюваннях (дерматит, гінгівіт, стоматит, тонзиліт, кератит, отит).

Декаметоксин за структурою і за дією близький до етонію. Призначають при гнійних і мікозних захворюваннях шкіри, для промивань сечового міхура, при ураженнях слизової оболонки ротової порожнини, кон'юнктивіті, отиті, хворим на виразковий коліт.

12.1.2.3. Фітонциди, ефірні олії.

Фітонциди (грец. phyton — рослина і caedae — вбивати) — це бактерицидні, фунгіцидні та протипрозоїдні речовини різної будови, що містяться у вищих рослинах. До летких фітонцидів належать ефірні олії, до нелетких — органічні кислоти та їх похідні. Такі *речовини містяться* у свіжих соках та летких фракціях **цибулі, часнику, редьки, хрону, коріння родовика лікарського, звіробою** та ін. Фітонциди цих і багатьох інших ароматичних та смакових рослин у травному каналі виявляють протимікробну дію. Крім того, вони підвищують секреторну та рухову функцію травного каналу, мають антиоксидантні властивості.

Ефірну олію м'яти застосовують як антисептичний засіб для полоскання горла, ротової порожнини, її додають до зубних порошків, паст.

Настойку календули використовують як бактерицидний, протизапальний засіб для полоскання при ангіні, промивання ран, опіків тощо.

З **лишайників** отримано **кислоту уснінову**, що діє бактерицидно на грампозитивні бактерії. Препарати рослинного походження — **натрію уснінат, сангвіритрин, хлорофіліпт** — використовують при подразненні та ураженні шкіри.

Мазь аренаринова 1% — препарат із суціль **безсмертнику піщаного**.

Має протибактеріальну активність і стимулює репаративні процеси у тканинах ока. Мазь використовують при термічних та хімічних опіках очей, ерозіях, виразках рогівки ока різного походження.

Антисептичну дію мають інші препарати рослинного походження (**натрію уснінат, хлорофіліпт, новоіманін, сангвіритрин, умкарол, алілчеп** та ін.).

Антисептичний ефект мають: ферментний препарат лізоцим; синтетичні засоби — **цитраль, цигерол, продукти перегонки нафти (нафта нафталанська, парафін твердий і озокерит медичний)**.

Антисептичні та дезінфікуючі засоби.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Хлорамін В порошок — при інфікованих ранах. Розчин 1,5-2 %, для дезінфекції рук — розчин 0,25-0,5 %, для дезінфекції предметів — 1,2,3,5 %.

Фенол чистий рідкий Phenolum liquefactum Розчин 3-5 %; мазь 2 %

Розчин формальдегіду Solutio Formaldehydi Розчин 0,5-1 % для спринцювань 1:2000 — 1:3000

Розчин йоду Solutio iodi spirituosae У склянках рожевого скла по 10, 15, 25 мл; ампулах по 1 мл 5% спиртовий 5 % розчину для зовнішнього застосування. Усередину по 20 крап. 5 % розчину

Йодіцерин Iodicerinum У флаконах по 15 мл

Спирт етиловий Внутрішньовенно у вигляді 20-33 % розчину в ізотонічному розчині натрію

Хлоргексидин Chlorhexidinum У флаконах по 500 мл 20 % розчину

Кислота борна Acidum boricum Порошок. Зовнішньо 2-4 % розчин і 5-10 % мазь

Брильянтовий зелений Viride nitens Порошок; 1 % і 2 % розчин у флаконах по 10 мл. Зовнішньо: 1 і 2 % водний або спиртовий розчин

Міді сульфат Cupri sulfas Порошок. Використовують 0,25 % розчин як антисептичний і в'яжучий засіб; усередину по 15-20 мл 1 % розчину (блювотний засіб) по 5-15 крап. 1 % розчину у молоці 2-3 рази на день (під час анемії)

Цинку сульфат Zinci sulfas Порошок; очні краплі 0,25 або 0,5 % у флаконах. В офтальмології: 0,1, 0,25, 0,5% розчини, в отоларингології: 0,25-0,5 %; в урології 0,1-0,5 %; розчини усередину по 0,1-0,3 г (блювотний засіб)

Цинку оксид Zinci oxydum Порошок. Зовнішньо у вигляді присипок, мазей, паст, лініментів (5-10 %)

Фурацилін Furacilinum Порошок, таблетки. Зовнішньо по 0,1, 0,2 г ; мазь 0,2 % по 25 г; паста захисна по 1 кг. Розчин 1 : 5000 спиртовий, 1 : 1500 і мазь 0,2 % зовнішньо; усередину по 0,1 г 4-5 разів на день

Церигель Cerigelum У флаконах по 400 мл. На один раз використовують 3-4 г препарату

Срібла нітрат Argenti nitras Порошок, ляписні олівці Зовнішньо 2, 5, 10 % розчини, 1-2 % мазь. Усередину 0,05-0,06 % розчин

Розчин водню пероксиду розведений Solutio Hydrogenii peroxydi diluta У склянках з притертими кришками по 25, 30, 50 мл

Калію перманганат Kalii permanganas Порошок у флаконах (3-5 г). Зовнішньо: для оброблення ран 0,1-0,5 % розчини, для полоскання ротової порожнини і горла — 0,01-0,1 %, для змазувань виразок і опіків 2-5 %, в урології, гінекології — 0,02-0,1 %, для промивання шлунка — 0,02-0,1 % розчини

Етоній Aethonium Порошок; паста по 20 г; мазь 0,5% по 25 і 1% по 25 г. Зовнішньо 0,02-1 % розчини і 0,5-2 % мазь, в отоларингології і офтальмології — 0,1 % розчин; в стоматології — 0,5 % розчин

Квітки нагідки лікарської Flores Calendulae Спиртова настоянка у склянках по 40 мл У вигляді водного настою у розведенні 1:20. Спиртову настоянку (1:10) розводять (1 ч. ложка на склянку води)

Етакридину лактат Ethacridini lactas Порошок; таблетки по 0,01 г з кислотою борною 0,09 г; 0,1 % спиртовий розчин; 3 % мазь. Для оброблення ран — 0,05-0,2 % розчин; у дерматології — 1 % мазь, 2,5 % присипка, 5-10 % паста

Новоіманін Novoimaninum Спиртовий розчин 1 % по 10 мл. Зовнішньо, попередньо розчинивши 1 : 5; 1 : 10; 1 : 25; 1 : 50; 1 : 100 у стерильному розчині дистильованої води або 10 % розчині глюкози

Хлорофіліпт Chlorophylliptum У флаконах по 100 — 200 мл 1 % спиртового розчину усередину і для місцевого застосування; у флаконах по 20 мл 2 % розчину для місцевого застосування; в ампулах по 2 мл 0,25 % спиртового розчину.

12.2. Протимікробні хіміотерапевтичні засоби.

12.2.1. Антибіотики.

Антибіотики (лат. anti — проти і bios — життя) — це речовини мікробного, рослинного й тваринного походження, котрі мають високу протимікробну активність, в основі якої лежить принцип антагонізму. Антибіотики широко застосовують у медицині, а також у різних галузях народного господарства.

Ще в давні часи індіанці племені майя застосовували плісняву для лікування при ранах і захворюваннях кишків. У середні віки Ібн-Сіна використовував плісняву при гнійних ранах. У 1871 р. терапевт В. О. Манассеїн відкрив пригнічення зеленою пліснявою мікроорганізмів у живильному середовищі Пастера, а дерматолог О. Г.

Полотебнов застосував емульсію цієї плісняви для лікування при виразках та гнійних ранах. У 1877 р. у дисертації Н. В. Лебединський вказав, що продукти, які запліснявіли, зменшують кількість мікроорганізмів у кишках. В 1877 р. Луї Пастер та Жюбер відкрили принцип антагонізму мікроорганізмів, установивши загибель бацили сибірки в суміші з гноєтворною флорою. На основі вчення Л. Пастера про антагонізм мікроорганізмів І. Мечніков показав, що культура молочнокислих бактерій гальмує розвиток гноєтворної флори кишків. У 1928 р. англійський вчений О. Флемінг відкрив антибіотик пеніцилін із плісняви *Penicillium notatum*, очищений препарат якого було отримано у 1940 р. американськими вченими Х. В. Флорі та Е. Б. Чейном. У Росії в 1942 р. пеніцилін було отримано із плісняви *Penicillium crustosum* З. В. Єрмольєвою, яка також налагодила його промисловий випуск. Виділення стрептоміцину із променистого гриба у 1944 р. пов'язано з ім'ям американського вченого З. Ваксмана.

Починаючи від зоолога Б. П. Токіна (1928), вчені займаються також речовинами рослинного походження — **фітонцидами**, які мають антибактеріальну дію. Сьогодні відомо понад 2000 препаратів антибіотиків.

Антибіотики класифікують за різними ознаками. За походженням:

1. Плісняві гриби (**пеніциліни**, **цефалоридини** та ін.).
2. Променисті гриби (**стрептоміцин**, **левоміцетин**, **тетрациклін**).

3. Бактерії (**граміцидин**).

4. Рослини (**новоіманін**).

За хімічним складом:

1.β-Лактамні (**група пеніциліну, цефалоспорино, монобактами, карбапенеми**).

2. Антибіотики-макроліди і азаліди (**еритроміцин, олеандоміцину фосфат, спірамідин, рокситроміцин, азитроміцин, кларитроміцин**).

3. Група тетрацикліну (**тетрацикліну гідрохлорид, метацикліну гідрохлорид, доксицикліну гідрохлорид**).

4. Група левоміцетину (**левоміцетин, левоміцетину стеарат, левоміцетину сукцинат**).

5. Аміноглікозиди (**стрептоміцину, неоміцину, гентаміцину сульфат, канаміцин, мономіцин, амікоцину сульфат, тобраміцин, сизоміцину сульфат**).

6. Поліпептиди (**граміцидин С, поліміксини, бацитрацин**).

7. Глікопептиди (**ванкоміцин, ристоміцин**).

8. Полієни (**амфотерицин, амфоглюкамін, ністатин, леворин**).

9. Анзаміцини (**рифампіцин, рифаміцин**).

10. Похідні кислоти аурелової (**олівоміцин, мітоміцин**).

11. Препарати стероїдної структури (**фузидин-натрій**).

12. Лінкозаміди (**лінкоміцину гідрохлорид**).

13. Похідні антрацикліну (**рубоміцину, доксорубіцину, ідарубіцину гідрохлорид**).

14. Антибіотики різних груп (**фузафунгін**).

За спектром протимікробної дії:

1. Переважно на грампозитивні бактерії (**пеніциліни, макроліди**).

2. Переважно на грамнегативні бактерії (**поліміксини**).

3. Широкого спектра дії (**тетрацикліни, левоміцетини; напівсинтетичні пеніциліни — ампіцилін та ін, цефалоспорино, аміноглікозиди, напівсинтетичні макроліди, азаліди — рокситроміцин, азтреонам та ін.**).

4. Вибіркової дії:

а) протимікозні (**ністатин, леворин, амфотерицин, гризеофульвін та ін.**);

б) протипухлинні (**рубоміцину гідрохлорид, блеоміцин**).

За переважним механізмом дії:

1. Порушують синтез оболонки мікробної клітини:

а) блокують активність ферментів: **транспептидази, карбоксипептидази**, що призводить до припинення полімеризації пептидоглікану;

б) гальмують входження в мономерипептидоглікану одного із елементів (**ристоміцину сульфат, ванкоміцин**).

2. Порушують функцію клітинної оболонки (мембрани):

а) взаємодіють із білково-ліпідними комплексами, викликають дезорганізацію структури (**ністатин, амфотерицин**);

б) порушують проникність низькомолекулярних речовин (**поліміксин**).

3. Порушують синтез білка (**тетрацикліни, левоміцетини**).

4. Порушують синтез нуклеїнових кислот:

а) порушують синтез РНК на рівні РНК-полімерази (**рифампіцин, рифаміцин**);

б) порушують синтез ДНК на рівні ДНК-матриці (**рубоміцину гідрохлорид, брунеоміцин**).

5. Пригнічують тканинне дихання мікроорганізмів (**кислота уснінова**).

Механізм дії антибіотиків складний, вони порушують різні сторони метаболізму. Так, **стрептоміцин** порушує окремі фази вуглеводного обміну; **левоміцетин** пригнічує активність ферментів типу естераз; **тетрациклін** вступає у процеси комплексоутворення з йонами магнію та кальцію.

У деяких антибіотиків переважає бактерицидна дія — **пеніциліни, аміноглікозиди**; у інших — бактериостатична — **тетрацикліни, левоміцетин, макроліди**.

12.2.1.1. β-Лактамні антибіотики.

12.2.1.1.1. Препарати групи пеніциліну.

В основі молекул цих антибіотиків лежить гетероциклічне β-лактамне кільце, з'єднане різними бічними радикалами.

До групи β-лактамних антибіотиків належить велика кількість препаратів, які отримують шляхом біологічного синтезу (природних) і напівсинтетичних (**пеніциліни, цефалоспорино, монобактами, карбапенеми**). Ці антибіотики мають високу протимікробну активність, але до більшості з них швидко розвивається стійкість мікроорганізмів, оскільки вони продукують ферменти β-лактамази (пеніцилінази), які гідролізують β-лактамне кільце антибіотиків. Внаслідок цього антибіотики втрачають протимікробні властивості й розвиваються резистентні штами мікроорганізмів.

Більшу стійкість до дії β-лактамаз мають **карбапенеми і монобактами**.

Останнім часом створено специфічні інгібітори β-лактамаз (**кислота клавуланова, сульбактам, тазобактам**), застосування яких разом з антибіотиками підвищує стійкість і активність останніх.

Пеніцилін продукують плісняві гриби, головним чином роду *Penicillium*.

Класифікація. Препарати групи пеніциліну поділяють на такі, що отримують біосинтетичним шляхом (природні), і напівсинтетичні.

Антибіотики групи пеніциліну, що отримують біосинтетичним шляхом, поділяють на такі:

1. Препарати для парентерального введення (руйнуються в кислому середовищі шлунка):

- а) препарати короткочасної дії (**бензилпеніциліну натрієва і калієва сіль**);
б) препарати подовженої дії (**бензилпеніциліну новокаїнова сіль, біцилін-1 (ретарпен, екстенцилін), біцилін-5**).
2. Препарати для ентерального введення (**феноксиметилпеніцилін — пеніцилін фау, феноксиметилпеніцилін-бензатин — оспен**).

Препарати короткочасної дії. Бензилпеніциліну натрієва сіль менш токсична і при внутрішньом'язовому введенні викликає менше місцеве подразнення тканин, що є підставою для застосування її у педіатричній практиці. Вводять внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ендолумбально, у вигляді аерозолу, інтраназально, в кон'юнктиву та ін. **Бензилпеніциліну калієву сіль** вводять тільки внутрішньом'язово або застосовують місцево у зв'язку з більшою подразною дією і токсичним впливом на ЦНС.

Фармакокінетика. Бензилпеніцилін із травного каналу практично не абсорбується: руйнується в кислотному середовищі шлунка та під впливом β -лактамази кишкової мікрофлори.

При внутрішньом'язовому введенні максимальна концентрація антибіотика у крові визначається через 30 хв, утримуючись протягом 3 — 4 год. Для підтримання постійної концентрації його вводять через кожні 4 год. Із крові швидко проникає у слизові оболонки, до цереброспінальної рідини проникає погано, навіть при запаленні оболонок мозку концентрація становить 10—15 %. Мало проникає до бронхів, у харкотинні його майже немає. Ось чому в разі потреби препарат вводять у порожнину плеври, суглобів та у вигляді аерозолу. Виводиться бензилпеніцилін із організму переважно нирками шляхом активної секреції у проксимальних канальцях (90 %) та клубочкової фільтрації (20 %).

При внутрішньовенному введенні **бензилпеніцилін** через 15 — 30 хв виводиться з кров'яного русла. Для перорального застосування випускають **феноксиметилпеніцилін (пеніцилін фау)**, який є кислотостабільним і не пригнічується β -лактамазою. Дія препарату триває 4 — 6 год. Феноксиметилпеніцилін бензатин діє протягом 8 год.

Фармакодинаміка. До дії бензилпеніциліну чутливі аеробні та анаеробні бактерії, переважно грампозитивні: стрептокок, стафілокок, деякі штами ентерокока, клостридії газової гангрені, правця, ботулізму, збудника дифтерії, лістеріозу, сибірки, еризипелоїду, а з грамнегативних бактерій — менінгокок, гонокок, деякі штами протею та спірохети (особливо трепонеми). Малочутливі до пеніциліну більшість грамнегативних бактерій: синьогнійна паличка, клебсієли, шигели, сальмонели, ешерихії, деякі штами протею, інші ентеробактерії, вібріони, збудники чуми, сапу, меліюдозу та бруцельозу, коклюшу, гемофільна паличка інфлюєнзи, штами бактероїдів та інших грамнегативних анаеробів, деякі актиноміцети, частина штамів ентерококу, мікоплазми, більшість грибів, найпростіші, віруси. При тривалому застосуванні препаратів бензилпеніциліну чутливість мікроорганізмів до них втрачається. Разом з тим препарати бензилпеніциліну малотоксичні, не кумулюють.

Механізм дії препаратів бензилпеніциліну полягає у порушенні утворення клітинної оболонки шляхом пригнічення синтезу її складника — мукопругого муреїну. Це призводить до розладу життєдіяльності бактерій, припинення їх поділу, потім до їх розчинення і загибелі. Клітини тварин і людей, які не мають щільної цитоліми, що містить муреїн, не чутливі до бензилпеніциліну.

Показання: пневмонія, тяжкі форми бронхіту, емпієма легень, сепсис, септичний ендокардит, гнійний менінгіт, остеомієліт, ангіна, скарлатина, сифіліс, сибірка, дифтерія, інфекція сечових та жовчних шляхів, гнійні ураження шкіри та ін.

Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість, алергічні захворювання, мікоз.

Побічна дія. Найчастішим побічним ефектом препаратів бензилпеніциліну є алергічні реакції (дерматит, кропив'янка, кон'юнктивіт, еозинофілія, рідко — анафілактичний шок). Перед призначенням пеніциліну треба робити пробу на індивідуальну чутливість, а в разі алергічної реакції вводити *препарати антагоністичної дії: кальцію хлорид, адреналін, димедрол, супрастин, дипразин, гідрокортизон, преднізолон*.

Невротоксична дія проявляється у вигляді нападів епілептичних судом (пеніцилінова епілепсія), які супроводжуються зблідненням обличчя й кінцівок, підвищенням температури тіла, лейкоцитозом. Іноді такі напади закінчуються загибеллю хворого. У випадках тривалого внутрішньом'язового введення іноді розвивається периферичний неврит, який є наслідком невротоксичної дії бензилпеніциліну на окремі нервові стовбури як результат конкуренції з ГАМК.

Можливий розвиток дисбактеріозу, особливо кандидозу.

До пеніцилінів подовженої дії відносять **бензилпеніциліну новокаїнову сіль, біцилін-1 і біцилін-5**.

Бензилпеніциліну новокаїнова сіль (новонін та ін.) створює терапевтичні концентрації тривалістю 8—12 год, вводять 2 рази на добу. Однак вміст бензилпеніциліну новокаїнової солі в організмі дещо менший, ніж при введенні калієвої або натрієвої солі. Через це, а також через вміст новокаїну, який підвищує анафілактичні властивості препарату, його застосовують рідше.

Біцилін-1 — Н,Б-дигідробензилтетилпеніцилін-мівона сіль бензилпеніциліну, для якої є властивим тривале перебування в організмі, оскільки у місці введення створюється депо, з якого антибіотик надходить у кров у невеликій кількості. Дорослим біцилін-1 вводять до 600 000 ОД раз на тиждень або по 1 200 000 ОД кожні 2 тижні тільки внутрішньом'язово, шприцем з довгою голкою.

Препарат використовують для профілактики рецидивів та ускладнень ревматизму у зв'язку з високою чутливістю до нього гемолітичного стрептокока. Його також рекомендують для лікування хворих на сифіліс, іноді на скарлатину, хронічний тонзиліт, при ускладненнях після тонзилектомії.

Побічна дія. Відомі випадки мікроемболії, психічного збудження. При введенні біциліну-1 можуть розвиватися стійкі алергічні ускладнення. Ослаблені хворі та люди похилого віку (понад 55 років), жінки після 3 місяців вагітності повинні залишатися протягом 3 год під наглядом лікаря внаслідок особливої небезпеки

анафілактичного шоку.

Біцилін-5 — це суміш чотирьох частин біциліну-1 і однієї частини бензилпеніциліну новокаїнової солі. Препарат найчастіше застосовують для профілактики ревматизму протягом року. Така профілактика запобігає подальшому розвитку процесу і ураженню серця. Введення біциліну-5 різко зменшує кількість носіїв гемолітичного стрептокока в осередках скарлатини.

При вадах серця з тривалим чи рецидивуючим перебігом та при ревмокардиті з частими ремісіями і хронічним перебігом потрібно проводити введення біциліну-5 протягом не менше 5 років. Перші 3 роки після перенесеного ревматизму його вводять щомісяця, а наступні 2 роки — навесні та восени.

Біцилін-5 вводять дорослим по 1 500 000 ОД раз на 3 — 4 тижні. Позитивним при застосуванні пеніцилінів подовженої дії є те, що вони рідко вводяться, а негативним — складніше боротися з побічною дією.

Завдяки синтезу пеніцилінової кислоти до медичної практики увійшли понад 20 напівсинтетичних препаратів пеніциліну. Деякі з них стійкі в кислотному середовищі, добре абсорбуються в кишках, стійкі до руйнування пеніциліназою, мають широкий спектр дії, виділено препарати, які нагадують левоміцетин і тетрациклін. Низька токсичність дає змогу використовувати їх у значно більших дозах. Напівсинтетичні препарати можуть викликати, наприклад, кандидоз, диспепсичні явища. Можуть викликати перехресну алергію з препаратами бензилпеніциліну, хоча й виражену менше (виникає рідше).

Класифікація. Залежно від фармакологічних властивостей та антибактеріальної активності сучасні напівсинтетичні пеніциліни поділяють на групи:

1. Стійкі до дії β-лактамаз (пеніциліназ) — **метицилін, диклоксацилін, нафіцилін**. Ці препарати ефективні щодо штамів стафілокока, стійких до бензилпеніциліну. Препарати вводять парентерально.

2. Стійкі до дії β-лактамаз і кислотостійкі (**оксациліну натрієва сіль**).

3. Напівсинтетичні пеніциліни широкого спектра дії:

а) препарати, які не впливають на синьогнійну паличку (**ампіцилін, ампіокс, амоксицилін**);

б) препарати, які впливають на синьогнійну паличку (**карбеніциліну динатрієва сіль, карфеніцилін, тикарцилін, піперацилін, азлоцилін, мезлоцилін**).

Ампіцилін (пентрексил, пентарцин та ін.) і ампіциліну тригідрат призначені для перорального прийому, ампіциліну натрієва сіль — для парентерального.

Фармакокінетика. Після прийому всередину швидко абсорбується, створюючи терапевтичні концентрації, найбільші — в печінці та нирках. Частково препарат руйнується у шлунку і кишках. Створює максимальну концентрацію в крові через 1—2 год. При внутрішньом'язовому введенні вміст антибіотика в крові вищий, максимальна концентрація визначається через 30 — 60 хв, при внутрішньовенному — через 15 — 20 хв.

Виводиться переважно нирками. Тривалість дії 4—6 год. Не подразнює тканини, не кумулює, малотоксичний, сенсibiliзуюча дія незначна. Препарат стійкий у кислому середовищі, але руйнується пеніциліназою.

Фармакодинаміка. Ампіцилін має досить широкий спектр протимікробної дії, до нього чутливі грампозитивні та грамнегативні бактерії. Активно впливає на штами стафілокока, чутливі до пеніциліну, а також на стрептокок і пневмокок.

Показання: тяжкі форми пневмонії, бронхіту, абсцеси, флегмони, остеомієліт, інфіковані рани тощо.

Призначають усередину дорослим і дітям після 12 років по 0,5 г через кожні 4 — 6 год (2 — 4 рази на добу); внутрішньо-м'язово, внутрішньовенно — по 0,25 — 0,5 г через кожні 4 — 6 г.

Протипоказання, побічна дія. Можливий також дисбактеріоз, диспепсія, псевдомембранозний коліт.

Ампіокс — комбінований препарат, до складу якого входить 2 частини ампіциліну тригідрату та 1 частина оксациліну натрієвої солі. Препарат широкого спектра, діє бактерицидно на пеніциліназоутворюючий стафілокок.

Створено препарати, що поєднують ампіциліну натрієву сіль з інгібітором β-лактамази **сульбактамом: уназин** — застосовують внутрішньовенно і внутрішньо-м'язово, **сультаміцилін** — усередину.

Амоксицилін — напівсинтетичний пеніцилін широкого спектра дії, що має бактерицидну активність відносно всіх штамів гемолітичних стрептококів, пневмококів, ентерококів, лістерій, актиноміцетів, стафілококів, гонококів, менінгококів, сальмонел, бруцел, лептоспір, трепонем та ін. Добре абсорбується з травного каналу, не руйнується в кислому середовищі шлунка, не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Через 60 хв визначається у крові у високій концентрації і зберігається протягом 6—8 год. Виводиться з сечею, частково з жовчю.

Показання: застосовують при інфекціях, що викликані чутливими до амоксициліну мікроорганізмами (гостра і хронічна інфекції сечових, жовчних шляхів, ангіна, бронхіт, отит, фарингіт, пневмонія, гонорея). У поєднанні з метронідазолом застосовують при хронічному гастриті, а також пепсичній виразці шлунка і дванадцятипалої кишки.

Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів групи пеніциліну, цефалоспоринів, інфекційний мононуклеоз, вагітність, вік до 18 років.

Побічна дія: алергічні реакції, диспепсичні явища, глосит, стоматит, коліт, гепатит, порушення гемопоєзу.

Комбінація амоксициліну з інгібітором β-лактамази **кислотою клавулановою** має назву **амоксиклав (аугментин, клавоцин, клавунат)**.

Карбеніциліну динатрієва сіль — препарат широкого спектра дії, який перевищує спектр дії ампіциліну. До неї чутливі грампозитивні й особливо грамнегативні бактерії, а також синьогнійна паличка, протей, сальмонели, шигели, ешерихії, інші ентеробактерії, збудники холери.

Карфеніцилін і тикарцилін подібні за дією до карбеніциліну, проте карфеніцилін є також кислотостійким, і його можна вводити всередину.

Піперацилін, азлоцилін, мезлоцилін більше впливають на клебсієли та синьогнійну паличку, ніж **карбеніцилін, карфеніцилін і тикарцилін**.

Відома також комбінація піперациліну з інгібітором β-лактамаз **тазобактамом, тазоцин**, який є високоефективним препаратом при внутрішньочеревних інфекціях (перитоніт), пневмонії, інфекціях шкіри, м'яких тканин, урологічних, гінекологічних.

Оксациліну натрієва сіль (оксазоцилін, простафілін та ін.) — напівсинтетичний антибіотик з переважною дією на грампозитивні мікроорганізми, не руйнується в кислому середовищі шлунка, тому його застосовують через рот і парентерально.

Фармакокінетика. Після перорального прийому швидко абсорбується в кишках, створюючи максимальну концентрацію в крові через 1 — 1,5 год, у терапевтичних концентраціях визначається протягом 2 — 3 год. При внутрішньом'язовому введенні максимальна концентрація оксациліну в крові визначається через 30 — 45 хв, проте зберігається в ній дещо коротший час. З крові антибіотик надходить до внутрішніх органів, особливо високий вміст його зафіксовано у нирках, печінці.

Показання: інфекційні процеси, викликані стафілококом, стійким до пеніциліну; стафілококові септичні процеси, пневмонія, інші захворювання органів дихання, сечових шляхів, печінки, жовчних шляхів, кісток (остеомиєліт, остит) тощо.

Призначають через рот дорослим і дітям після 6 років — по 0,25 — 0,5 г на прийом через 4 — 6 год, за годину до чи через 2 — 3 год після їди. Внутрішньом'язово дорослим і дітям після 6 років вводять по 2 — 4 г на добу на 4 — 6 прийомів; дітям від 2 до 6 років — по 2 г на добу; від 2 місяців до 2 років — 1 г на добу; до 3 місяців — 60—80 мг/кг; новонародженим та недоношеним дітям — по 20 — 40 мг/кг на добу.

Побічна дія: алергічні реакції, при застосуванні всередину — диспепсичні явища, кандидоз та інші суперінфекції.

12.2.1.1.2. Препарати групи цефалоспоринової.

До групи цефалоспоринової належать напівсинтетичні антибіотики, ядро молекул яких складає 7-аміноцефалоспоринова кислота. Це антибіотики широкого спектра дії. Подібно до групи препаратів пеніцилінової, пригнічують біосинтез клітинної оболонки, але мають більше точок взаємодії на оболонці, здатні до неповної перехресної алергії з ними. Виявляють бактерицидну дію. Стійкі порівняно з пеніцилінами до руйнівної дії β-лактамаз, грамнегативних бактерій. Їх можна розділити на *ентеральні та парентеральні*.

Класифікація. Усі препарати групи цефалоспоринової також поділяють на препарати 4 генерацій, або поколінь:

1. Цефалоридин (цепорин), цефазолін (кефзол, тотациф), цефалексин (цепорекс); діють переважно на грампозитивні і деякі грамнегативні бактерії.

2. Цефамандол (кефазол), цефуроксим (ультраксим, кетоцеф), цефтріаксон (логациф); мають широкий спектр протимікробної дії, стабільність до β-лактамаз, діють переважно на ентеробактерії, не впливають на синьогнійну паличку.

3. Цефоперазон (цефобід), цефотаксим (клафоран), цефтазидим (фортум); препарати широкого спектра дії з переважним впливом на синьогнійну паличку і протей.

4. Цефпіром (кейтен), цефокситин (мефоксин), цефепім (максипім) мають переважний вплив на бактерії та інші анаероби.

Цефазолін (кефзол, тотациф) краще впливає на грамнегативні бактерії. Його особливістю є більш високий вміст у крові, жовчі й особливо в сечі. Нефротоксичність цефазоліну менша, порівняно з першим препаратом групи цефалоспоринової цефалоридином. При призначенні кефзолу трапляються випадки суперінфекції, кандидозу і синьогнійної інфекції. Застосовується тільки парентерально: внутрішньом'язово, внутрішньовенно (крапельно або струминно).

Побічна дія: іноді алергічні реакції, висип, еозинофілія, підвищення температури тіла, диспепсичні явища, кандидоз, рідко — лейкопенія.

Цефпіром (кейтен) — антибіотик четвертого покоління цефалоспоринових. Має в молекулі позитивний і негативний заряди, що дає змогу йому проникати крізь мембрани грамнегативних бактерій, забезпечує стійкість відносно β-лактамаз і широкий спектр антибактеріальної дії (висока ефективність відносно грампозитивних і грамнегативних аеробних і анаеробних мікроорганізмів).

Показання: лікарняні та позалікарняні інфекції, емпірична терапія при захворюваннях дихальних шляхів, септицемії, інфекції сечових шляхів, шкіри і м'яких тканин, хірургічних інфекцій.

Побічна дія, протипоказання: подібні до інших похідних цефалоспоринової.

Цефепім (максипім) має дуже високу стійкість до β-лактамаз і швидко проникає всередину грамнегативних бактеріальних клітин.

12.2.1.1.3. Карбапенеми.

Першим препаратом карбапенемів є **іміпенем**, напівсинтетичний антибіотик широкого спектра дії, що походить від тіснаміцину, продукту *Streptomyces cattleya*.

Препарат є ефективним щодо грампозитивних, грамнегативних бактерій, аеробних та анаеробних мікроорганізмів.

Механізм дії іміпенему, як і інших β-лактамних антибіотиків, пов'язаний з пригніченням синтезу клітинної оболонки мікроорганізмів. На відміну від пеніцилінової препарат стійкий до дії β-лактамаз, але руйнується

дигідропептидазою-1.

У зв'язку з цим у клінічній практиці застосовують препарат **тієнам**, що містить іміпенем та інгібітор дегідропептидази-1 циластатин. Аналогічним комбінованим препаратом є **примаксин**.

Ці препарати вводять тільки внутрішньовенно.

Показання: тяжкі інфекції різної локалізації (пневмонія, бронхіт, перитоніт, сепсис, захворювання сечових шляхів, шкіри).

Меропенем (меронем) — антибіотик групи карбапенемів, за будовою близький до іміпенему. Має позитивні властивості іміпенему і циластатину.

Фармакокінетика. Меропенем при парентеральному введенні швидко створює бактерицидну концентрацію в крові — через 30 хв. Слабко зв'язується з білками плазми крові (2 %). Добре проникає в тканини та рідини організму. Через 6 год рівень препарату в плазмі крові значно знижується (до 1 мкг/мл).

Препарат частково метаболізується в організмі. Близько 70 % виводиться у незміненому вигляді. У осіб похилого віку екскреція гальмується.

Фармакодинаміка. Препарат широкого спектра дії. Впливає на більшість грампозитивних, грамнегативних, аеробних та анаеробних бактерій. Порушує синтез клітинної оболонки.

Стійкі до меропенему *Xanthomonas maltophilis*, *Enterococcus faecium* та метицилінрезистентні стафілококи. Тип дії — бактерицидний.

Показання: інфекції дихальних шляхів (пневмонія, в тому числі госпітальна — нозокоміальна, бронхіт), сечових шляхів, черевної порожнини, гінекологічні інфекції (ендометрит), шкіри, м'яких тканин, менінгіт, септицемія. Разом з противірусними і протимікозними засобами призначають при полімікробних інфекціях.

Протипоказання: підвищена чутливість до меропенему.

Побічна дія: висипи, кропив'янка, свербіж, біль у животі, нудота, блювання, діарея, тромбоцитопенія, еозинофілія, нейтропенія, підвищення активності ферментів печінки, головний біль, парестезії, кандидоз порожнини рота і піхви; тромбоз, біль, запалення при внутрішньовенно-му введенні, дискомфорт при внутрішньом'язовому введенні.

12.2.1.1.4. Монобактами.

Азтреонам (азактам) — антибіотик групи монобактамів, який, на відміну від пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів, має моноциклічну лактамну систему.

Фармакокінетика. При парентеральному введенні препарат швидко створює бактерицидні концентрації у крові.

Фармакодинаміка. Антибіотик широкого спектра дії. Механізм дії пов'язаний з порушенням синтезу оболонки мікроорганізмів. Стійкий до дії β-лактамаз. Тип дії — бактерицидний. Впливає переважно на грамнегативні аеробні мікроорганізми, у тому числі на штами — продуценти β-лактамаз. *Pseudomonas spp.* (за винятком *pseudomonas aeruginosa*) стійкі до азтреонаму. Практично неактивний відносно грампозитивних аеробних та анаеробних бактерій. Між азтреонамом та поліглікозидами існує перехресна стійкість. Азтреонам не порушує баланс мікрофлори кишківника. Поєднує ефекти **пеніцилінів, цефалоспоринів, кліндаміцину, метронідазолу, аміноглікозидів**.

Показання: тяжкі бактеріальні інфекції сечових шляхів (пієлонефрит, цистит, уретрит, простатит, гонорея), дихальних шляхів (пневмонія, емпієма плеври), менінгіт, сепсис, захворювання органів черевної порожнини і малого таза, післяопераційні інфекційні ускладнення, перитоніт, захворювання кісток, суглобів, шкіри, м'яких тканин.

Протипоказання. Тяжкі порушення функції нирок, печінки, підвищена чутливість до азтреонаму.

Побічна дія: висипи на шкірі, множинна еритема, петехії, кропив'янка, свербіж, підвищення протромбінового часу, а також активованого часткового тромбопластинового часу, тромбоцитопенія, еозинофілія, диспепсія, нудота, блювання, порушення смаку, підвищення активності ферментів печінки, флебіт, тромбоз, головний біль, потьмарення свідомості, міальгія, біль у кістках, стоматит, набряки молочних залоз.

12.2.1.2. Макроліти і азаліди.

Макроліди (еритроміцин, олеандоміцину фосфат, спіраміцин) — це антибіотики, які в основі молекули містять макроциклічне лактонне кільце, пов'язане з одним чи кількома вуглеводневими залишками.

Макроліди *поділяють* на препарати, які отримують біосинтетичним шляхом, або природні (**еритроміцину, олеандоміцину фосфат**), та напівсинтетичні. Вони є резервними антибіотиками, до яких чутливі грампозитивні, грамнегативні коки, мікоплазми, бруцели, рикетсії, клостридії, коринебактерії. Неактивні до грамнегативних бактерій, вірусів, грибів. Діють бактериостатично. Малотоксичні, майже не викликають алергічних реакцій.

Фармакокінетика. Еритроміцин добре абсорбується у травному каналі, проте, зважаючи на його здатність руйнуватися в кислому середовищі шлунка, препарат слід приймати за годину до їди. Він також швидко абсорбується у прямій кишці. Максимальна концентрація визначається через 3 — 4 години, тримається протягом 6 — 7 годин. Слабко зв'язується з білками плазми. Більше накопичується в печінці, легенях, селезінці, лімфатичних вузлах. Добре проникає крізь плаценту, гірше — через гематоенцефалічний бар'єр. Виводиться з сечею і жовчю.

Призначають перорально або місцево. Для внутрішньовенного введення існує форма — еритроміцину **фосфат**.

Показання: захворювання дихальних шляхів, скарлатина, коклюш (кашлюк), дифтерія (разом з дифтерійною

сироваткою), сепсис, остеомієліт, хвороба легіонерів, інфекційні захворювання новонароджених, викликані хламідіями.

Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до антибіотика, тромбоз, тяжкі порушення функції печінки, захворювання з алергічним компонентом.

Побічна дія: диспепсичний ефект — подразнювальна дія на слизові оболонки шлунка і тонкої кишки, посилення перистальтики кишківника; іноді алергічні реакції, у випадках тривалого приймання — гепатотоксичність.

До **олеандоміцину фосфату** мікрофлора швидко стає стійкою, тому його комбінують з **тетрацикліном (олететрин)**.

Останнім часом отримано нові напівсинтетичні макроліди з 14-членним кільцем (**кларитроміцин, рокситроміцин, диритроміцин, флуритроміцин**). Ці макроліди мають широкий спектр дії. Їх призначають при інфекціях дихальних, сечових шляхів, отиті, синуситі, дифтерії, коклюші, хворобі легіонерів та ін.

Кларитроміцин — антибіотик групи макролідів.

Фармакокінетика. Препарат добре абсорбується з травного каналу. Максимальна концентрація у крові досягається через 1—2 год й утримується 8—12 год. Метаболізується з утворенням 14-гідроксикларитроміцину, який має слабшу хіміотерапевтичну дію порівняно з кларитроміцином. Виділяється головним чином нирками і з жовчю. Має високу протимікробну активність відносно коків, мікоплазми, хламідій, токсоплазми, *Helicobacter pylori*.

Показання: менінгіт, тонзиліт, синусит, бронхіт, пневмонія, дерматит, токсоплазмоз, захворювання, що викликані хламідіями, *Helicobacter pylori*, зокрема виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки.

Препарат *призначають* по 0,25 — 0,5 г 2 рази на добу, курс лікування 5—14 днів.

Кларитроміцин хворі переносять добре. Інколи виникає біль у ділянці живота, нудота, пронос. Хворим з недостатністю нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дозу кларитроміцину зменшують у 2 рази. З обережністю призначають хворим з порушенням функції печінки.

Протипоказання: захворювання печінки.

Близькими до макролідів є **азаліди**.

Шляхом введення в макроциклічне лактонне кільце **еритроміцину** адаметильної групи було синтезовано нову сполуку з 15-членним кільцем, яка має принципово нові властивості — **азитроміцин (сумамед)**.

Азитроміцин є першим представником групи антибіотиків-азалідів.

Фармакокінетика. Швидко абсорбується у травному каналі, що забезпечується його стійкістю та лінофільністю. Максимальна терапевтична концентрація в крові досягається через 2,5 — 3 год і становить 0,4 мг/л. Біодоступність 37 %.

Добре проникає в дихальні шляхи, органи сечостатевої системи (у передміхурову залозу), шкіру і м'які тканини.

Слабко зв'язується з білками плазми крові, добре проникає в еукаріотичні клітини, концентрується в середовищі з низьким рН навколо лізосом. Це сприяє елімінації внутрішньоклітинних збудників. Азитроміцин здатний зв'язуватися з фагоцитами, які забезпечують його надходження до вогнищ інфекції та вивільнення у процесі фагоцитозу. Концентрація препарату у вогнищах інфекції вища, ніж у здорових тканинах, що пов'язано із ступенем набряку у вогнищах запалення. Азитроміцин зберігається в бактерицидних концентраціях у вогнищах запалення протягом 5 — 7 днів після прийому, що дає змогу проводити короткі курси лікування — протягом 3 — 5 днів.

Виведення азитроміцину відбувається у 2 етапи. Перший період напіввиведення становить 14 — 20 год, другий — 41 год. Це дає змогу приймати препарат 1 раз на добу.

Фармакодинаміка. Азитроміцин — антибіотик широкого спектра дії. Тип дії — бактерицидний. Є високоефективним препаратом щодо грампозитивних мікроорганізмів, у тому числі тих, що продукують β-лактамазу (стафілококи, стрептококи, пневмококи), так і грамнегативних мікроорганізмів (ентерококи, кишкова та гемофільна палички, шигели, сальмонели), а також мікоплазми, легіонел, бактероїдів.

Порівняно з **еритроміцином** ефективніший відносно грамнегативних мікроорганізмів, більш стійкий у кислому середовищі шлунка, повільніше виводиться, довше діє, краще переноситься.

Показання: захворювання, що викликані чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції верхніх дихальних шляхів (ангіна, синусит, тонзиліт, середній отит), скарлатина, інфекції нижніх дихальних шляхів (бактеріальна, атипова пневмонія, бронхіт), інфекції шкіри та м'яких тканин (бешіха, імпетиго, вторинно інфікований дерматит), інфекції сечостатевої системи (неускладнений уретрит, цервіцит); хвороба Лайма (бореліоз) - для лікування у початковій стадії, захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки, асоційовані з *Helicobacter pylori*.

Протипоказання: підвищена чутливість до антибіотиків групи азалідів і макролідів; порушення функції нирок, печінки.

Побічна дія: нудота, діарея, біль у животі, блювання, метеоризм, транзиторне підвищення активності ферментів печінки, алергічні реакції, частіше висипи.

12.2.1.3. Препарати групи лінкоміцину.

Близькою до макролідів і азалідів за спектром, механізмом і фармакологічними властивостями є група лінкоміцину: **лінкоміцину гідрохлорид, кліндаміцин**.

Лінкоміцину гідрохлорид дуже активно впливає на більшість штамів патогених стафілококів, а також на пневмокок, стрептокок, клостридії, збудників сибірки, дифтерії, бактероїди, пастерели та деякі інші бактерії,

спірохети, актиноміцети, мікоплазми. Стійкі до його дії менінгококи, гонококи, гемофільна паличка. Стійкість до препарату розвивається повільно. Дія лінкоміцину гідрохлориду головним чином бактеріостатична, у високих концентраціях — бактерицидна. Можливий антагонізм з антибіотиками-макролідами. Лінкоміцин накопичується у кістковій тканині.

Показання: гострий і хронічний остеомієліт, пневмонія, гнійні ураження шкіри і м'яких тканин тощо.

Побічна дія: диспепсичні явища, можливе виникнення псевдомембранозного коліту, іноді негативний вплив на кровотворення — лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія; у випадках тривалого лікування — підвищення трансаміназної активності, кишковий дисбактеріоз, алергія: при внутрішньовенному введенні — артеріальна гіпотензія, загальна слабкість, слабкість скелетної мускулатури.

Кліндаміцин має широкий спектр дії, є активнішим у 2—10 разів, ніж лінкоміцин.

12.2.1.4. Препарати групи тетрацикліну.

До групи тетрацикліну належать антибіотики, в основі структури яких є конденсована чотирициклічна система.

Виділяють препарати, які отримані біосинтетичним шляхом, як продукти грибів *Streptomyces aureofaciens* (**тетрациклін**, **тетрацикліну гідрохлорид**) та напівсинтетичні похідні — **метацикліну гідрохлорид** (**рондоміцин**), **доксидикліну гідрохлорид** (**вібраміцин**).

Тетрацикліни мають широкий спектр дії. Вони активні відносно грампозитивних і грамнегативних коків, збудників бациллярної дизентерії, черевного тифу, патогенних спірохет, збудників особливо небезпечних інфекцій: чуми, туляремії, бруцельозу, холери, рикетсіозу, збудників пситакозу, трахоми, венеричної гранульоми, деяких найпростіших. Не впливають на синьогнійну паличку, істинних вірусів, гриби, найпростіших.

Механізм бактеріостатичної дії пов'язаний з гальмуванням синтезу білка мікробної клітини (зв'язок з малими SO-S субодинамиціями рибосом), пригніченням ферментних систем (внаслідок утворення хелатних зв'язків із Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+}), конкуренцією з **рибофлавіном**.

Фармакокінетика. Абсорбуються в тонкій кишці не повністю, забезпечують бактеріостатичні концентрації через 2—4 год, утримуються у кров'яному руслі 6 — 8 год. Затримують абсорбцію молока, лікарських засобів та продуктів харчування, які містять кальцій, магній, залізо, алюміній. Утворюють малорозчинні комплекси з кальцієм, залізом. У випадках приймання вагітними і годувальницями у дітей може розвиватися карієс зубів. Розподіляються рівномірно в усіх органах і тканинах, але переважно в печінці й кістках.

Тетрацикліни добре проходять крізь плаценту, частково через ГЕБ. Виводяться з сечею, фекаліями, молоком, жовчю. Частина тетрациклінів повторно абсорбується з тонкої кишки.

Показання: рекомендують приймати разом з ністатином, вітамінами групи В, при порушенні травлення — з галаскорбіном, лактозою. Ефективні при інфекційних процесах органів травного і дихального апаратів, сечових, жовчних шляхів, у хворих на актиномікоз, пситакоз, бруцельоз, газову гангрену, дифтерію, холеру, сифіліс, з гнійними ранами тощо.

Протипоказання: вагітність (можлива тератогенна дія), захворювання печінки і крові, дітям перших років життя.

Побічна дія: ускладнення з боку травного каналу, гепатотоксичність, дисбактеріоз, лейкопенія, агранулоцитоз, алергічні реакції.

Доксидикліну гідрохлорид (вібраміцин) порівняно з тетрацикліном краще абсорбується, довше затримується в організмі, його застосовують у менших дозах. Рідше, ніж при прийомі тетрацикліну, спостерігається побічна дія.

Метацикліну гідрохлорид також є препаратом тривалої дії, проте поступається за активністю **доксидикліну**.

12.2.1.5. Препарати групи левоміцетину.

Левоміцетин отримують шляхом хімічного синтезу. Це речовина, ідентична природному антибіотику, є продуктом культури гриба *Streptomyces venezuelae*.

Фармакокінетика. З кишківника левоміцетин абсорбується добре. Максимальна концентрація його визначається приблизно через 2 год і утримується протягом 6 — 8 год. Левоміцетин швидко проникає в різні тканини, крізь ГЕБ і плаценту. Накопичується здебільшого в печінці та нирках. Біотрансформується в печінці. Головним метаболітом є глюкуронід левоміцетину. Аміносполуки утворюються в меншій кількості.

Метаболіти не мають протимікробних властивостей. При порушенні функції печінки метаболізм левоміцетину уповільнюється, що сприяє збільшенню $T_{1/2}$. Виводиться переважно з сечею.

Фармакодинаміка. Має широкий спектр дії: активний щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, рикетсій, спірохет, а також збудників трахоми, пситакозу тощо.

Механізм дії пов'язаний з пригніченням синтезу білка мікроорганізмів (зв'язок з субодинамиціями SO—S рибосом).

Неактивний відносно мікобактерій туберкульозу, грибів, найпростіших. Має переважно бактеріостатичну дію.

Показання: бруцельоз, черевний тиф, генералізовані форми сальмонельозу, псевдотуберкульозу, менінгококова інфекція, коклюш, інфекційний мононуклеоз, висипний тиф, рикетсіози.

Протипоказання: індивідуальна непереносність, захворювання органів кровотворення, гепатит, хронічні захворювання шкіри і слизових оболонок.

Побічна дія: диспепсичні явища, зокрема нудота, блювання, подразнення слизових оболонок ротової

порожнини; шкідливий вплив на систему кровотворення (ретикулоцитопенія, гранулоцитопенія, зменшення кількості еритроцитів), дисбактеріоз, вторинний мікоз, подразнення в ділянці відхідника, збудження, висипи. Тяжка інтоксикація виникає у немовлят (сірий синдром), що пов'язано з повільною екскрецією препарату і недостатністю активності ферментів.

Припустимо поєднання левоміцетину з **еритроміцином, олеандоміцином, ністатином, леворином**, а також з **канаміцином, мономіцином, гентаміцином і тетрациклінами**. Підсилюється токсичність у поєднанні з ристоміцином, циклосерином. Зменшується тривалість дії у комбінації з фенобарбіталом. Поєднання з бензилпеніциліном несумісне.

Левоміцетину стеарат краще переноситься хворими.

Левоміцетину сукцинат розчинний застосовують парентерально.

12.2.1.6. Аміноглікозиди.

Аміноглікозиди — це сполуки, до складу яких входять два або більше аміоцукрів, ядра молекул яких сполучені між собою глікозидними зв'язками.

За спектром протибактеріальної дії аміноглікозиди поділяють на три покоління:

1. Природні антибіотики: **стрептоміцину, неоміцину, канаміцину, мономіцину сульфат**.
2. Природний антибіотик **гентаміцину сульфат**.
3. Напівсинтетичні препарати: **тобраміцин, сизоміцину, амікацину сульфат, нетилміцин**.

Більшість аміноглікозидів — природні антибіотики, які утворюються променистими грибами *Streptomyces* або *Micromonospora* spp. Третє покоління аміноглікозидів — **амікацину сульфат (похідна канаміцину), нетилміцин (похідна сизоміцину)** — отримані напівсинтетичним шляхом модифікації природних молекул.

Антибіотики першого, другого і третього поколінь мають широкий спектр дії (діють бактерицидно відносно більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів). Мають подібні фармакологічні властивості, особливості побічних реакцій — ото-, невро-та нефротоксичність різного ступеня.

Головною відмінністю антибіотиків-аміноглікозидів другого і третього поколінь від першого є ширший діапазон дії, у тому числі відносно *Pseudomonas*, вища антибактеріальна активність.

Стрептоміцин серед антибіотиків першого покоління зберігає своє значення як основний протитуберкульозний антибіотик. Його отримують у процесі вирощування культури гриба *Actinomyces globisporae*. Частіше застосовують у вигляді стрептоміцину сульфату для внутрішньом'язового введення.

Фармакокінетика. **Стрептоміцину сульфат** при пероральному введенні в кишках адсорбується повільно і мало, майже не надходить у кров і сечу (ідентифікують 0,5 — 2 % введеної дози). Решта виводиться з фекаліями.

При внутрішньом'язовому введенні швидко абсорбується в кров, надходить до більшості тканин і внутрішніх органів, а також у жовч і сечу. У внутрішніх органах концентрації стрептоміцину сульфату більші, ніж у крові, в якій максимальний вміст препарату визначають через 1 — 2 год після введення, в терапевтичних концентраціях зберігається протягом 8—12 год. Стрептоміцину сульфат надходить у суглоби, у незначній кількості — в цереброспінальну рідину. Особливо довго стрептоміцину сульфат зберігається в печінці, нирках, легко абсорбується крізь плаценту.

При введенні у вигляді аерозолу абсорбується швидко, утворює терапевтичні концентрації в крові через 30хв. Виводиться переважно з сечею — до 70 % введеної дози. З жовчю виводиться повільніше (до 1 % дози).

Фармакодинаміка. Механізм дії полягає у пригніченні синтезу білка в клітинах чутливих мікроорганізмів: зв'язується з рибосомою мікробної клітини, перешкоджаючи їй взаємодії з РНК. Стрептоміцину сульфат також фіксується клітинною мембраною, порушує її проникність, сприяє втраті йонів калію, амінокислот, нуклеотидів. У бактеріальній клітині стрептоміцину сульфат також порушує окисно-відновні процеси.

Препарат має широкий спектр антимікробної активності (діє бактерицидно). До нього чутливі більшість видів грамнегативних і кислостійких бактерій. Чутливі також грампозитивні види, але рідше і менше. Високочутливими є мікобактерії туберкульозу, а також шигели, сальмонели, ешерихії, деякі штами клебсіел, протею, синьогнійної палички, патогенного стафілокока, збудника чуми, туляремії, сапу, коклюшу, лістеріозу, бруцельозу тощо. Чутливість окремих штамів одного виду бактерій може бути різною.

Стійкість до стрептоміцину розвивається швидко.

Показання: різні форми туберкульозу, деякі форми гнійної інфекції (наприклад, ентерококовий ендокардит), інфекційні хвороби.

Протипоказання: підвищена чутливість до стрептоміцину, органічні зміни VIII пари черепних нервів, вагітність, порушення функції нирок, печінки, стрептоміциностійкість збудника; обережності потребує тяжка форма гіпертензивної хвороби, стан після інфаркту міокарда.

Побічна дія: ототоксичність (порушення функції присінково-завиткового апарату) — порушення рівноваги і слуху; невротоксичність — нудота, блювання, судоми, підвищення температури тіла, порушення зору, марення, галюцинації, неврит, невральгія; погіршення нервово-м'язової передачі внаслідок зниження чутливості н-холінорецепторів гладкої мускулатури і пригнічення секреції ацетилхоліну; серцево-судинні порушення (біль у ділянці серця, тахікардія, задишка); порушення абсорбції в кишках жирів, вуглеводів, вітамінів, солей; алергічні реакції; тератогенна дія.

Неоміцину сульфат (міцерин) виробляється *Actinomyces fradiae*.

Фармакокінетика. Неоміцину сульфат застосовують усередину, зовнішньо у вигляді мазі. В кишках майже не абсорбується. Переважна кількість виводиться з фекаліями.

Фармакодинаміка. — див. «Стрептоміцину сульфат». Неоміцину сульфат має широкий спектр дії, у тому

числі впливає на деякі штами синьогнійної палички, протею, амєб. Мало впливає на стрептокок, пневмокок, ентерокок, активно — на збудників актиномікозу.

Показання: усередину при кишкових інфекціях в передопераційному періоді, у випадках печінкової коми; зовнішньо — хронічний дерматит, екзема, інфіковані рани, панариції, інші гнійно-запальні процеси.

При місцевому застосуванні — з хіміотерапевтичними препаратами, кортикостероїдними гормонами або ферментами, у разі прийому всередину можна поєднувати з **поліміксину М сульфатом, ністатином, леворином**.

Мономіцин — антибіотик, який продукується грибом *Actinomyces circulatus*, займає друге місце за токсичністю після неоміцину. Спектр дії — грампозитивні та грамнегативні бактерії, найпростіші (балантидії, лейшманії, лямбії, трихомонади, амєби), а також деякі гельмінти.

Показання: шкірний лейшманіоз.

Канаміцин — антибіотик, який продукують культури гриба *Streptomyces ka-namyceticus*. Його застосовують у вигляді канаміцину сульфату.

Спектр дії наближається до спектра дії мономіцину та неоміцину, але канаміцин також діє на мікобактерії туберкульозу, ентеробактерії, стафілокок, бруцели, збудника сибірки, вібріони та ін.

Показання: гнійно-запальні захворювання, наприклад, хірургічні, туберкульоз.

Протипоказання, побічна дія — див. «Стрептоміцину сульфат».

Причинами обмеження широкого застосування аміноглікозидів першого покоління при гнійній інфекції є значне поширення стійких до їх дії штамів збудників (частіше до **стрептоміцину**, меншою мірою — **канаміцину**), висока частота побічних реакцій (**неоміцин, мономіцин**), що було підставою для обмеження їх парентерального введення.

Гентаміцину сульфат (гараміцин, генцин, гідоміцин, генталін, ребофацинта ін.) продукується *Micromonospora purpurea*.

Фармакокінетика. Гентаміцин добре абсорбується при внутрішньом'язовому та внутрішньовенному введенні, швидко розподіляється у тканинах. Найвища концентрація у крові при внутрішньовенному введенні визначається через 30 — 45 хв, внутрішньом'язовому — через 12 год. Внутрішньовенно рекомендується вводити повільно: у разі швидкого введення значення максимальної концентрації можуть перевищити припустимі. Добре зв'язується кірковим шаром нирок, еритроцитами, білками плазми (25 — 30 %). Погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, проникність зростає при менінгіті.

Гентаміцину сульфат не метаболізується в організмі. Концентрація в жовчі становить 25 % визначеної у крові. Виводиться з організму з сечею (70 — 90 % протягом 24 год).

Показання: тяжкі інфекції, особливо викликані грамнегативними бактеріями, насамперед синьогнійною паличкою, протеєм, ораціями, клебсієлами, іншими ентеробактеріями, а також стафілококами; місцево — гнійно-запальні рани, інфіковані синьогнійною паличкою, а також у черевну порожнину при гнійно-запальних процесах у гінекологічній та хірургічній практиці.

Тобраміцин за фармакодинамікою подібний до гентаміцину сульфату, проте активніше діє на деякі штами синьогнійної палички.

Сизоміцину сульфат більше впливає на клебсієли та деякі штами протею.

Нетилміцин краще проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Амікацину сульфат (амікін, буклін) — напівсинтетичний антибіотик-аміноглікозид, похідна канаміцину.

Фармакокінетика. При введенні всередину з травного каналу не абсорбується. Вводять внутрішньовенно, внутрішньом'язово. Практично не зв'язується з білками сироватки крові (3 — 6 %), добре розподіляється в тканинах організму. Добре проникає в інтерстиціальну рідину, але концентрація в ній менша, ніж у сироватці крові. Високу концентрацію визначають у кірковому та мозковому шарах нирок, у жовчі — 20 % концентрації в крові.

Погано проникає у бронхіальний секрет. У плевральному ексудаті концентрація становить 80 %. Амікацину сульфат добре надходить у перитонеальний та синовіальний ексудати, погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, якщо немає запалення мозкових оболонок. Виводиться нирками (близько 90 % введеної дози). В організмі не біотрансформується протягом 24 год. $T_{1/2}$ в межах 2—2,5 год.

Фармакодинаміка. За антимікробними, фармакологічними, токсичними та іншими властивостями мало відрізняється від гентаміцину сульфату. Є одним з найактивніших антибіотиків-аміноглікозидів. У випадках тяжких інфекцій, які викликані гентаміциностійкими штамми, амікацину сульфат є антибіотиком вибору. Препарат застосовують також у випадках сепсису, тяжких форм пневмонії, генералізованих форм ранової інфекції, які викликані аеробними грамнегативними бактеріями. При тяжких інфекціях, на фоні нейтропенії, у хворих зі зловживаннями новоутвореннями амікацину сульфат призначають у поєднанні з пеніциліном (**тикарцилін, азлоцилін**), або цефалоспорином (**цефазолін, цефтизидил, цефотаксим**). При сепсисі (ускладненні після операцій на черевній порожнині) препарат рекомендують поєднувати з левоміцетином, кліндаміцином, метронідазолом. Хворим з тяжкою інфекцією, менінгітом призначають у комплексі з β -лактамами.

Активнішим порівняно з амікацину сульфатом є **ідепаніцин**, який можна вводити 1 раз на добу. Він має низьку токсичність.

Відносно клебсієл, сальмонел, ешерихій, серацій активніше діє дактиноміцин.

До аміноглікозидів часто розвивається стійкість мікроорганізмів, механізм якої полягає в наступному:

1. Зміни внаслідок мутацій у рибосомах бактеріальної клітини, втрата ними здатності зв'язувати антибіотик.

2. Зниження проникності клітинної мембрани, відсутність у деяких природностійких мікроорганізмів (бактероїдів) кисень-залежних систем, що забезпечують активний транспорт антибіотиків усередину клітини.

3. Продукція стійкими клітинами ферментів, синтез яких контролюється R-факторами, що інактивують аміноглікозиди шляхом фосфорування, ацетилювання, аденілування. Вплив цих ферментів супроводжується модифікацією молекул аміноглікозидів з втратою їхньої антибактеріальної активності. Серед аміноглікозидів найбільшу стійкість до дії ферментів має амікацину сульфат.

Поєднано аміноглікозиди слід застосовувати з початку лікування, при сепсисі та інших тяжких гнійно-септичних процесах, що викликані *Pseudomonas aeruginosa*, у поєднанні з **азлоциліном, карбеніциліном**; як засіб первинної емпіричної терапії при інфекціях, що виникають на фоні нейтропенії, — у комплексі з **цефотаксимом** або **цефтріаксоном, азлоциліном, карбеніциліном**; при тяжких формах стафілокової інфекції - з **оксациліном**; при виділенні метицилінрезистентних стафілококів — з **рифампіцином**; при клебсієльозній інфекції — з **цефотаксимом, цефазоліном**; при ентерококовому ендокардиті — з **бензилпеніциліном** або **ампіциліном**.

Для розширення спектра антимікробної дії аміноглікозидів у разі змішаної аеробно-анаеробної інфекції їх призначають з **кліндаміцином** або **метронідазолом**, або левоміцетином, **доксациліну гідрохлоридом, карбеніциліном** — залежно від локалізації інфекції (анаеробного компонента мікробної асоціації) як засіб емпіричної терапії при внутрішньолікарняних пневмонії — у комбінації з **цефазоліном, цефотаксимом, цефтріаксоном**.

12.2.1.7. Поліміксини.

В Україні із групи поліміксинів застосовують: **поліміксину М сульфат** для внутрішнього і зовнішнього (у вигляді мазі) застосування та **поліміксину В сульфат** для парентерального введення. Поліміксини є поліпептидними антибіотиками, які складаються з різних амінокислот.

Усі антибіотики-поліміксини є бактерицидними.

Поліміксину М сульфат продукують ґрунтові бактерії *Bacillus polymyxa* та інші споріднені мікроорганізми.

Фармакокінетика. Поліміксину М сульфат погано абсорбується у травному каналі. Головним чином у незміненому вигляді виводиться з фекаліями.

При зовнішньому застосуванні не абсорбується крізь неушкоджену шкіру та слизові оболонки, у тканинах частково зв'язується з РНК та фосфатами.

Поліміксину В сульфат швидко надходить у кров. Біотрансформується переважно в печінці. Виводиться нирками.

Фармакодинаміка. Механізм дії поліміксинів пов'язаний головним чином з руйнівним впливом на клітинну оболонку. Тип дії — бактерицидний. Поліміксини активні переважно відносно грамнегативних мікроорганізмів, синьогнійної палички, кишкової палички, сальмонел, шигел, холерного вібріону, клебсієл, бруцел, аеробактеру. Менш активні відносно грамнегативних бактерій. На патогенні гриби та віруси не впливають. Мають протимікробну дію на позаклітинно локалізовані бактерії.

Показання: дизентерія, колієнтерит, викликаний різними серотипами кишкової палички, клебсієлами, синьогнійною паличкою.

Усередину призначають по 500 000 ОД кожні 4 — 6 годин, протягом 4 — 6 днів, за потреби — до 7 днів.

Зовнішньо застосовують у вигляді мазей та розчинів у випадках ранової інфекції, гнійно-запальних процесів (інфіковані опікові рани, пролежні, абсцеси, флегмона, гайморит, кон'юнктивіт, уретрит тощо).

Протипоказання: індивідуальна непереносність, захворювання нирок.

Побічна дія: у випадках тривалого застосування — алергічні реакції, нефротоксичність.

Несумісні: в розчинах з **ампіциліну натрієвою сіллю**, антибіотиками групи **тетрацикліну, левоміцетином, цефалоспорином**, з ізотонічним розчином **натрію хлориду**, розчинами **амінокислот, гепарином**. При сумісному введенні поліміксину сульфату з аміноглікозидними антибіотиками підвищується їх нефротоксичність, з курареподібними засобами — порушується нервово-м'язова передача.

У комбінації з солями **бензилпеніциліну** та **еритроміцину** активність поліміксину підвищується. Вводиться з 5 % розчином **глюкози**.

12.2.1.8. Рифаміцини.

До групи рифаміцинів належать природні антибіотики, що утворюються в процесі життєдіяльності променистого гриба *Streptomyces mediterranei*, а також отримані на цій основі напівсинтетичні сполуки.

Основним представником цієї групи є **рифампіцин**.

Рифампіцин (бенеміцин, рифадин) — напівсинтетичний антибіотик, похідна сполука рифаміцину.

Фармакокінетика. Добре абсорбується з травного каналу. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 2 год після прийому, повільно знижується протягом 8—12 год. Легко надходить до тканин. Виводиться головним чином з жовчю, частково з сечею.

Фармакодинаміка. Механізм дії пов'язаний з пригніченням синтезу РНК. Спектр дії рифампіцину ширший, ніж у рифаміцину. Має бактерицидну дію на грампозитивні бактерії та мікобактерії туберкульозу, у великих концентраціях діє на деякі грамнегативні бактерії. Ефективний відносно стафілококів, стійких до пеніциліну, та інших антибіотиків.

Показання: туберкульоз, пневмонія, бронхопневмонія, бронхіт, остеомієліт, пієлонефрит, пієлоцистит, холангіт, холецистит, гонорея та інші хвороби, що викликаються чутливими мікроорганізмами, в тому числі інфекції, що викликані пеніциліноутворювальними штамами, лікування і профілактика лепри.

Швидкий розвиток резистентності обмежує його застосування.

Протипоказання: вагітність, для немовлят, жовтяниця, захворювання нирок зі зниженою екскреторною функцією, гепатит, підвищена чутливість.

Побічна дія: алергічні реакції, диспепсія, дисфункція печінки, підшлункової залози, лейкопенія. Препарат зменшує активність антикоагулянтів, забарвлює сечу, харкотиння, слизову рідину в червоний колір (особливо на початку лікування).

Рифабутин — новий (1990-ті роки) напівсинтетичний антибіотик.

Має широкий спектр дії. Є ефективним відносно низки мікобактерій у тому числі мікобактерій туберкульозу. Йому властивий також імуномодулюючий (стимулюючий) ефект.

Рифабутин вважають ефективнішим порівняно з рифампіцином.

Рифаметоприм у капсулах — комбінація рифампіцину з **триметопримом**.

12.2.1.9. Фузидин-натрій.

Фузидин-натрій — натрієва сіль фузидієвої кислоти.

Фармакокінетика. При введенні всередину не інактивується, швидко абсорбується переважно у верхньому відділі тонкої кишки. Максимальна концентрація визначається через 2 — 4 год, підтримується протягом 8 год; терапевтична концентрація зберігається 24 год. Завдяки поверхневій активності на 90 % зв'язується з білками плазми крові, що забезпечує тривалішу його циркуляцію в організмі. Добре надходить дотканий нирок, печінки, легень, у плевральний ексудат, слину. У високих концентраціях накопичується в хрящовій та кістковій тканинах, підшкірній основі, рановому ексудаті. Вміст антибіотика в цереброспінальній рідині менший, ніж у тканинах інших органів. Виводиться переважно з жовчю, незначна частина — з сечею.

Фармакодинаміка. Механізм дії пов'язаний із порушенням синтезу білка. Препарат має відносно вузький спектр дії. Менш активний відносно стрептокока, пневмокока, неактивний відносно більшості видів грамнегативних організмів, грибів та найпростіших.

Дія переважно бактеріостатична.

Показання: стафілококова інфекція (ентероколіт, сепсис, запальні захворювання жовчних шляхів, органів дихання, гематогенний стафілококовий остеомиєліт, фурункульоз, абсцеси, флегмона, мастит); дифтерія, ботулізм, гонорея, лістеріоз.

Для розширення спектра антимікробної дії та запобігання розвитку стійкості мікроорганізмів рекомендують поєднувати з напівсинтетичними пеніцилінами, макролідами, **тетрациклінами**, **левоміцетином**, **стрептоміцину сульфатом**.

Побічна дія: диспепсичні явища, алергічні реакції, ефекти місцевоподразнювальної дії.

12.2.1.10. Похідні антрацикліну.

Антибіотики — похідні антрацикліну (**рубоміцину гідрохлорид**, **доксорубіцину гідрохлорид** та ін.)

Антибіотики.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Бензилпеніциліну натрієва сіль Benzylpenicillinum-natrium У флаконах по 250 000; 500 000; 1 000 000 ОД. Внутрішньом'язово 1 000 000 — 2 000 000 ОД, максимально 40 000 000-60 000 000 ОД на добу; ендолумбально 5000-10 000 ОД. Дітям до року - 50 000-100 000 ОД на 1 кг маси тіла, після року — 50 000 ОД/кг. Внутрішньовенно струминно 1 000 000 — 3 000 000 ОД розчинити в 5— 10 мл води для ін'єкцій, вводити повільно (3 — 5 хв); 1—2 рази на добу поряд із внутрішньом'язовим введенням); крапельно 2 000 000 — 5 000 000 ОД в 100 — 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або глюкози поряд із внутрішньом'язовим введенням.

Біцилін-5 Bicillinum-5 У флаконах по 1 500 000 ОД разом з розчинником по 5 мл. Внутрішньом'язово по 1 500 000 ОД 1 раз на місяць, дітям до 7 років - 600 000 ОД 1 раз на 3 тижні, після 8 років - 1 200 000 ОД 1 раз на місяць.

Оксациліну натрієва сіль Oxacillinum-natrium У флаконах 0,25 і 0,5 г; табл. 0,25 і 0,5 г; капе. 0,25 г. Усередину 0,25 — 0,5 г 4 — 6 разів на добу за годину до їди; внутрішньом'язово 2 — 4 г на добу. Дітям: після народження — всередину 90— 150 мг/кг, до 3 міс. — 200 мг/кг, до 2 років — 1 г, до 6 років — 2 г, після 6 років — 3 г на добу; внутрішньом'язово після народження 20 — 40 мг/кг, до 3 міс. — 60 — 80 мг/кг, до 2 років — 1г, після 6 років — 2 — 4 г на добу.

Ампіциліну тригідрат Ampicillini trihydras Таблетки 0,25; капсули по 0,25 г. Усередину 0,5 г 4 — 6 разів на добу; дітям до 13 років — 0,1-0,2 г/кг/добу протягом 7 — 14 діб.

Амоксицилін Amoxicillinum Капсули і таблетки по 0,25 і 0,5 г; суспензія по 5 мл, яка містить 250 мг препарату

Цефотаксим Cefotaxim У флаконах по 0,5; 1; 2 г. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно дорослим по 1—2 г 2 рази на добу

Цефалексин Cefalexinum Капсули по 0,25 г; порошок по 2,5 г у склянках по 150 мл для суспензії. Усередину по 0,25 — 0,5 г 4 рази на добу; дітям 25 — 50 мг/кг на добу.

Цефазолін Cephazolin У флаконах по 0,25; 0,5; 1; 2 і 4,0 г. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно по 0,5—1 г через 6 — 8 годин, у тяжких випадках — 6 г на добу. Дітям — по 25 — 50 мг/кг на добу (2 — 3 введення).

Цефпіром Cefpirom Порошок у флаконах по 0,25, 0,5 і 2 г. Внутрішньовенно крапельно, внутрішньовенно болюсно або внутрішньом'язово добовою дозою 4 г, по 2 г з 12-годинним інтервалом

Азтреонам Aztreonam Порошок у флаконах по 0,5 і 1 г (додається L-аргінін 390, 780 мг) Внутрішньовенно, внутрішньом'язово по 0,5—1, 2 г кожні 8 год. Попередньо розчиняють у 3 мл води для ін'єкцій для внутрішньо-

м'язового і в 10 мл — для внутрішньовенного введення.

Меропенем Meropenem Порошок у флаконах по 0,5 і 1 г. Розчин готують *ex tempore*; розчиняють у 10 — 20 мл води для ін'єкцій, розводять у 5 % розчині глюкози або ізотонічного розчину натрію хлориду. Внутрішньовенно крапельно

Протимікробні та протипаразитарні засоби.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Азитроміцин Azithromicin Таблетки по 0,125, 0,5 г; капсули по 0,25 г; сироп, що містить 0,1 або 0,2 г (форте) у 5 мл; ліофілізований порошок для приготування суспензії для приймання всередину — 0,1 або 0,2 г (форте) в 5 мл. При захворюваннях дихальних шляхів призначають 0,5 г на добу протягом 3 днів; при уретриті — 1 г раз на добу; при захворюваннях травного каналу — по 1 г на добу протягом 3 днів

Амікацину сульфат Amikacini sulfas У флаконах по 2 мл розчину, який містить 100 або 500 мг препарату. Внутрішньовенно, внутрішньом'язово по 10 — 15 мг/кг на добу (в 2 — 3 прийоми)

Гентаміцину сульфат Gentamycini sulfas У флаконах по 0,08 г; в ампулах по 1 і 2 мл 4 % розчину; 0,1 % мазь по 10 — 15 г; 0,3 % розчину (очні краплі) по 1,5 мл в тюбиках -крапельницях. Внутрішньом'язово по 0,4, 0,8, 1,2 мг/кг 2 — 3 рази на добу; зовнішньо 0,1 % розчин або 0,1 % присипка, мазь; інгаляції 4 мг/мл 4 рази на добу.

Еритроміцин Erythromycinum Порошок; таблетки по 0,1, 0,25 г; капсули по 0,1—0,25 г; мазь 1 %. Усередину по 0,25 — 0,5 г 4 — 6 разів на добу за 1 — 1,5 год до їди; дітям — 50 мг/кг на добу.

Лінкоміцину гідрохлорид Lincomycini hydrochloridum Капсули по 500 мг; в ампулах по 1 мл 30 % розчину; у флаконах по 2 мл

Тетрациклін Tetracyclinum Таблетки по 0,05, 0,1, 0,25 г, покриті оболонкою; мазь для очей по 3, 7 і 10 г (1 г - 10 000 ОД). Усередину для дорослих 0,2 — 0,25 г 3 — 4 рази на добу; дітям після 8 років — 20 — 25 мг/кг; зовнішньо за нижню повіку 3 — 5 разів на день

Левоміцетин Laevomycetinum Таблетки по 0,25 — 0,5 г, покриті оболонкою — по 0,25 г; пролонгованої дії — по 0,65 г; капсули по 0,1, 0,25, 0,5 г; очні краплі — 10 мл 0,25 % розчину. Усередину по 0,25 — 0,75 г 3 — 4 рази на добу за 20 — 30 хв до їди; дітям до 3 років — 10 — 15 мг/кг; до 8 років — 0,15 — 0,2 г, після 8 років — 0,2 — 0,3 г 3 — 4 рази на добу

Рифампіцин Rifampicinum Капсули 0,15 і 0,05 г (для дітей); в ампулах по 0,15 г. Усередину по 0,15 — 0,3 г 2 — 3 рази на добу; внутрішньовенно по 0,3 — 0,9 г на добу.

Стрептоміцину сульфат Streptomycin i sulfas У флаконах по 0,25, 0,5, 1 г. Внутрішньом'язово по 0,5 — 2 г на добу, розчиняючи у 2 — 5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 0,25 — 0,5 % розчину новокаїну; інтратрахеально по 0,25 — 0,5 г в 5 — 10 мл 0,5 % розчину новокаїну

Неоміцину сульфат Neomycini sulfas Таблетки по 0,1 і 0,25 г; у флаконах по 0,5 г; мазь 0,5 — 2 % по 15-30 г. Усередину по 0,1 — 0,2 г 2 рази на добу; дітям — 4 мг/кг 2 рази на добу; зовнішньо — 2 % мазь 1—2 рази на добу або розчин, що містить 5 мг (5 000 ОД) препарату.

12.2.2. Сульфаніламідні препарати.

Сульфаніламідні препарати — це синтетичні хіміотерапевтичні засоби, похідні сульфанілової кислоти, які здатні значною мірою пригнічувати розвиток граммпозитивних і грамнегативних бактерій, хламідій, деяких найпростіших і патогенних грибів.

Перший сульфаніламід синтезував у 1908 р. випускник фармацевтичного факультету Віденського університету П. Гельмо. Проте лікувальні властивості нової хімічної сполуки не було досліджено. У 1932 р. німецькі хіміки фірми «Фарбеніндустрі» синтезували червону фарбу, протимікробні властивості якої дослідив Г. Домагк. Він показав, що червона фарба виявляє виражену протимікробну дію у мишей, заражених гемолітичним стрептококом. **Пронтозил** (таку назву отримала червона фарба) запобігав смерті мишей, яким вводили 1000-кратну дозу гемолітичного стрептокока.

Експериментальні дослідження слід було підтвердити клінічними спостереженнями. Драматичний випадок у сім'ї Г. Домагки прискорив ці спостереження. Його дочка захворіла на тяжку форму септицемії з несприятливим на той час прогнозом. Г. Домагк змушений був дати їй проптозил, хоч ця речовина ще не використовувалася для лікування. Дочку було врятовано від неминучої загибелі. Г. Домагк дав згоду на випробування проптозили в різних клініках Німеччини. Звідусіль вчений отримував позитивні відгуки. Звичайний барвник виявився ефективним протимікробним засобом. Узагальнивши експериментальні, клінічні дослідження, Г. Домагк у 1935 р. надрукував у журналі «Deutsche medizinische wochenschrift» статтю «Внесок у хіміотерапію бактеріальних інфекцій». За відкриття лікувальних властивостей проптозили Г. Домагк у 1938 р. отримав Нобелівську премію.

Однак проптозил був запатентований фірмою «Фарбеніндустрі», що мала на препарат ексклюзивне право і встановлювала на нього високі ціни. Працівники Пастерівського інституту в Парижі показали, що дієвим началом проптозили, або **червоного стрептоциду**, є його біла фракція — **амінобензолсульфамід**, який синтезував у 1908 р. П. Гельмо. Це був стрептоцид (**білий стрептоцид**). Оскільки білий стрептоцид не був запатентований, його могли використовувати всі.

Відкриття лікувальних властивостей стрептоциду та інших препаратів цієї групи започаткувало новий етап у лікуванні хворих на інфекційні захворювання — *сульфаніламідну терапію*.

Продуктом для синтезу сульфаніламідів є **кислота сульфанілова**, яку отримують з **ПАБК**.

Сульфаніламідні мають одну спільну формулу.

На сьогодні синтезовано понад 15 000 похідних сульфанілової кислоти, з яких близько 40 впроваджено в медичну практику як антибактеріальні засоби.

Під впливом сульфаніламідних препаратів спостерігається бактеріостатичний ефект *in vivo* та *in vitro* тільки відносно клітин бактерій, що розмножуються. Для протимікробної активності потрібна наявність вільної аміної групи NH_2 у 4-му положенні.

Спектр протимікробної дії сульфаніламідних препаратів досить широкий: грампозитивні та грамнегативні коки, кишкова паличка, шигели, холерний вібріон, кло-стридії, найпростіші (збудники малярії, пневмоцисти, токсоплазми), хламідії (збудники орнітозу), збудники сибірки, дифтерії, чуми, патогенні гриби (актиноміцети, кокцидії), великі віруси (збудники трахоми, пахової гранульоми).

Механізм хіміотерапевтичної дії сульфаніламідних препаратів ґрунтується на спільній структурі їх з парамінобензойною кислотою (ПАБК), завдяки чому вони, конкуруючи з нею, залучаються до метаболізму бактерій.

Шляхом конкуренції з ПАБК сульфаніаміди перешкоджають використанню її мікроорганізмами для синтезу кислоти дигідрофолієвої. Кислота дигідрофолієва за участю редуктази перетворюється на метаболічно активний кофермент — **кислоту тетрагідрофолієву**, що бере участь у процесах синтезу піримідинових основ ДНК та РНК. Мікробна клітина має деяку кількість накопиченої ПАБК, тому дія сульфаніамідів спостерігається після певного латентного періоду, протягом якого відбувається $5,5 \pm 0,5$ генерації.

Таким чином, конкурентний антагонізм між сульфаніамідами і ПАБК значною мірою переважає в бік ПАБК. Тому для протимікробної дії потрібно, щоб концентрація сульфаніаміду в середовищі перевищувала концентрацію ПАБК у 2000 — 5000 разів. Тільки в такому разі мікробні клітини будуть поглинати сульфаніамід замість ПАБК. Ось чому сульфаніамідні препарати потрібно вводити у досить значних дозах. Спочатку призначають 0,5 — 2 г препарату для створення достатньої концентрації в організмі, а потім систематично вводять у дозах, що забезпечать бактеріостатичну концентрацію. Як наслідок, порушується синтез пуринових та піримідинових сполук, нуклеотидів і нуклеїнових кислот, що призводить до пригнічення обміну білків мікроорганізмів, порушує розвиток і поділ їхніх клітин.

Застосування сульфаніамідних препаратів у знижених дозах сприяє утворенню штамів мікроорганізмів, стійких до дії препаратів. Протибактеріальна дія сульфаніамідних препаратів знижується за наявності гною, крові, продуктів розпаду тканин організму, в яких містяться в достатніх кількостях ПАБК та фолієва кислота.

Засоби, які внаслідок своєї біотрансформації в організмі утворюють ПАБК (наприклад, **новокаїн**), а також сполуки, що містять пуринові та піримідинові основи, зменшують протибактеріальну дію сульфаніамідів. І навпаки, ті сполуки, що здатні пригнічувати редуктазу дигідрофолієвої кислоти, є синергістами сульфаніамідів, оскільки порушують наступну стадію метаболізму — синтез кислоти тетрагідрофолієвої з дигідрофолієвої. Прикладом може бути, наприклад, **триметоприм**, який використовують для створення ефективних протимікробних засобів.

Чутливість мікроорганізмів до сульфаніамідних препаратів зумовлена їх здатністю синтезувати ПАБК. Найчутливіший до стрептоциду гемолітичний стрептокок. Мікроорганізми, які не потребують ПАБК (засвоюють **кислоту дигідрофолієву**), не чутливі до дії сульфаніамідів. Менш чутливі до сульфаніамідів стафілокок, ентерокок, протей, збудник туляремії. У перші роки широкого застосування сульфаніамідні препарати виявляли високу ефективність відносно стафілокока, менінгокока, гонокока та ін. Зараз більшість клінічних штамів цих мікроорганізмів набули стійкості до дії сульфаніамідних препаратів внаслідок здатності синтезувати ПАБК або в результаті мутації.

Більшість сульфаніамідних препаратів отримують на основі молекули **стрептоциду** шляхом введення аліфатичних, ароматичних і гетероциклічних радикалів. Заміщення водню біля азоту сульфаніамідної групи дає змогу отримувати протимікробні сполуки з аліфатичними групами (**сульфацил**), ароматичними радикалами (**сульфадимезин, етазол, норсульфазол**).

Якщо замінити водень біля азоту аміної групи в 4-му положенні, протибактеріальна активність сполуки значною мірою зменшується. Це пояснюється зменшенням подібності сульфаніаміду до ПАБК. **Фталазол**, наприклад, набуває протибактеріальної активності після відновлення аміногрупи, що відбувається в кишках.

Спектр протибактеріальної дії різних сульфаніамідних препаратів дещо відрізняється внаслідок здатності їх пригнічувати також інші ферментні системи. **Норсульфазол** має тіазолове кільце, імітує дію тіаміну і пригнічує синтез кокарбоксілази, що бере участь у декарбоксілюванні кислоти піровиноградної. Відповідно норсульфазол діє на гонокок, стафілокок, кишкову групу бактерій, слабше — на пневмо-, менінго- і особливо стрептокок. **Сульфадимезин** активніший відносно коків і грамнегативних паличок, менш активний щодо гоно- і стафілокока. Етазол має помірний бактеріостатичний ефект на більшість коків, активніший відносно кишкової флори.

Сульфаніамід — це білий порошок, мало розчинний у воді, розчинний у водних розчинах основ. Вибір сульфаніамідних препаратів визначається властивостями збудника, спектром протимікробної дії, а також особливостями фармакокінетики.

Класифікація. Залежно від особливостей *фармакокінетики* (абсорбція у травному каналі і тривалість виведення з організму) сульфаніамідні препарати поділяють на такі групи:

I. Препарати, які добре абсорбуються з травного каналу, у зв'язку з чим їх призначають для системного лікування при захворюваннях, що викликані чутливими мікроорганізмами. $T_{1/2}$ цих препаратів у крові різна, тому їх можна поділити на окремі підгрупи.

1. Препарати короткочасної дії з $T_{1/2}$ до 10 год (**етазол, норсульфазол, сульфадимезин**). Їх призначають 4 — 6 разів на добу, добова доза 4 — 6 г, курсова - 20-30 г.

2. Препарати середньої тривалості дії з $TU/й$ 10 — 24 год (**сульфазин, метилсульфазин**). Їх призначають по

1—3 г на добу 2 рази; курсова доза 10 — 15 г. Препарати короткої та середньої тривалості дії використовують переважно при гострих інфекційних процесах.

3. Препарати тривалої дії з $T_{1/2}$ понад 24 год (**сульфapіридазин, сульфадиметоксин, сульфамонодиметоксин**). Призначають першої доби 1—2 г, далі по 0,5—1 г 1 раз на добу.

4. Препарати надтривалої дії з $T_{1/2}$ 60 — 120 год (**сульфален**). Сульфален призначають у дозі 1 г першої доби, далі по 2 г раз на тиждень або по 0,2 г за 30 хв до їди, щодня при хронічних захворюваннях.

II. Препарати, які практично не абсорбуються у травному каналі (**фтазин, фталазол, сульгін**), призначають при коліті, ентероколіті тільки всередину. Ці препарати утворюють у кишках значну концентрацію діючої речовини (**фталазол** розпадається з утворенням **норсульфазолу**).

За тривалого застосування сульфаніламідів пригнічують сапрофітну мікрофлору, яка відіграє значну роль у синтезі вітаміну K_2 , порушення балансу якого може призвести до гіпопротромбемії.

III. Препарати місцевої дії (**стрептоцид, етазол, сульфацил-натрій**).

Стрептоцид, етазол як найдрібніші порошки використовують для присипок, у формі лініменту, сульфацил-натрій — для очних крапель, які добре проникають в усі тканини ока. Сульфаніламідів входять до складу багатьох мазей.

IV. Салазосульфаніламід — азотні сполуки сульфаніламідів з кислотою саліциловою (**салазосульфapіридин, салазопіридазин, салазодиметоксин**) мають протибактеріальні і протизапальні властивості. У кишках вони розпадаються з вивільненням активного сульфаніламідів і кислоти 5-аміносаліцилової.

Призначають переважно хворим на неспецифічний виразковий коліт по 0,5 — 1 г 4 рази на добу.

V. Комбіновані препарати сульфаніламідів з триметопримом (**бактрим — бісептол**).

Сульфаніламідів, які добре абсорбуються у кров, здатні утворювати комплекси з альбумінами плазми, а частково циркулювати у вільному стані. Зв'язок з білками нестійкий. Ступінь зв'язку зростає з підвищенням гідрофобності молекул. Ацетилювані форми більше пов'язані з білками, ніж вільні сполуки.

При зниженні рівня білка у плазмі крові у ній значно зростає вміст вільної фракції сульфаніламідів.

З крові сульфаніламідів добре проникають у різні тканини і рідини організму. Найбільшу проникність має сульфapіридазин. У значних кількостях сульфаніламідів містяться в нирках, печінці, легенях, шкірі, у менших — в жировій тканині, в кістках не виявляються. Концентрація сульфаніламідів у плевральній, перитонеальній, синовіальній та інших рідинах становить 50 — 80% її у крові. Процес запалення значно полегшує проникнення сульфаніламідів крізь гематоенцефалічний бар'єр до тканини мозку. Досить легко вони проходять через плаценту, визначаються в слині, поті, в молоці матері, у тканинах плода.

Біотрансформація сульфаніламідів різна для різних препаратів. Сульфаніламідів в організмі частково ацетилюються, окиснюються, утворюють неактивні глюкуроніди або не змінюються. Ацетилювання відбувається в печінці і залежить не тільки від препарату, а й від ацетилюючої здатності печінки. Найменше ацетилюються **етазол, уросульфан**, більше — **сульфідин, стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин**. При ацетилюванні втрачається активність препарату і зростає його токсичність. Ацетилювані сульфаніламідів мають низьку розчинність і в кислому середовищі можуть утворювати конкременти, які здатні випадати в осад (**кристалурія**), травмувати або навіть перекривати ниркові каналці. Препарати, які ацетилюються незначно, виводяться з організму в активній формі і мають значну протимікробну активність у сечових шляхах (**етазол, уросульфан**). Утворення неактивних глюкуронідів властиве сульфадиметоксину. Глюкуроніди добре розчинні й не випадвають в осад.

Метаболіти сульфаніламідів не мають протимікробної активності. Виводяться нирками шляхом клубочкової фільтрації і частково каналцевої секреції. Препарати тривалої і надтривалої дії мало інактивуються в організмі і в значних кількостях реабсорбуються в каналцях, чим і пояснюється тривалість їх дії.

Побічна дія при застосуванні сульфаніламідних препаратів може бути різною і небезпечною, але за правильного лікування трапляється рідко. Ускладнення загальні для всієї групи: алергічні реакції, вплив на кров тощо. Вони зумовлені передозуванням препаратів або підвищеною чутливістю хворого. Передозування частіше трапляється у дітей і осіб похилого віку, особливо після 10 — 14-ї доби лікування препаратами тривалої дії. Можуть розвиватися ознаки інтоксикації (нудота, блювання, запаморочення), ушкодження епітелію каналців нирок, утворення в них кристалів (олігурія, білок, еритроцити в сечі), гепатит. Щоб запобігти утворенню кристалів у сечових шляхах, слід призначати значну кількість лужного питва (до 3 л) або натрію гідрогенкарбонат, мінеральні лужні води. Призначення сульфаніламідних препаратів потребує обережності при захворюваннях нирок і печінки.

Ускладнення, що пов'язані з підвищеною чутливістю організму, можуть бути алергічного характеру (висип, дерматит, ексудативна еритема, сироваткова хвороба, ураження судин, інколи — анафілактичний шок). Спостерігаються ураження крові — гемолітична анемія, лейкопенія, агранулоцитоз, зрідка — апластична анемія, пригнічувальний вплив на ЦНС.

Показання до застосування сульфаніламідів — захворювання, що викликані чутливими до них мікроорганізмами. Сульфаніламідів, що добре абсорбуються, застосовують при інфекційних захворюваннях сечової системи, жовчних шляхів, вуха, горла, носа, легень, призначають хворим на трахоми, актиномікози, токсоплазмоз, малярію, менінгіт тощо. Якщо збудник чутливий до препарату, лікувальний ефект виявляється протягом 1 — 3 діб: зникають ознаки інфекційного токсикозу (гарячка, порушення кровообігу, дихання), поліпшується загальний стан.

Сульфаніламідів, що погано абсорбуються, застосовують при кишкових інфекціях (ентерит, коліт,

дизентерія, черевний тиф тощо).

Антибактеріальна активність сульфаніламідних препаратів значно слабша порівняно з антибіотиками. Зважаючи на це, а також враховуючи зростання кількості стійких штамів, останнім часом сульфаніламідні препарати застосовують менше. Їх можна призначати разом з антибіотиками.

Щоб запобігти утворенню сульфаніламідостійких штамів мікроорганізмів, застосовують комбінації сульфаніламідних препаратів з іншими хіміотерапевтичними засобами.

Наприклад, комбінований препарат **бактрим (бісептол, котримоксазол)** містить 5 частин сульфаніламідного препарату сульфаметоксазолу і 1 частину триметоприму. **Сульфаметоксазол** і **триметоприм** кожний окремо здійснюють бактеріостатичну дію. Одночасне застосування їх у вигляді комбінованого препарату підсилює протимікробну дію і забезпечує високий бактерицидний ефект навіть відносно мікроорганізмів, стійких до сульфаніламідних препаратів.

Сульфаметоксазол блокує біосинтез кислоти дигідрофолієвої бактерій на рівні ПАБК. **Триметоприм** блокує наступну фазу метаболізму — відновлення кислоти дигідрофолієвої в тетрагідрофолієву шляхом пригнічення редуктази кислоти дигідрофолієвої. Триметоприм у 5 000 — 10 000 разів більше споріднений з редуктазами дигідрофелату мікроорганізмів, ніж з функціонально аналогічними редуктазами ссавців. Триметоприм має протимікробний спектр, подібний до інших сульфаніламідів, але він у 20—100 разів активніший. Бактрим пригнічує розвиток більшості (близько 95%) штамів стафілокока, піогенного та зеленого стрептокока, різних видів протей, кишкової палички, сальмонел, шигел.

Резистентність до бактриму формується досить повільно.

При введенні всередину максимальна концентрація в крові визначається через 1 — 3 год і зберігається протягом 7 год. $T_{1/2}$ триметоприму становить 16 год, сульфаметоксазолу — 10 год. За наявності сульфаметоксазолу триметоприм у малій кількості зв'язується з білками плазми крові і швидко надходить до тканин, де концентрація його перевищує концентрацію у сироватці крові. Сульфаметоксазол до 65 % зв'язується з альбумінами плазми крові. Сульфаметоксазол і триметоприм у значній кількості містяться в жовчі, харкотинні, молоці матері, амніотичній рідині, середовищах ока, кістковому мозку, внутрішньоклітинно.

Протягом доби з сечею виводиться з організму 60 % триметоприму та 25 — 50 % сульфаметоксазолу, причому понад 60 % виводиться в незміненому стані.

Показання. Бактрим призначають при інфекційних захворюваннях сечостатевої системи, жовчних шляхів, вуха, горла, носа, верхніх дихальних шляхів, легень, для профілактики менінгіту в колективах, де є носії менінгокока, для лікування при інфекційних захворюваннях, що викликані гемофільною паличкою інфлюєнці, хворим на бруцельоз, черевний тиф, холеру тощо.

Терапевтичні дози для дорослих — 1 г (2 табл.) двічі на добу протягом 9 — 14 днів і далі по 0,5 г двічі на добу у разі більш тривалого лікування.

Протипоказання. Сульфаніламідні препарати, особливо бактрим, протипоказані вагітним жінкам у зв'язку з можливістю порушення розвитку плода, жінкам-годувальницям, оскільки сульфаніламідні, які надходять з молоком, можуть викликати у дитини розвиток метгемоглобінемії. Не слід призначати дітям з гіпербілірубінемією: ризик виникнення білірубінової енцефалопатії (особливо у дітей перших 2 місяців життя), а також дітям з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах.

Побічна дія спостерігається рідко. Це диспепсичні явища у 3-4 % хворих (нудота, анорексія, діарея, блювання), висип на шкірі, кропив'янка, свербіж (у 3-5 % хворих). Інколи спостерігаються і тяжкі шкірно-алергічні реакції (синдром Стівенса — Джонсона, багатоформна еритема, ексfolіативний дерматит тощо). Зрідка може розвиватися лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія. Можлива мегабластна реакція кісткового мозку у вагітних, хворих на алкоголізм (усувається кислотою фолієвою). Ця реакція відбувається за типом гіперчутливості і звичайно є протипоказанням до призначення. Можливі перехресні реакції алергії у осіб, які сенсibilізовані до сульфаніламідів. Описано випадки порушення репродуктивної функції у чоловіків. Інколи розвивається кандидоз ротової порожнини і дисбактеріоз, особливо у тяжко хворих та осіб похилого віку.

Сульфаніламідні препарати.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Сульфадимезин Sulfadimezinum Порошок; таблетки по 0,25 і 0,5 г. Усередину: 1-й прийом — 2 г, далі приймають по 1 г 4 — 6 разів на добу, заживаючи лужною водою. Дітям — 0,1 г/кг — 1-й прийом, далі 0,025 г/кг кожні 4 — 6, або 4 — 8 год.

Етазол Aethazolum Порошок; таблетки по 0,25 і 0,5 г. Усередину по 1 г 4 — 6 разів на добу. У рану — до 5 г препарату.

Сульфацил-натрій Sulfacylum-natrium Порошок; в ампулах по 5 мл 30 % розчину; у флаконах по 5 і 10 мл 30 % розчину; очні краплі — тубик-крапельниця із 20 % розчином по 1, 5 мл. Усередину порошок по 0,5—1 г 3 — 5 разів на добу, дітям 0,1 — 0,5 г 3 — 5 разів на добу; зовнішньо мазь 30 %.

Сульфадиметоксин Sulfadimethoxinum Порошок; таблетки по 0,2 і 0,5 г. Усередину 1-й день — 1—2 г, далі по 0,5 — 1 г на добу. Дітям: 1-й день — 25 мг/кг, далі 12,5 мг/кг.

Сульфапіридазин Sulfapyridazinum Порошок; таблетки по 0,5 г. Усередину 1-й день — 1 г, далі по 0,5 г; тяжкі інфекції — 1-й день — 1 г 2 рази на день, далі 1 — 0,5 г 1 раз на день

Фталазол Phthalazolum Порошок; таблетки по 0,5 г. Усередину 1-й і 2-й день по 6 г на добу, 3-й і 4-й день — 4 г, 5-й і 6-й день — 3 г.

Бісептол-480 (120; 240; 960) Biseptol-480 (120; 240; 960) Таблетки по 20 шт. Усередину по 2 таблетки 3 рази

на добу після їди.

12.2.3. Синтетичні протимікробні засоби різної хімічної структури.

До цієї групи належать різні хімічні сполуки, синтезовані пізніше, ніж сульфаніламідні препарати, які відрізняються від них і антибіотиків будовою, механізмом та спектром антибактеріальної дії. Усі вони мають високу антибактеріальну активність і переважний вплив на збудників кишкових інфекцій та захворювань сечових шляхів, у тому числі інфекцій, які важко піддаються лікуванню іншими протимікробними засобами.

Препарати, які подано в цьому розділі, представлені такими хімічними групами:

1. Похідні хінолону I покоління, похідні 8-оксихіноліну (**нітроксолін, хлорхінальдон, хініофон, інтетрикс**).
2. Похідні хінолону II покоління, похідні нафтиридину (**кислоти налідиксова, оксолінієва, піпемідієва**).
3. Похідні хінолону III покоління, фторхінолони (**ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин**).
4. Похідні хіноксаліну (**хіноксидин, діоксидин**).
5. Похідні нітрофурану (**фурацилін, фуразолідон, фуразолін, фурадонін, фурагін, фурагін розчинний**).
6. Похідні імідазолу (**метронідазол**).

12.2.3.1. Похідні хіноліну (8-оксихіноліну та 4-хінолону).

Препарати цієї групи представлені галоїдо- (**нітроксолін, мексазаї мексаформ, хініофон**) і нітропохідними сполуками. Вони пригнічують життєдіяльність мікроорганізмів, утворюючи комплексні сполуки з йонами металів, що знижує їхні ферментативні процеси і функціональну активність. **Кислота піпемідієва**, наприклад, селективно пригнічує синтез ДНК бактерій, має широкий спектр протимікробної дії, яка поширюється на грамнегативні бактерії, збудників протозойних захворювань (дизентерійна амеба, лямблії, трихомонади, балантидії). Препарати цієї групи ефективні відносно антибіотикорезистентних бактерій у зв'язку з відсутністю у них перехресної резистентності.

Фармакокінетичні властивості препаратів визначаються різним ступенем абсорбування у травному каналі: **ентеросептол** та **інтестопан** абсорбуються погано, що сприяє створенню в кишках їх високої концентрації і використовується при інфекційних захворюваннях кишок. **Нітроксолін, кислоти піпемідієва і оксолінієва** абсорбуються добре і виділяються нирками в незміненому стані, що забезпечує антибактеріальну дію в сечових шляхах.

Хлорхінальдон має антибактеріальну, протимікозну, антипротозойну активність. Найбільшу активність виявляє до грампозитивних і деяких грамнегативних бактерій.

Призначають при кишкових інфекційних захворюваннях (дизентерія, сальмонельоз, харчові токсикоінфекції, інфекції, що викликані стафілококом, протеєм, ентеробактеріями), а також при дисбактеріозі. Інтетрикс за хімічною будовою близький до нітроксоліну і хлорхінальдону, містить поверхнево активну речовину. Має протимікробну, протиамебну, протимікозну дію.

Призначають у випадках гострої діареї інфекційного походження, дисбактеріозу, амєбіазу.

Хініофон широкого застосування не має. Призначають при амєбній дизентерії.

Призначаючи препарати цієї групи всередину, слід враховувати, що в разі тривалого застосування їх, а також у людей з підвищеною до них чутливістю можуть виникати побічні ефекти: периферичний неврит, мієлопатія, ураження зорового нерва, порушення функції печінки, нирок, алергічні реакції. Тому, незважаючи на їх значну антибактеріальну активність, лікування ними проводять дуже обмежено. При інфекційних захворюваннях кишок застосовують хлорхінальдол та інтестопан, сечових шляхів — **нітроксолін**.

Нітроксолін (5-НОК, уритрол — 5-нітро-8-оксихінолін) діє на всіх збудників інфекційних захворювань сечостатевої системи і вважається одним з найефективніших уросептичних засобів. До спектра його дії крім грампозитивних і грамнегативних бактерій входять гриби. Він ефективний також і щодо антибіотикорезистентних збудників. Добре проникає у тканини, особливо нирок і передміхурової залози. Незважаючи на швидку абсорбцію і виділення в незміненому вигляді, вважається найменш токсичним порівняно з іншими похідними 8-оксихіноліну.

Побічна дія: диспепсичні явища (для запобігання застосовувати під час їди), алергічний висип. Сеча при лікуванні нітроксоліном набуває шафраново-жовтого кольору.

Протипоказання: підвищення чутливості до похідних 8-оксихіноліну.

Кислота піпемідієва теж належить до похідних хіноліну. За хімічною будовою її можна розглядати як видозмінену молекулу кислоти налідиксової — похідної нафтиридину, спорідненого з оксихіноліном. Має високу антибактеріальну активність відносно інфекцій сечових шляхів, особливо викликаних протеєм, крім грибів, амєб, мікобактерій туберкульозу. Не має перехресної резистентності збудників між кислотою піпемідієвою та антибіотиками. З **рифампіцином і гентаміцином** виявляє синергізм.

Побічна дія: у разі резорбтивної дії може пригнічувати імунобіологічну реактивність.

Кислота оксолінієва (грамурін, уриграм) — похідна 4-хінолону. Має широкий спектр дії, особливо ефективна відносно грамнегативних мікробів, у тому числі резистентних до інших хіміотерапевтичних засобів.

Механізм дії полягає в гальмуванні активності клітинних ферментів. Застосовується для лікування і профілактики переважно гострих інфекційних захворювань сечових шляхів.

Побічна дія: диспепсичні явища, головний біль, неспокій, тахікардія, порушення сну. При недостатності нирок можлива кумуляція.

Протипоказання: епілепсія, вагітність, період лактації, дітям до 2 років. Кислоту оксолінієву не можна призначати разом з протиепілептичними засобами, антикоагулянтами, пероральними протидіабетичними засобами: порушує їх інактивацію в печінці.

12.2.3.2. Похідні нафтиридину.

Деякі похідні нафтиридину виявилися спорідненими з похідними 8-оксихіноліну.

Значну хіміотерапевтичну активність має **кислота налідиксова** (1-етил-7-метил-4-ОН-1,8-нафтиридину-3-карбонова кислота), яку відносять до резервних препаратів у випадках нечутливості збудників до більшості антибіотиків і сульфаніламідних препаратів. До спектра її протимікробної дії входять грамнегативні мікроорганізми; до грампозитивних коків і патогенних аеробів є неактивною.

Залежно від концентрації може виявляти бактеріостатичну або бактеріцидну дію, яка ґрунтується на зв'язуванні йонів двовалентного заліза, що обмежує його участь у ферментативних процесах мікроорганізмів. Таким чином, кислота налідиксова не лише порушує функцію ДНК, а й пригнічує її репарацію.

Фармакокінетика. Кислота налідиксова швидко абсорбується (мінімальна концентрація в крові досягається через 2 год), активно зв'язується з білками крові (70 — 90 %), погано проникає у тканини. Найбільша кількість її виявляється в нирках, через які 80 % дози виділяється переважно в не-зміненому вигляді (10 % метаболітів). У сечі лужної реакції вміст кислоти налідиксової підвищується. Частина препарату (20 % дози) виділяється з жовчю.

Показання: лікування і профілактика гострих захворювань сечових шляхів, які викликані чутливими до неї мікроорганізмами, ентероколіт, холецистит, запалення середнього вуха та інші захворювання, які викликані хіміорезистентними збудниками.

Побічна дія: нудота, блювання, діарея, головний біль, запаморочення, алергічні реакції, фотодерматоз — підвищення чутливості шкіри до сонячного світла.

Протипоказання: порушення функції печінки, пригнічення дихального центру, недостатність нирок, перші три місяці вагітності, дітям до 2 років.

Не слід застосовувати кислоту налідиксову з похідними нітрофурану: зменшується її антибактеріальна активність.

12.2.3.3. Похідні фторхінолону.

На основі структури кислоти налідиксової синтезовано нові високоперспективні антибактеріальні засоби II і III поколінь — похідні 4-хінолону, особливо фторхінолони (**офлоксацин — заноцин, ципрофлоксацин, цифран, норфлоксацин**). Ці препарати відносно деяких збудників у 10 — 20 разів активніші, ніж **кислота налідиксова**, мають широкий спектр бактеріцидної дії, яка зумовлена пригніченням субодиниці А ДНК-гідрази бактерій, що забезпечує суперскручування ДНК бактерій для упакування довгої хромосоми всередину клітинної оболонки, тобто реплікацію ДНК; мають високу активність відносно більшості відомих збудників бактеріальної інфекції на всіх етапах її розвитку. У зв'язку з цим похідні групи 4-хінолону здебільшого відносять до препаратів широкого спектра дії.

Про це свідчить і клінічна практика, яка в останні роки набула певного досвіду застосування таких хінолонів, як **ципрофлоксацин (ципробай), пефлоксацин, офлоксацин (таривід, заноцин)** та ін., що належать до похідних хінолонів і є новими сучасними антибіотиками.

Резистентність до них розвивається повільно внаслідок однастайних хромосомних мутацій. Препарати цих груп можна поєднувати з іншими антибактеріальними засобами, за винятком **тетрациклінів, рифампіцину** і похідних нітрофурану.

Фармакокінетика. До спільних властивостей цієї групи відносять добру абсорбцію у травному каналі, високу біодоступність, великий об'єм розподілу в тканинах, низький ступінь зв'язування з білками крові, довгий період виведення, протягом якого метаболізується значна частина препарату, переважне виведення через нирки в незміненому вигляді.

Для фторхінолонів властиві:

1. Надширокий спектр дії.
2. Чутливість понад 97 % збудників.
3. Добра проникність усередину мікроорганізмів.
4. Швидка і повна абсорбція, надходження в усі органи і тканини.
5. Значна тривалість дії, що дає змогу призначати препарат 1—2 рази на добу.

Фторхінолони застосовують при різних інфекціях ЦНС, дихальних шляхів, травного каналу, нирок і сечових шляхів, при гонорей, кістково-суглобовій патології, ендокардиті, інфекційних захворюваннях шкіри та м'яких тканин, для боротьби з внутрішньолікарняною інфекцією.

Побічна дія: диспепсичні явища, розлад функцій ЦНС, фотодерматоз -підвищення фоточутливості шкіри, підвищення згортання крові.

Протипоказання: негативно діють на хрящову тканину, тому їх не рекомендують застосовувати дітям з незавершеним ростом кістково-суглобового апарату, вагітним, матерям-годувальницям.

12.2.3.4. Похідні хіноксаліну.

Похідні хіноксаліну мають широкий спектр протимікробної дії, ефективні відносно *Proteus vulgaris*, синьогнійної палички, палички Фрідлендера, кишкової та дизентерійної палички, сальмонел, стафіло-і стрептокока, збудників газової гангрені. Ефективні при хіміорезистентних формах збудників.

Застосовують при тяжких формах гнійного запалення та септичного стану, особливо за неефективності інших протимікробних засобів. *Фармакокінетичні особливості* залежать від шляху застосування препаратів.

Лікування проводять в умовах стаціонару під наглядом лікаря, оскільки препаратам цієї групи властива побічна дія: диспепсичні явища, головний біль, запаморочення, алергічний висип, судоми.

Найбільш небезпечним для препаратів цієї групи є індивідуальна непереносність, у зв'язку з чим перед

призначенням слід це з'ясувати. Індивідуальна непереносність є абсолютним протипоказанням до їх призначення.

Діоксидин (1,4-диоксид 2,3-біс-(оксиметил) хіноксаліну) — вводять у порожнини, застосовують місцево при ранах і внутрішньовенно тільки дорослим. Перед застосуванням проводять пробу на переносимість шляхом введення 10 мл 1% розчину в порожнину. Якщо протягом 3 — 6 годин побічних явищ немає, починають курсове лікування. Тривалість його залежить від перебігу захворювання, ефективності лікування. За сприятливих умов препарат вводять протягом трьох тижнів і більше.

Хіноксидин (2,3- ді - (ацетоксимети л) хіноксалін-1,4-діоксид) — призначають тільки дорослим усередину протягом 7 — 14 днів.

Побічна дія: крім явищ, властивих усім похідним хіноксаліну, може виявитись у розвитку кандидамікозу, що потребує своєчасного призначення протимікозних засобів. Впровадження у практику похідних хіноксаліну значно підвищило ефективність лікування хворих із сепсисом, особливо збудником якого є стафілокок або синьогнійна паличка.

12.2.3.5. Похідні нітрофурану.

За хімічною будовою це сполуки з нітрогрупою у 5-му положенні фуранового ядра. Залежно від концентрації в середовищі вони викликають бактеріостатичну чи бактерицидну дію, мають широкий протимікробний спектр. До них чутливі кишкова та дизентерійна паличка, збудники паратифу, сальмонели, холерний вібріон, крупні віруси, збудники газової гангрені, лямблії, трихомонади, в тому числі стійкі до сульфаніламідних препаратів та антибіотиків. До похідних нітрофурану резистентність у бактерій формується значно повільніше. Це пов'язано з нетиповим для більшості хіміотерапевтичних засобів механізмом антибактеріальної дії нітрофуранів: препарати цієї групи необоротно порушують активність основного донатора H^+ у клітині (НАДН), припиняючи цим функцію дихального ланцюга. Крім того, вони гальмують цикл лимонної кислоти й низку біохімічних процесів у мікробній клітині, що порушує структуру її оболонки.

Похідні нітрофурану не мають місцевої подразнювальної дії і в цілому малотоксичні, не знижують імунітет і навіть дещо підвищують опірність організму інфекції.

Побічна дія: диспепсичні явища, алергічні реакції, кровоточивість та порушення менструального циклу (антиагрегантна дія); можливі метгемоглобінемія, неврит, порушення функції нирок, а також ембріотоксичність. Тератогенна дія цим засобам не властива. Дисбактеріоз і кандидоз розвиваються рідко.

Препарати добре абсорбуються у травному каналі, швидко проникають і рівномірно розподіляються у тканинах, але в плазмі крові залишаються надовго; добре проникають крізь плаценту у тканини плода й навколоплодову рідину.

Перетворення похідних нітрофурану на 8 % відбувається в печінці шляхом відновлення нітрогруп, решта виводиться в незмінені вигляді нирками, частково через жовч та з фекаліями.

Для запобігання можливій побічній дії рекомендується більше пити лужних рідин, що прискорює виведення препаратів нирками. Одночасне призначення кислоти аскорбінової, саліцилатів, навіть кислот з антибактеріальною дією (наприклад **кислоти налідиксової**), затримує їх виведення, сприяє кумуляції в організмі.

Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість (ідіосинкразія) і порушення функції нирок.

Похідні нітрофурану дещо відрізняються між собою переважним впливом на окремі види мікроорганізмів, фармакокінетикою, показаннями та особливостями застосування.

Фурацилін за способом застосування належить до антисептиків, його призначають хворим з інфікованими ранами та при різноманітних хірургічних захворюваннях.

Фуразолідон (фуроксон, трихофурон) має більшу активність відносно грамнегативних бактерій кишкової групи (збудників дизентерії, черевного тифу, паратифу), ніж грампозитивних, і йому властива менша токсичність. Крім того, має протитрихомонадну і протилямбліозну активність. У тих випадках, коли кампілобактерійний чинник має суттєву роль, препарат показаний хворим на виразкову хворобу шлунка і 12-палої кишки. Порівняно менше впливає на збудників інфекційної, зокрема газової гангрені. У механізмі антибактеріальної дії властиве пригнічення МАО, тому фуразолідон не можна поєднувати з іншими *інгібіторами МАО* — наприклад, з трициклічними антидепресантами (**імізин**), непрямыми адреноміметиками (**ефедрин**, **фенамін**), анорексигенними засобами (**фепранон**). При застосуванні треба дотримуватись дієти, вилучаючи продукти, які містять тирамін (сир, кава, вершки). Крім того, фуразолідон має тетурамоподібну дію, сенсibilізує організм до алкоголю, і його можна призначати хворим на алкоголізм.

Крім типових для всієї групи побічних ефектів фуразолідон може викликати диспепсичні явища.

Фурадонін (нітрофурантоїн, фурадантин, ніфурантоїн) має більшу ефективність при інфекціях сечових шляхів. Призначають хворим на пієліт, пієлонефрит, цистит, уретрит, при урологічних операціях та маніпуляціях.

Побічна дія і протипоказання такі самі, як і для фуразолідону. Препарат не слід поєднувати з кислотою налідиксовою: затримує його у тканинах і знижує надходження до сечових шляхів, внаслідок чого зменшується протибактеріальний ефект у цій ділянці.

Фурагін — показаний при захворюваннях сечових шляхів. Його можна застосовувати місцево в хірургічній, акушерсько-гінекологічній та офтальмологічній практиці.

Фурагін розчинний (солафур, фурамаг) за протимікробною активністю подібний до фурагіну.

Призначають при тяжких формах інфекційних захворювань, у комплексі з іншим антибактеріальними препаратами — при черевному тифі та паратифах

12.2.3.6. Похідні імідазолу.

Метронідазол частіше призначають як протипротозойний засіб. Проте у спектрі його дії є вплив на анаеробні збудники, які мають нітроредуктази. Як антибактеріальний засіб застосовують для лікування хворих з гнійною рановою інфекцією, анаеробною інфекцією органів дихання, сечових шляхів, черевної порожнини, для профілактики ранової інфекції перед операцією. Має високу активність відносно *Helicobacter pylori*.

Протимікробні та протипаразитарні засоби.

Синтетичні протимікробні засоби різної хімічної структури.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Нітроксолін Nitroxolinum Таблетки по 0,05 г, покриті оболонкою. Усередину по 0,1 г 4 рази на день протягом 2 — 3 тижнів

Кислота налідиксова Acidum nalidixicum Капсули і таблетки по 0,5 г. Усередину по 0,5 — 1 г 4 рази на день протягом 7 днів

Ципрофлоксацин Ciprofloxacinum Таблетки по 0,25, 0,5 і 0,75 г. В ампулах по 10 мл 1% розчину (для розведення). Розчин для інфузій 0,2% по 50 і 100 мл Дози та шляхи введення залежать від тяжкості захворювання. Призначають 2 рази на день протягом 5—15 днів

Норфлоксацин Norfloxacinum Таблетки по 0,4 г. Усередину по 1 табл. 2 рази на день вранці і ввечері під час їди протягом 7 — 14 днів

Офлоксацин Ofloxacinum Таблетки по 0,2 г. Усередину по 1 — 2 табл. (не розжовувати) 2 рази на день протягом 7 — 10 днів, але не більше 4 тижнів

Фуразолідон Furazolidonum Таблетки по 0,005 г. Усередину 0,1 г 4 рази на день протягом 1 (лямбліоз), 3 (трихомоноз) та 10 (дизентерія) днів

Фурадонін Furadoninum Таблетки по 0,05 г; таблетки, розчинні в кишках по 0,1 г. Усередину по 0,1 — 0,15 г 3 — 4 рази на день протягом 5 — 8 днів

Фурагін Furaginum Порошок, таблетки по 0,05 г. Усередину після їди 0,1—0,15 — 0,2 г 2 — 3 рази на день протягом 7 — 10 днів; місцево розчин 1:13 000 — краплі в очі, для промивання ран, при опіках тощо.

Хіноксидин Chinuxydinum Таблетки по 0,25 г, вкриті оболонкою. Призначають тільки дорослим і тільки в стаціонарі під наглядом ікаря: 0,25 г 3 рази на день після їди протягом 7—14 днів.

12.2.4. Протисифілітичні засоби.

Протисифілітичні — це лікарські засоби, які вибірково діють на трепонему білду і належать до групи протиспирохетозних засобів. Їх застосовують для лікування хворих на сифіліс, а також поворотний тиф. Першими сполуками для лікування хворих на сифіліс були препарати ртуті — мазь ртутна сіра (**каломель**), йоду (**калію йодид**). Першою групою хіміотерапевтичних препаратів, що була введена у практику, були сполуки три- та п'ятивалентного арсену (**миш'яку**). Ерліх із співробітниками розробили препарат 606 (**сальварсан**), пізніше його було замінено **неосальварсаном**, **новарсенолом**, **міарсенолом**, **осарсолом**. Механізм дії всіх цих препаратів пов'язаний з блокадою сульфгідрильних груп мікроорганізмів, що порушує їх процеси обміну. У 1921 р. було оказано ефективність солей вісмуту при експериментальному сифілісі.

Класифікація. Протисифілітичні лікарські засоби поділяють на 3 групи.

I. Антибіотики.

1.1. Природні та напівсинтетичні препарати пеніциліну (**бензилпеніциліну натрієва, калієва, новокаїнова солі, біцилін-1 і -5, ампіциліну натрієва сіль та ампіциліну тригідрат, оксациліну натрієва сіль** тощо).

1.2. Антибіотики-макроліди (**еритроміцин, oletетрин, азитроміцин**).

1.3. Група цефалоспоринів (**цефазолін, цефтріаксон** та ін.)

1.4. Група тетрацикліну (**тетрациклін, доксицикліну гідрохлорид**).

II. Похідні фторхінолону (офлоксацин та ін.)

III. Препарати бісмуту (біюхінол, бісмоверол).

Найефективнішими препаратами при ранньому сифілісі є **солі бензилпеніциліну**. Застосовують препарати короткої (**бензилпеніциліну натрієву або калієву сіль**) і тривалої (**бензилпеніциліну новокаїнову сіль, біцилін**) дії. Солі бензилпеніциліну мають швидкий і виразний трепонемоцидний ефект, ефективні на всіх стадіях захворювання. Розвитку стійкості збудника до нього не виявлено, особливо при поєднанні з препаратами **бісмуту**. Препарати бензилпеніциліну призначають курсами, тривалість яких визначається формою і стадією захворювання. В останні роки зростає інтерес до застосування напівсинтетичних препаратів пеніциліну (**ампіцилін, оксациліну натрієва сіль** тощо).

У випадках індивідуальної підвищеної чутливості до препаратів пеніциліну, алергічних реакціях застосовують антибіотики-макроліди, груп цефалоспоринолу, тетрацикліну.

Із препаратів бісмуту застосовують **біюхінол (хініну йодбісмутат)** та **бісмоверол** (бісмутову сіль кислоти монобісмутовинної).

Фармакокінетика. При пероральному введенні препарати бісмуту майже не абсорбуються з травного каналу. Їх вводять внутрішньом'язово у вигляді олійних суспензій. На місці введення утворюється депо препарату, з якого бісмут абсорбується поступово. Він накопичується в паренхіматозних органах, проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і депонується в центральній нервовій системі. У крові терапевтичні концентрації створюються протягом тривалого часу, бісмут виводиться спочатку з сечею, потім з фекаліями.

Фармакодинаміка. Механізм дії пов'язаний з блокадою сульфгідрильних ферментних груп трепонем, внаслідок чого порушується їх ріст і розмноження. Біюхінол відрізняється від бісмоверолу наявністю протизапального та розсмоктувального ефектів.

Показання: усі форми сифілісу (частіше з антибіотиками групи пеніциліну). Бійохінол призначають у випадках неспецифічних хронічних захворювань центральної нервової системи (арахноенцефаліт, менінгомієліт).

Побічна дія: гінгівіт, стоматит, бісмUTOва смуга сірого кольору на яснах, порушення функцій печінки та нирок, лейкопенія.

Щоб запобігти виникненню бісмUTOвої смуги, хворі повинні полоскати ротову порожнину водою.

Нефропатія припиняється після відміни препарату.

Препарати бісмуту застосовують найчастіше разом з препаратами пеніциліну (при різних формах сифілісу).

Протипоказання: гінгівіт, стоматит, пародонтоз, захворювання печінки, нирок.

Протисифілітичні засоби.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Бійохінол Biiochinolum У флаконах по 100 мл. Внутрішньом'язово 2—3 мл 1 раз на 3 дні. На курс лікування 50 мл.

Бісмоверол Bismoverolum У флаконах по 100 мл. Внутрішньом'язово по 1,5 мл 2 рази на тиждень. На курс лікування 16 — 20 мл.

12.2.5. Протитуберкульозні засоби.

До групи протитуберкульозних входять засоби, що пригнічують ріст мікобактерій туберкульозу.

Етіотропне лікування хворих на туберкульоз стало можливим із середини 40-х років після дослідження антибіотичних властивостей актиноміцетів: (Н. О. Красильников, 1939 р.); відкриття **стрептоміцину** (З. Ваксман, 1944 р.) та встановлення туберкульозної активності тіосемикарбазонів (Г. Домагк, 1946 р.); **кислоти пара-аміносаліцилової** (С. Гелер); гідразиду **кислоти ізонікотинової** (М. Н. Щукін, Є. Д. Сазонова) та інших сполук.

Класифікація протитуберкульозних засобів за ефективністю:

1. Найефективніші протитуберкульозні засоби:

- а) гідразид кислоти ізонікотинової, його похідні — **ізоніазид, флуренізид, фтивазид, салюзид**;
- б) антибіотики — похідні рифаміцину (**рифампіцин, рифампін, рифадин**).

2. Протитуберкульозні засоби середньої активності:

- а) антибіотики (**стрептоміцину сульфат, канаміцин, флориміцину сульфат, циклосерин, амікацин**);
- б) тіоаміди кислоти ізонікотинової (**етіонамід, протіонамід, піразинамід**);
- в) похідні амінобутанолу (**етамбутол**);
- г) похідні фторхінолону (**офлоксацин, ломефлоксацин**).

3. Протитуберкульозні засоби з незначною активністю:

- а) похідні кислоти пара-аміносаліцилової — ПАСК (**натрію пара-аміносаліцилат — ПАСК-натрій**);
- б) похідні тіосемикарбазону (**тіоацетазон**).

12.2.5.1. Гідразид кислоти ізонікотинової, його похідні.

Найбільшу протитуберкульозну активність має гідразид кислоти ізонікотинової — **ізоніазид (тубазид, ГІНК)**. Синтезовано також його похідні: **фтивазид, салюзид** та ін. Найчастіше застосовують **ізоніазид**.

Фармакокінетика. Ізоніазид добре абсорбується з травного каналу. Через 30 хв створює бактеріостатичну концентрацію, яка зберігається в крові протягом 6 — 24 год. Ізоніазид легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, у різні тканини, створюючи бактеріостатичну концентрацію. Найвищу концентрацію ізоніазиду визначають у нирках, легенях, печінці, м'язах. Добре проникає у плевральну та цереброспінальну рідину. У печінці ацетилюється, гідролізується, окиснюється. Екскретує з сечею в незміненому вигляді (10-50%).

Фармакодинаміка. Ізоніазид високоефективний відносно мікобактерій туберкульозу, які розташовані як поза-, так і внутрішньоклітинно, діє на мікобактерії туберкульозу в стадії розмноження. Препарат утворює хелатні сполуки з йонами металів, пригнічуючи активність ферментів (каталази, пероксидази), припиняючи життєдіяльність мікроорганізмів. Порушує будову фосфоліпідів та синтез міконієвої кислоти у клітинній мембрані. Вступає в конкурентні зв'язки з вітамінами: **тіаміном, піридоксином, кислотою нікотиною**. У ділянці туберкульозного запалення посилює фагоцитоз.

Туберкулоцидний ефект можливий за наявності в молекулі гідразидної групи, її носієм є кислота ізонікотинова, яка є мало токсичною для організму і забезпечує проникнення препарату в клітину. Залежно від концентрації в організмі ізоніазид може розширювати периферичні та вільцеві судини, через що знижується артеріальний тиск, підвищується секреторна функція шлунка, поліпшується апетит, підвищується утворення і виділення жовчі.

Похідні ГІНК призначають незалежно від приймання їжі. До них виробляється толерантність, тому найбільшій ефективності досягають комбінованим застосуванням похідної ГІНК із протитуберкульозними антибіотиками, препаратами ПАСК та засобами інших хімічних груп. При прийманні похідних ГІНК в організмі розвивається недостатність піридоксину, тому його призначають у помірних дозах.

Показання: усі форми активного туберкульозу у дорослих і дітей.

Препарат має найбільший ефект у випадках свіжого процесу з гострим перебігом. При змішаній інфекції разом з ізоніазидом слід призначати інші антибактеріальні препарати: антибіотики широкого спектра дії, сульфаніламідні препарати.

Слід мати на увазі, що в організмі різних хворих препарати кислоти ізонікотинової інактивуються шляхом ацетилювання з різною швидкістю. Ступінь інактивації визначають за вмістом активного ізоніазиду в крові та

сечі. Чим швидше препарат інактивується, тим більше його потребує організм для забезпечення туберкулостатичної концентрації в крові. Тому хворим, в організмі яких відбувається швидка інактивація, призначають препарат у більших дозах. Добова доза для дорослих становить 10 мг/кг, за доброї переносності — 15 мг/кг (в середньому відповідно 0,6 — 0,9 г).

Залежно від швидкості ацетилювання розрізняють швидкі та повільні ацетилятори.

Побічна дія: головний біль, порушення сну, ейфорія, нудота, блювання, алергічні реакції, психоз, гепатит, у чоловіків — гінекомастія, у жінок — менорагії. У таких випадках дозову препарату зменшують.

Протипоказання: епілепсія, схильність до судомних нападів, перенесений поліомієліт, порушення функції печінки та нирок, виражений атеросклероз.

Близькими за ефектом до ізоніазиду — **тубазид, метазид, салюзид, фтивазид.**

Флуренізид — новий протитуберкульозний препарат тривалої дії з імуномодуючими властивостями.

12.2.5.2. Антибіотики ряду рифампіцину.

12.2.5.3. Інші антибіотики.

До протитуберкульозних засобів середньої активності належать антибіотики: **стрептоміцину сульфат, канаміцин, циклосерин, флориміцину сульфат, амікацин, фторхінолони** та ін.

Канаміцин має широкий спектр протимікробної дії, в тому числі протитуберкульозної. Використовується для лікування хворих на туберкульоз за неефективності інших антибіотиків і наявності супутніх інфекцій. Має високу ото- і нефротоксичність.

Циклосерин діє бактерицидно на внутрішньо- і позаклітинні форми мікобактерій туберкульозу, що перебувають у стадії розмноження.

Призначають у поєднанні з іншими протитуберкульозними засобами. Викликає нервовопсихічні розлади.

Флориміцину сульфат (віоміцин) є виключно протитуберкульозним засобом, який отримують з гриба *Streptomyces floridiae*. Препарат має поліпептидну будову. За активністю займає останнє місце серед препаратів групи середньої ефективності.

Фармакокінетика. Флориміцину фосфат не абсорбується в кишках, його призначають лише внутрішньом'язово. У крові в максимальній кількості визначають через 1—2 год. Легко проникає з крові в різні органи і тканини. Виводиться з сечею, де утворює високі концентрації.

Фармакодинаміка. Механізм дії пов'язаний з порушенням синтезу білка мікроорганізмів. Діє на мікобактерії туберкульозу бактериостатично.

Показання: різні форми туберкульозу, стійкість збудника до препаратів I ряду, їх непереносність.

Протипоказання: ураження VIII пари черепних нервів, порушення функції нирок, індивідуальна непереносність.

Побічна дія: нефро-, невро-, ототоксичність, алергія, порушення електролітного обміну.

Ефективне поєднання з іншими протитуберкульозними (не ото- і нефротоксичними) препаратами.

12.2.5.4. Похідні кислоти ізонікотинової.

Етіонамід є тіоамідом кислоти етил-ізонікотинової.

Фармакокінетика. Етіонамід добре абсорбується у травному каналі. Після прийому етіонамід у таблетках з оболонкою максимальна концентрація його у крові визначається через 3 — 6 год. Виводиться нирками.

Фармакодинаміка Етіонамід здатний пригнічувати ріст мікобактерій туберкульозу, стійких до ізоніазиду та інших препаратів I ряду, активний також відносно збудника лепри. Його застосовують разом з основними та резервними протитуберкульозними препаратами. Етіонамід є активним відносно мікобактерій туберкульозу, стійких до **ізоніазиду і стрептоміцину сульфату**. Дорослі препарат приймають усередину по 0,25 г 3 рази на добу за 30 хв до їди, запивають крохмальним слизом. Приймання після їди зменшує активність препарату внаслідок утворення стійких комплексів йонів важких металів (мідь, залізо, цинк та ін.), що містяться у їжі, із сіркою в молекулі етіонамід. За наявності диспепсичних явищ (блювання, біль у животі, пронос), їх призначають ректально — у свічках і внутрішньовенно крапельно.

Показання: усі форми туберкульозу.

Побічна дія: диспепсичні явища при застосуванні всередину (погіршення апетиту, нудота, блювання, метеоризм, біль у животі, пронос), схуднення, висип на шкірі (кропив'янка, ексфолюативний дерматит), депресія, інсомнія — порушення сну.

Протипоказання: захворювання шлунка, кишок, печінки, цукровий діабет.

Протіонамід за активністю майже не відрізняється від етіонамід, але хворі його краще переносять. Його слід призначати у випадках стійкості мікобактерій туберкульозу до етіонамід.

12.2.5.5. Похідні амінобутанолу.

Етамбутол має виразний туберкулостатичний вплив, на інші патогенні мікроорганізми не діє.

Фармакокінетика. У разі приймання всередину етамбутол добре абсорбується, активна концентрація зберігається у крові протягом 7 — 8 год. Виводиться з сечею.

Фармакодинаміка Пригнічує розмноження мікроорганізмів, стійких до **стрептоміцину сульфату, ізоніазиду, натрію пара-аміносаліцилату, етіонамід, канаміцину**. Механізм дії зумовлений пригніченням синтезу нуклеїнових кислот. За ефективністю належить до засобів середнього рівня.

Показання: усі форми туберкульозу. До етамбутолу може швидко розвинути резистентність, тому його застосовують у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами (ізоніазидом, стрептоміцину сульфатом та ін.).

Побічна дія: алергічні реакції, порушення функції травного каналу, печінки, нирок, розлади зору.

Протипоказання: захворювання очей (неврит зорового нерва, катаракта, запальні захворювання, діабетична ретинопатія), вагітність.

Піразинамід є одним із найактивніших препаратів другої групи В (у деяких країнах належить до групи А), хоча і поступається за активністю ізоніазиду. Впливає на мікобактерії туберкульозу, стійкі до інших препаратів.

Його активність не зменшується у кислому середовищі казеозних мас, тому його часто призначають при казеозному лімфаденіті, туберкульомах, казеозно-пневмонічних процесах.

12.2.5.6. Похідні фторхінолону.

12.2.5.7. Похідні кислоти пара-аміносаліцилової (ПАСК).

Натрію пара-аміносаліцилат (ПАСК-натрій).

Фармакокінетика. Натрію пара-аміносаліцилат при застосуванні всередину добре абсорбується. У лужному середовищі абсорбція відбувається швидше, тому після прийому препарату хворому доцільно пити лужну мінеральну воду або 2 % розчин натрію гідрогенкарбонату. Виділяється нирками.

Фармакодинаміка. Натрію пара-аміносаліцилат має бактеріостатичну активність відносно мікобактерій туберкульозу. Механізм дії пов'язаний із метаболітною дією (конкуренцією з ПАБК), за деякими даними також із біотином. За туберкулоостатичною активністю поступається ізоніазиду та стрептоміцину, призначається у поєднанні з іншими більш активними протитуберкульозними препаратами (**ізоніазидом**, іншими похідними **кислоти ізонікотинової, канаміцином** та ін.).

Показання: усі форми туберкульозу.

Побічна дія: диспепсичні явища — нудота, блювання, біль у животі, діарея (зникають після зниження дози або короткочасного припинення приймання препарату), алергічні реакції (кропив'янка, астматичні явища); потрібно регулярно контролювати функцію печінки, нирок, картину крові.

Призначають усередину до 12 — 15 г препарату. Запивають молоком для зменшення подразнювальної дії. При активних формах туберкульозу вводять внутрішньовенно крапельно. Курсова доза становить 1 000 г.

Протипоказання: захворювання нирок, печінки, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, недостатність кровообігу в стадії декомпенсації, мікседема, амілоїдоз.

12.2.5.8. Похідні тіосемікарбазону.

Із багатьох похідних тіосемікарбазону, що були досліджені Г. Домагком, практичне значення має **тіоацетазон (тибон-тіосемікарбазон пара-ацетамінобензальдегіду)**. Його протитуберкульозна активність незначна.

Фармакокінетика. Тіоацетазон абсорбується повільно, в шлунку частково розпадається на сполуки гідразину та ароматичний амін. Максимальна концентрація в крові визначається через 4 — 6 год після прийому. Виводиться протягом доби нирками, половина введеної дози — в незміненому вигляді. Можлива кумуляція препарату.

Фармакодинаміка Тіоацетазон активний відносно мікобактерій туберкульозу і лепри. Під його впливом порушується структура бактеріальної мембрани, мікобактерії втрачають свою звичайну форму.

Побічна дія: порушення функції травного каналу (диспепсичні явища); нервової системи (головний біль тощо); ураження шкіри (дерматит), печінки (жовтяниця), нирок (білок та альбуміни у сечі), пригнічення гемопоезу.

У зв'язку з токсичністю тіоацетазон застосовують рідше, ніж інші препарати, головним чином у випадках туберкульозу слизових, серозних оболонок, шкіри у поєднанні з препаратами I ряду.

Протипоказання: захворювання печінки, нирок, центральної нервової системи, кровотворної системи, цукровий діабет.

Подібну дію має **солютизон (тибон розчинний)**, який застосовують в інгаляціях.

Протимікробні та протипаразитарні засоби. Протитуберкульозні засоби.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Ізоніазид Isoniazidum Порошок, таблетки по 0,1 та 0,3 г, в ампулах по 5 мл 10 % розчину. Усередину, ректально, внутрішньом'язово по 0,006 — 0,015 г/кг на добу (не більше 0,5 г на добу) на 1—2 прийоми. Вища разова доза всередину для дорослих 0,6 г, на добу — 0,9 г. Порожнини та нориці промивають 1 —2 % водним розчином, разова і добова доза 0,05 — 0,2 г

Рифампіцин Rifampicinum Капсули по 0,15 г, для дітей — по 0,05 г, в ампулах по 0,15 г. Усередину по 0,45 г 1 раз чи по 0,3 г 2 рази на добу за 30 — 60 хв до їди. Внутрішньовенна доза на добу — 0,45 г для дорослих (максимальна 1,2 г), при тяжких, швидко прогресуючих формах — 0,6 г на одне введення

Натрію пара-аміносаліцилат Natrii para-aminosalicylas Порошок, таблетки по 0,5 г, розчинні в кишках — по 0,5 г, таблетки в оболонці по 0,5 г, гранули по 100. Усередину по 3 — 4 г 3 рази на добу, дітям по 0,2 г/кг на добу (не більше 10 г на добу) на 3 — 4 прийоми. Внутрішньовенно крапельно по 250 — 450 мл 3 % розчину 5 — 6 раз на тиждень

Етамбутол Ethambutolum Таблетки по 0,1; 0,4 г. Усередину 1 раз на день (після сніданку, первинним хворим, які раніше не приймали протитуберкульозні засоби — по 15 мг/кг, хворим, що приймали раніше протитуберкульозні засоби, — по 25 мг/кг. Курс лікування — 2 місяці

12.2.6. Противірусні засоби.

На вірусні захворювання припадає більша частина інфекційної патології людей. Проте кількість засобів етіотропного лікування при захворюваннях, викликаних вірусами, дуже обмежена, порівняно з арсеналом препаратів для лікування при інших інфекційних хворобах. Це зумовлено труднощами у створенні противірусних засобів. Основним є те, що репродукція вірусів тісно пов'язана з процесами синтезу в клітинах, а

також те, що реплікація окремих груп вірусів має свої особливості.

Вивчення біології вірусів дало змогу з'ясувати етапи їх розвитку, на які можуть діяти противірусні засоби:

- а) адсорбція вірусів на клітинах;
- б) проникнення вірусів або їхніх нуклеопротеїдів у клітину;
- в) вивільнення вірусного генома (депротеїнізація);
- г) синтез «ранніх» вірусних білків;
- д) синтез вірусних ферментів, нуклеїнових кислот і структурних білків;
- є) складання і дозрівання віріону.

Класифікація. *За механізмом дії розрізняють препарати, які пригнічують:*

- 1) адсорбцію вірусу на клітині та (або) проникнення його всередину клітини (**імуноглобулін**);
- 2) вивільнення вірусного генома (**мідантан, ремантадин**);
- 3) синтез «ранніх» вірусних білків — ферментів (**гуанідин**);
- 4) синтез нуклеїнових кислот (**зидовудин, ацикловір, ідоксуридин, рибавірин, відарабін** та інші аналоги нуклеозидів; **оксолін**);
- 5) синтез «пізніх» вірусних білків (**саквінавір**);
- 6) «збирання» віріонів (**метисазон**);
- 7) препарати широкого спектра дії — інтерферони (**лаферон, реаферон, інпарон-А, бетаферон** та ін.).

За призначенням при певних захворюваннях:

1. Препарати, які призначають хворим на грип (**мідантан, ремантадин, інтерферон, оксолін** та ін.).
2. Препарати, що застосовують при герпетичних інфекціях (**ацикловір, ідоксуридин**).
3. Препарати, які призначають хворим на СНІД (**азидотимідин, дидезокситимідин** та ін.).

Вивчення молекулярних механізмів реплікаційного циклу вірусів дало змогу виявити процеси синтезу, які є специфічними для вірусів, процес утворення, наприклад, вірусних ДНК- та РНК-залежних РНК-полімераз, РНК-залежної ДНК-полімерази (зворотна транскриптаза, ревертаза). Останніх двох ферментів у людини не виявлено. Крім того, встановлено, що спорідненість аналогічних ферментів вірусів та клітин до деяких сполук істотно відрізняється, що дає можливість вибірково блокувати вірусні ферменти.

Найбільше противірусних речовин знайдено серед аналогів нуклеозидів. Деякі з них є високоефективними і мають досить широкий спектр дії. В інфікованих клітинах вони під впливом вірусних ферментів перетворюються на метаболіти, які й блокують реплікацію вірусів.

Інгібітори реплікації вірусів знайдено серед інших хімічних сполук. Механізм дії деяких з них достатньо не з'ясовано.

Противірусні засоби можуть діяти також на віруси, розташовані позаклітинно (прямі вірулоциди). Поза клітинами віруси перебувають дуже обмежений час і на цій стадії вони дуже чутливі до хімічних сполук.

Для профілактики і лікування при вірусних інфекціях застосовують також **інтерферон**, утворення якого клітинами є природним механізмом захисту організму проти вірусів. Використовуються речовини, які здатні викликати синтез інтерферону в клітинах.

Таким чином, противірусні засоби можна поділити на такі групи:

- а) аналоги нуклеозидів та сполуки іншої структури, які блокують реплікацію вірусів;
- б) прямі вірулоциди;
- в) інтерферон і його індуктори.

Серед аналогів нуклеозидів першим було застосовано в клініці **ідоксуридин** (5-йод-2'-дезоксидеоксиридин).

Активним є його **5'-монофосфат**. Вибірковість дії ідоксуридину низька, він порушує синтез клітинних ДНК і тому використовується лише місцево, головним чином при герпетичному кератиті (ефективніший при поверхневій формі). Подібну дію має **утрифлуридин**.

Одним з найбільш перспективних серед аналогів нуклеозидів є **ацикловір** (9-гідрокси-етоксиметилгуанін).

Фармакокінетика. З кишківника ацикловір абсорбується частково. Максимальна концентрація в крові визначається через годину. У крові 9 — 33 % його зв'язується з білками. Проникає крізь ГЕБ. Концентрація в цереброспінальній рідині становить близько 50 % вмісту в плазмі крові. Біодоступність 20 %. При внутрішньовенному введенні $T_{1/2}$ становить близько 3 год. У клітинах фосфорується. Виводиться нирками шляхом клубочкової фільтрації та секреції в каналцях, головним чином у незміненому вигляді, а 10 — 15 % — у вигляді метаболіта.

Фармакодинаміка. У заражених вірусом клітинах під впливом вірусної тимідинкінази перетворюється на ацикловір-монофосфат, який далі фосфорується клітинними ферментами до ацикловір-трифосфату. Останній пригнічує вірусну ДНК-полімеразу, а також залучається замість дезоксигуанозину до вірусної ДНК.

Ацикловір є високоактивним проти вірусу простого герпесу типу 1 і 2 та вірусу оперізувального герпесу. Менш чутливий до нього цитомегаловірус.

Показання: простий герпес шкіри і слизових оболонок (усередину й місцево); усі форми простого й оперізувального герпесу (внутрішньовенно); профілактика інфекцій у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Побічна дія: нудота, блювання, пронос, кишкова колька, висип на шкірі, пригнічення кровотворення, подразнення шкіри і слизових оболонок. Імунодепресивної, тератогенної та мутагенної дії не виявлено.

Більшу біодоступність порівняно з ацикловіром має валакловір (**валтрекс**). Більший ефект при цитомегаловірусній інфекції має **ганцикловір (цимевен)**, **фоскарнет (фоскарвір)**, **фамцикловір (фамвір)**. При герпетичних, цитомегаловірусних інфекціях застосовують **відарабін, цитарабін**. Останній є ефективним при мієлоїдному лейкозі.

Рибавірин (рибамідил, віразол)-5'-монофосфат і 5'-3-фосфат в інфікованих вірусом клітинах перетворюється на ці активні метаболіти.

Фармакокінетика. Добре абсорбується при прийманні всередину, пік концентрації визначається через 1 — 1,5 год. Препарат і метаболіти повільно виводяться нирками, певна частина залишається в еритроцитах, а також в інших тканинах. T_{1/2} становить 24 год, але в плазмі крові препарат може залишатися протягом 16 днів.

Фармакодинаміка. Рибавірин-монофосфат пригнічує дегідрогеназу інозинмонофосфату, яка бере участь у синтезі гуанілових нуклеотидів. Як наслідок зменшується фонд останніх і гальмується синтез вірусних нуклеїнових кислот. Рибавірин-5'-трифосфат пригнічує також РНК-полімеразу вірусу грипу та зворотну транскриптазу вірусу імунодефіциту людини.

Рибавірин має широкий спектр дії, який охоплює велику кількість РНК-вмісних (віруси грипу А і В, парагрипу, кору, імунодефіциту людини, рео-, рабдо-, тонга-, арена-, буньявіруси, деякі онкорнавіруси) та ДНК-вмісних вірусів (високочутливі поксвіруси, зокрема вірус вакцини, помірночутливі віруси герпесу, малочутливі цитомегаловіруси). Резистентних вірусів не виявлено.

Показання. Можливості використання рибавірину для лікування при вірусних захворюваннях вивчено недостатньо. Приймання препарату всередину під час грипу не дало задовільних результатів. Значний терапевтичний ефект отримано при використанні аерозолу під час грипу та респіраторно-синцитіальної інфекції. Парентеральне введення рибавірину в комбінації з імунною плазмою значно зменшує летальність хворих на лихоманку Ласса (аренавірусна інфекція). Достатню ефективність препарату виявлено при захворюванні на герпес. Вводять внутрішньовенно, всередину, внутрішньом'язово, в аерозолі. Добре переноситься хворими. Вважають перспективним препаратом при багатьох вірусних інфекціях.

Препарати, які призначають при СНІД, поділяють за механізмом дії на 2 групи:

1.Інгібітори зворотної транскриптації — **азидотимідин (зидовудин, ретровір); ставудин (зерит); диданозин (відекс); зальцитабін (хівід).**

2. Інгібітори протеаз — **саквінавір (інвіразан); індинавір (криксиван); ритонавір (норвір); нельфінавір (вірасепт).**

СНІД викликається вірусом імунодефіциту (ВІЛ, HIV), і тому потребується протиретровірусна, імуномодуюча, симптоматична терапія. Першим специфічним препаратом вважають **азидотимідин**.

Азидотимідин (зидовудин, ретровір) є антагоністом тимідину.

Фармакокінетика. Добре абсорбується в кишках, проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, виводиться нирками.

Фармакодинаміка. Блокує зворотну транскриптазу та ДНК-полімеразу вірусу імунодефіциту людини. Клітинна ДНК-полімераза людини у 100 разів менш чутлива до препарату за вірусну.

Показання. СНІД (покрашує імунологічний статус, у тому числі збільшує кількість Т-лімфоцитів, стабілізує масу тіла, поліпшує самопочуття, запобігає виникненню і полегшує перебіг вторинних інфекційних процесів).

Побічна дія: нудота, біль у м'язах, сильний головний біль, макроцитоз, анемія, нейтропенія.

Перспективними для лікування хворих на СНІД вважають **фосфоналметоксилкілпурин і піримідин**, а також сульфітовані полісахариди.

Низку препаратів застосовують для лікування хворих на грип і його профілактики. Серед них найбільший ефект мають похідні **адамтану**. Першим було застосовано **мідантан (амантадин)** для профілактики грипу А.

Ефективнішим при цьому виявилась його похідна сполука — **ремантадин**.

Фармакокінетика. Добре абсорбуються у травному каналі. Пік концентрації у плазмі крові визначається через 24 год після прийому всередину. Накопичуються в секреті залоз дихальних шляхів. Близько 90 % введеної одноразової дози виводиться з сечею у незміненому вигляді шляхом секреції, менша частина — шляхом гломерулярної фільтрації й тубулярної секреції, переважно у вигляді гідроксильних метаболітів.

Фармакодинаміка. Пригнічують звільнення РНК вірусу грипу від білка, внаслідок чого порушується її проникнення в ядро клітини. Крім того, гальмують індукцію вірусної РНК-залежної РНК-полімеразу, внаслідок чого зменшується синтез вірусної РНК.

Показання: лікування та профілактика грипу А (ефективність профілактики підвищують поєднанням ремантадину з вакцинацією), профілактика респіраторної синцитіальної інфекції.

Похідна сполука **мідантану адапромін** відрізняється від ремантадину тим, що є активною проти вірусу грипу А і В. Застосовується на ранніх стадіях грипу.

Крім згаданих похідних мідантану для лікування хворих на грип застосовують також **арбідол (А і В) і дейтифорин (А).**

Метисазон є похідним тіосемикарбазону, пригнічує синтез пізніх вірусних білків та складання віріону. In vitro активний проти багатьох ДНК- та РНК-вмісних вірусів.

Показання: профілактика віспи (у тому числі в пізні строки інкубації, коли неефективна вакцинація), післявакцинальні ускладнення, генітальний та оперізувальний герпес.

Побічна дія: нудота, блювання.

Протипоказання: захворювання печінки, нирок, травного каналу.

Низку синтетичних сполук і засобів рослинного походження відносять до прямих вірулоцидів, які згубно діють переважно на віруси поза клітинами. Більшість їх належить до поліоксо- та оксисполук. Частина цих препаратів застосовується місцево при захворюваннях шкіри, слизових оболонок і рогівки, збудниками яких є вірус простого герпесу, оперізувального герпесу, аденовіруси та деякі інші. Це такі препарати, як **госипол, оксолін, ріодоксол, флореналь, теброфен (гелепін).** Оксолін активний також проти вірусу грипу. Для

профілактики грипу його застосовують у вигляді мазі, якою змащують слизову оболонку носа.

Ефективнішими є речовини, які можна застосовувати не лише місцево, а й усередину. Це синтетичний препарат **бонафтон** та отримані з рослин **алпізарин** (з копіїчника альпійського або жовтіючого), **флакозид** (флавоновий глікозид з оксамиту амурського або оксамиту Лавалю) та **хелепін** (очищений екстракт з леспедези копіїчкової). Їх застосовують усередину й місцево при герпетичних захворюваннях шкіри, слизових оболонок і рогівки. Ефективність їх більша, ніж засобів, які застосовують місцево. Хелепін ефективний також при герпетичному енцефаліті.

Важливою особливістю бонафтону є те, що він діє на штами, які не кодують синтез тимідинкінази і тому не чутливі до аналогів нуклеозидів. Крім протівірусної дії бонафтон збільшує синтез інтерферону і має імуностимулюючу дію. Ці властивості препарату можуть відігравати роль у лікуванні та протирецидивній дії при герпетичній інфекції, особливо у хворих з імунодефіцитом або пригніченням імунної системи.

Для профілактики вірусних інфекцій застосовують **інтерферони**. Це група низькомолекулярних глікопротеїдів.

Фармакокінетика. Інтерферони — це низькомолекулярні білки, які виробляються клітинами після інфікування вірусами. Саме продукція інтерферону є найбільш ранньою відповіддю на зараження вірусом.

Інтерферон, що утворюється в заражених клітинах, захищає інші клітини, запобігаючи подальшому розмноженню вірусів або обмежуючи його.

Відомо три типи інтерферону: α -інтерферон, який виробляють В-лейкоцити; β -інтерферон, продуцентами якого є неімунокомпетентні клітини, зокрема, фібробласти; γ -інтерферон, який синтезується Т-лімфоцитами. Кожен тип інтерферону має низку підтипів. Віруси індують синтез α - та γ -інтерферону, які відіграють захисну роль на ранніх стадіях вірусної інфекції.

Крім протівірусної дії інтерферон пригнічує розвиток злоякісних клітин, розмноження невірусних, мікроорганізмів, регулює імунні реакції, має антиоксидантну і радіопротекторну дію.

Дія інтерферону реалізується через рецептори, які виявлено у більшості клітин.

Є два типи рецепторів: для α - і β -інтерферону та для γ -інтерферону. Інтерферон діє через вірусний білок. Під впливом інтерферону в клітинах зростає активність синтетази олігоаденілату, або сполуки 2,5A. Останній є активатором ендонуклеази, яка розщеплює вірусні РНК, що перешкоджають синтезу вірусних білків. Крім того, під впливом інтерферону зростає активність протеїнкінази, яка фосфорує один з чинників ініціації синтезу білків вірусу. Активація згаданих ферментів відбувається в сенсibiliзованих інтерфероном клітинах після їх зараження вірусом або контакту з двохлапцюговою РНК.

Інтерферон має широкий спектр протівірусної активності. До нього чутливі як ДНК-, так і РНК-вмісні віруси, причому останні є більш чутливими. Чутливість штамів вірусів до інтерферону не однакова, що значною мірою зумовлює розбіжності оцінки результатів застосування інтерферону, визначається і його імуномодулюючою дією (активація натуральних кілерів, Т- і В-лімфоцитів, макрофагів).

Показання: герпетичний кон'юнктивіт, аденовірусний кератокон'юнктивіт, герпетичне ураження шкіри, статевих органів, захворювання органів дихання, зумовлені рино-, адено- та реовірусами, вірусні ураження ЦНС, вірусні захворювання на фоні застосування імунодепресантів, вірусний гепатит В, повільні вірусні інфекції, деякі злоякісні новоутворення, профілактика грипу та інших респіраторних вірусних захворювань (максимальний захисний ефект дає профілактичне застосування, особливо у вогнищах інфекції та при контакті з хворими). Можна застосовувати у поєднанні з хіміопрепаратами. Наприклад, комбінація з ацикловіром підвищує ефективність лікування хворих на гепатит В, герпетичний кератит.

Побічна дія: підвищення температури тіла, почервоніння і болючість на місці введення, алергічні реакції, пригнічення кровотворення (у великих дозах).

Відомі різні типи препаратів інтерферону. Ширше застосовується людський лейкоцитарний α -інтерферон, який отримують з β -лейкоцитів донорів. Препарати з малою активністю застосовують місцево, а добре очищені, з високою активністю можна вводити парентерально.

У зв'язку з високою вартістю препаратів лейкоцитарного інтерферону розробляють спосіб виробництва інтерферонів за допомогою методів генної інженерії. Зокрема розроблено препарат α_2 -інтерферону — **реаферон**, **лаферон** та ін. Істотної різниці між ними і лейкоцитарним інтерфероном немає. Висока активність реаферону (10й МО в ампулі) дає можливість застосовувати його не тільки місцево, а й парентерально.

Індуктори інтерферону поділяються на високо- та низькомолекулярні. Сполуки з обох груп можуть бути природного походження або синтетичними. Усі вони здатні викликати синтез інтерферону, а також мають протівірусну, імуномодулюючу та протипухлинну дію.

Інтерферогенну дію мають майже всі віруси, бактерії, рикетсії, найпростіші, окремі компоненти мікроорганізмів, природна двохлапцюгова РНК (ДНК), деякі синтетичні полінуклеотиди, синтетичні поліаніони, вітамінні препарати, зокрема кислота аскорбінова.

Серед низькомолекулярних речовин інтерферогенну дію виявлено у тилорону, мегосину, кислоти мефеномової, багатьох основних барвників тощо.

Більшість речовин не знайшли практичного застосування через велику кількість властивих їм недоліків.

З високомолекулярних індукторів інтерферону застосовується **полудан**, який є комплексом кислот поліаденілової та поліуридилової.

Його призначають при вірусних захворюваннях очей у вигляді очних крапель та ін'єкції під кон'юнктиву. Належить до індукторів з помірною активністю.

Одними з найактивніших індукторів інтерферону є **препарати РНК**. На її основі розроблено препарат

ларифан. Результати експериментального дослідження дали підставу вважати його одним з найперспективніших індукторів інтерферону.

З низькомолекулярних індукторів застосовують у клініці **тилорон (аміксин), кислоту мефенамову і мегосин**. Перші два препарати призначають усередину. Встановлено, що введення кислоти мефенамової хворим на грип зменшує тривалість температурної реакції та інших проявів інтоксикації. Мегосин отримано шляхом модифікації госиполу, його застосовують місцево, головним чином при вірусних захворюваннях шкіри.

Під впливом низькомолекулярних індукторів синтезується ранній інтерферон, а під впливом високомолекулярних — пізній. Це потребує уточнення схем застосування індукторів інтерферону.

Недоліком індукторів інтерферону є те, що після 1—2 аплікацій настає стан гіпореактивності, або рефрактерності, який характеризується значним зменшенням аж до припинення синтезу інтерферону у відповідь на повторне введення індуктора. Одним із шляхів подолання рефрактерності є комбіноване застосування індукторів інтерферону різної природи.

Значення індукторів не зменшується при масовому виробництві людського інтерферону, оскільки ендогенний інтерферон є ефективнішим порівняно з екзогенним, індуктори інтерферону виявлено серед препаратів інших груп—**левамізол, ізоніозин (інозиплекс), диніридамол, теофілін, трентал, дибазол** та ін.

Противірусні засоби.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Оксолін Oxolinum Мазь 0,25 %, 0,5 % у тубах по 10—15 і 30 г; порошок, розчин, очні краплі (0,1 % розчин), краплі для носа (0,25 % розчин). Для змащування слизової оболонки носа, шкіри, закладання за повіки

Ремантадин Remantadinum Таблетки по 0,05 г. Усередину першої доби 0,1 г 1—3 рази, другої, третьої — 0,1 г 1—2, четвертої — 0,1 г 1 раз

Інтерферон Interferonum В ампулах по 2 мл у вигляді сухого аморфного порошку; у вигляді крапель для очей і носа. Перед введенням розчиняють у 2 мл двічі дистильованої води

Ацикловір Aciclovir Таблетки по 0,2 г; у флаконах по 0,25 г для внутрішньовенного введення; 3 % очна мазь в тубах по 5 г за повіки 5 разів на добу. Усередину по 1 табл. 4—5 разів на добу; внутрішньовенно з розрахунку 5—10 мг/кг 3 рази на добу

12.2.7. Протилепрозні засоби.

Протилепрозними специфічними засобами є похідні сульфону.

Діафенілсульфон (дапсон, авлосульфон) є одним з головних засобів, що призначають хворим на лепру. Застосовують усередину циклами протягом тривалого часу.

Фармакокінетика. Абсорбується добре, виводиться переважно нирками.

Зниженню негативних і токсичних проявів сприяє зменшення дози, а також призначення вітамінів групи В, препаратів заліза.

Солюсульфон (цимедон, сульфадрон) — тетранатрієва сіль діафенілсульфону. Добре розчинний у воді. Застосовують парентерально або місцево. Із солюсульфону шляхом гідролізу в організмі утворюється діамінодіфенілсульфон, який і діє на збудника лепри.

Фармакодинаміка. Діє на активні, переважно сульфгідрильні групи, пригнічує ферментативні процеси.

Показання: загальна слабкість, зниження апетиту, головний біль, біль у ділянці серця, ураження печінки та органів кровотворення.

Протипоказання: захворювання печінки, нирок, анемія.

Похідні тіосемікарбазону призначають хворим на туберкульоз, але вони мають також протилепрозну дію, головним чином на ранніх стадіях захворювання.

Діуцифон — похідна діафенілсульфону з двома залишками метилурацилу. Має протилепрозну та імунотимізуючу дію.

Рифампіцин і офлоксацин — антибіотики. Застосовують з препаратами сульфонів.

Протилепрозні засоби.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Діафенілсульфон Diaphenylsulfon Порошок, таблетки по 0,025 і 0,05 г. Усередину по 0,05 г 2 рази на добу протягом 2 тижнів, потім по 0,1 г 2 рази на добу протягом 3 тижнів, кожні 6 днів роблять одно-добову перерву

Солюсульфон Solusulfon Порошок. Для внутрішньом'язового застосування готують 50 % розчин асептично, який вводять 2 рази на тиждень. Починають з 0,5 мл, поступово дозу підвищують щодня на 0,5 мл. Місцево застосовують 10 % розчин або мазь.

12.2.8. Протипротозойні засоби.

Протипротозойні засоби застосовують при захворюваннях, що викликаються найпростішими.

До цієї групи засобів відносять:

1. Протималярійні засоби (**хініну дигідрохлорид, хінгамін, мефлохін, хлоридин, примахін**).
2. Засоби для лікування хворих на трихомонади (**метронідазол, клотримазол**).
3. Засоби для лікування хворих на лямбліоз (**метронідазол, фуразолідон**).
4. Засоби для лікування хворих на токсоплазмоз (**хлоридин, сульфадимезин**).
5. Засоби для лікування лейшманіозу: **солюсурмін, метронідазол**.

12.2.8.1. Протималярійні засоби.

Протималярійними називають лікарські засоби, яким властива пряма згубна дія на збудника малярії — плазмодія.

Першим і єдиним засобом лікування хворих на малярію був **хінін**. Задовго до з'ясування етіології малярії тубільці Перу успішно лікували хворих корою хінного дерева (*Cinchona*), різні види якого зростають у дикому вигляді в Південній Америці (Перу, Болівія, Колумбія).

Усередині XVII ст. хінну кору було завезено до Європи і з початку XVIII ст. її почали широко призначати хворим на малярію та інші гарячкові захворювання. У 1816 р. російським вченим Ф. І. Пзе з кори хінного дерева було виділено її головну діючу речовину — алкалоїд хінін.

Хімічну будову хініну вивчено у 1878—1879 рр. О. М. Бутлеровим та А. М. Вишнеградським, синтез здійснено у 1944 р. Пізніше було створено значну кількість синтетичних протималярійних засобів, пошук яких продовжується і тепер.

Крім специфічних препаратів для лікування хворих на малярію широко застосовують сульфаніламідів (**сульфадиметоксин, сульфален**), антибіотики (**доксидиклін**) та комбіновані препарати (**фансидар, фансифеф, малоприм**).

В основу сучасної класифікації протималярійних засобів покладено їх хімічну структуру:

1. Похідні 4-метанолхіноліну (**хінінудигідрохлорид, сульфат, гідрохлорид; мефлохін**).
2. Похідні 4-амінохіноліну (**хінгамін, гідроксихлорохін**).
3. Похідні 8-амінохіноліну (**примахін, хіноцид**).
4. Діамінопіримідин (**хлоридин**).
5. Похідні бігуаніду (**бігумаль, хлорпрогуаніл**).
6. Похідні 9-аміноакридину (**акрихін**).
7. Сульфаніламідів (**сульфален, сульфадіазин, сульфадиметоксин**).
8. Сульфони (**діафенілсульфон**).
9. Група тетрацикліну (**доксидиклін**).
10. Комбіновані препарати (**фансидар, меткельфін**).

На різних стадіях розвитку малярійного плазмодію властива різна чутливість до хіміотерапевтичних препаратів. У зв'язку з цим кожний протималярійний засіб має переважний вплив на ті чи інші форми і стадії розвитку плазмодіїв. Залежно від цього розрізняють кілька типів дії протималярійних засобів.

Шизонтотропна дія — це дія на безстатеві форми плазмодіїв, шизонти. Залежно від їх локалізації розрізняють дію: *гістошизонтотропну* — на тканинні шизонти, яка має проявлятися відносно прееритроцитарних (первинних тканинних) форм і паразитотроцитарних (латентних вторинних тканинних); *гематошизонтотропну* — на еритроцитарні шизонти.

Гамонтотропна дія — це дія на статеві форми плазмодіїв, гамонти, і на форми метагамного розмноження, які виникають у тілі комара після копуляції чоловічих і жіночих гамонтів. На цьому етапі може виявлятися споронтоцидна дія на обидві, які у зв'язку з цим втрачають здатність завершувати розвиток до стадії спорозоїта в організмі комара.

Серед протималярійних засобів немає препаратів, які здатні діяти на зрілі спорозоїти.

Усі перелічені типи дії протималярійних засобів визначають роль, яку кожний з них відіграє у комплексному лікуванні хворих на малярію.

1. Гематошизонтотропні, або кров'яні, шизонтоциди використовують для зупинення гострих нападів малярії і для лікування у випадках хронічного перебігу хвороби.

2. Первиннотканинні шизонтоциди застосовують для етіологічної (істинної, або радикальної) хіміопрофілактики малярії у хворого. Вона має індивідуальний характер і ґрунтується на запобіганні проникненню плазмодіїв у кров та формуванню еритроцитарних мерозоїтів.

3. Вториннотканинні шизонтоциди запобігають виникненню віддалених рецидивів, що зумовлені згубною дією на паразитотроцитарні форми плазмодіїв.

4. Гамонтотропні, викликаючи загибель гамонтів, запобігають зараженню комара, переривають епідеміологічний ланцюг поширення малярії від хворої людини до здорової. Це засоби масової, або епідеміологічної, профілактики малярії.

5. Споронтоциди, які порушують процес розвитку плазмодіїв у організмі комара, роблять його безпечним для людини, їх також використовують як засоби масової профілактики малярії.

Дія протималярійних засобів спочатку проявляється припиненням розвитку плазмодія на тому чи іншому етапі (шизонто-, гамонтостатичний ефект), а потім через різний час завершується загибеллю паразита (шизонто-, гамонтотроцитарний ефект). Ступінь ушкодження збудника малярії залежить від дози та механізму дії препарату.

Фармакокінетика. Після введення всередину всі препарати швидко абсорбуються у кишках. Пік концентрації у крові досягається через 1—4 год після одноразового прийому. Усі препарати міцно зв'язуються з білками, але одні — у крові (**хінін, мефлохін**), а інші — у тканинах (**хлорохін, примахін**). В останньому випадку виникає небезпека розвитку побічної дії.

Усі протималярійні засоби метаболізуються в печінці, тому в разі пригнічення мікросомних ферментів печінки інактивація сповільнюється. Виведення — через нирки переважно у вигляді метаболітів (**хінін, хлорохін, примахін**), частково в незміненому вигляді (1—10 %), або через кишки (**мефлохін, хлорохін**).

Хлоридин виводиться з молоком жінок, які годують груддю. Т_{1/2} більшості препаратів не перевищує 24 год, і тільки хлоридин затримується в організмі протягом кількох днів. Це дуже цінна властивість при використанні препаратів з профілактичною метою. Разом з тим такі препарати здатні кумулювати головним чином за рахунок зв'язку з білками тканин. Прискорюють виведення хлоридину лужні рідини, які можна

приймати всередину, хініну — кислі. **Фансидар** має подовжену дію: ефект однієї дози продовжується до 4 тижнів.

Фармакодинаміка. Протималярійні засоби з швидкою шизонтоцидною дією (**хінгамін, примахін, хіноцид, хінін**) пригнічують синтез ДНК. Цей ефект може відбуватися як у мікробних клітинах, так і в клітинах хазяїна, у зв'язку з чим вибіркова токсичність цих препаратів залежить від їх накопичення у клітині плазмодіїв.

За молекулярним механізмом дії на синтез нуклеїнових кислот згадані препарати відносять до інтеркалюючих агентів, які призводять до втручання чужорідної молекули між сусідніми парами основи подвійної спіралі ДНК. Зв'язування двох спіралей ДНК інтеркалюючим агентом перешкоджає розплетенню ланцюгів ДНК, внаслідок чого синтез нової макромолекули ДНК (редуплікація), як і матричної РНК, стає неможливим. Крім того, на основі мембраностабілізуючих властивостей хінін перешкоджає проникненню шизонтів через оболонку еритроцитів. Ущільнює оболонку лізосом також хінгамін, що порушує засвоєння гемоглобіну внутрішньо-еритроцитарними формами плазмодіїв.

Препарати, які виявляють шизонтоцидний ефект поступово (**хлоридин, сульфаніламід**), діють специфічніше на основі конкурентного антагонізму з ПАБК. Вони або перешкоджають її перетворенню на фолієву кислоту, блокуючи дигідрофолатредуктазу, або порушують енергозабезпечення цього процесу, блокуючи АТФ-азу. **Мефлохін** викликає накопичення хінгаміну в еритроцитах, які заражені плазмодієм, у зв'язку з чим підвищується ефективність хінгаміну при виникненні резистентності у збудників малярії. Зазначені особливості протималярійних засобів також зумовлюють неоднакову їх ефективність відносно збудника малярії на різних стадіях його розвитку.

Побічна дія. Більшість протималярійних препаратів хворі переносять добре. Ускладнення виникають у випадках їх тривалого (від кількох тижнів до кількох років) застосування у високих дозах. Оскільки найпоширенішим шляхом введення протималярійних засобів є травний канал, більша частина їх (**хінгамін, примахін, хіноцид, мефлохін, хлоридин, фансидар**) викликає диспепсичні явища, іноді з порушенням клітинного складу периферичної крові у вигляді анемії (**примахін**) або лейкопенії (**хінгамін, хлоридин**).

Небезпечні порушення згортання крові, що може спричинити дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (**хінгамін** у разі парентерального введення), зниження адгезії та агрегації тромбоцитів (**гідроксихлорохін**). Кардіоміопатія може виникати під час лікування **хініном, хінгаміном** (аритмія), **хлоридином** (біль у ділянці серця), **мефлохіном** (брадикардія). Неврологічні симптоми — головний біль, запаморочення, шум у вухах, порушення зору (синдром цінхонізму), можуть виникати під час лікування **хініном, хінгаміном і хлоридином**. Віддаленим наслідком інтенсивної терапії хініном і хінгаміном може бути втрата слуху. Хінгамін може призводити до периферичних невритів і невроміопатії, яка починається з проксимальних відділів кінцівок і поступово охоплює всі групи м'язів.

Місцевоподразнювальна дія — виникнення інфільтратів з осередками некрозу (особливо у дітей) може спостерігатися при підшкірному введенні розчинів **хініну**, дерматит, який нагадує червоний лишай, — під час лікування **хінгаміном**. Окремі препарати (**хінін, фансидар**) викликають алергічні реакції.

Більшість перелічених побічних ефектів, крім глухоти, спричиненої хінгаміном, мають оборотний характер, поступово зникають після відміни препаратів, легко піддаються лікуванню симптоматичними засобами. Більш загрозливим ускладненням, яке потребує невідкладної допомоги, інтенсивної терапії і обмінного переливання крові, є гемоглобінурійна гарячка, зумовлена ідіосинкразією, або природженим дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ). Ця аномалія трапляється серед американських та африканських негрів (тип А — помірний), а також серед корінного населення Кавказу і Середземномор'я (тип В — сильний). Цей стан виникає у відповідь на одноразове, особливо парентеральне, введення хініну, примахіну, хіноциду і проявляється місцевими та загальними реакціями алергічного типу, до яких приєднується недостатність кровообігу, бронхоспазм, гострий гемоліз еритроцитів, гемоглобінурія, тромбоцитопенія або тромбоцитопенічна пурпура.

Не менш істотним ускладненням під час лікування хворих на малярію є розвиток резистентності її збудників до препаратів, що значно знижує ефективність лікування. Резистентність збудників малярії, незалежно від механізму дії препаратів, зберігається протягом усього життєвого циклу паразита і передається потомству.

Швидкість селекції резистентності до різних протималярійних препаратів залежить від широти їх застосування, від розмірів популяції збудника, який підлягає їх виливу, швидкості мутації у паразитів і ефективності заходів, що обмежують поширення інфекції. Препаратами вибору в разі виникнення резистентності у плазморійним засобом, резистентність плазмодіїв до нього розвивається поступово. Спектр антипротозойної дії хінгаміну охоплює також збудників позакишкового амєбіазу, лямбліозу, балантидіазу та деяких гельмінтозів. Препарат ефективний при дифузних захворюваннях сполучної тканини (червоний вовчак, склеродермія, ревматоїдний артрит), при серцевій аритмії (екстрасистолія, пароксизмальна форма мерехтливої аритмії), зумовлює десенсбілізуючий і протизапальний ефект.

При введенні всередину абсорбується швидко і повністю, розподіляється в організмі рівномірно, може кумулювати за рахунок тропності до білків крові, нуклеїнових кислот і меланіну. Накопичується в паренхіматозних органах і тканинах, в яких міститься меланін. Метаболізується в печінці і виводиться з організму у вигляді метаболітів нирками (90 %) і кишками (10 %). Індуктори мікросомних ферментів печінки прискорюють інактивацію, а луги — виведення препарату з організму.

Побічна дія: нудота, блювання, запаморочення, шум у вухах, порушення слуху (рідко) і акомодатії, зниження гостроти зору, відкладання пігменту в рогівці, біль у животі, помірна лейкопенія (може з'являтися у випадках тривалого застосування); колапс (у разі швидкого внутрішньовенного введення).

Хлоридин (піриметамін, тіндури́н, дераприм та ін. — 2,4-діаміно-5-пара-хлорфеніл-6-етилпіримідин).

Ефективний відносно еритроцитарних шизонтів і гамонтів усіх видів плазмодіїв, але діє повільніше, ніж хінгамін. Активний також відносно прееритроцитарних форм *P. falciparum*. Згубно діє на збудників токсоплазмозу. Добре абсорбується після прийому всередину, швидко проникає у легені, печінку і селезінку, зв'язується з білками плазми крові (80 %). Метаболізується в печінці, метаболіти виділяються з сечею, а також з молоком матері. Виводиться повільно, терапевтична концентрація в крові зберігається протягом двох тижнів.

Побічна дія: диспепсичні явища, головний біль, запаморочення, порушення функції печінки, біль у ділянці серця, мегалобластна анемія, лейкопенія, тератогенний вплив.

Хінін (хініну гідрохлорид — б'-метоксихіноліл-4')-(5-вінілхінуклідил-2)-карбінол). Має гематошизонтоцидну дію на збудників основних форм малярії. Значно поступається всім сучасним протималярійним засобам і в першу чергу хінгаміну, але у разі виникнення до них резистентності плазмодіїв зберігає свою ефективність.

Швидко (1—3 год) абсорбується при введенні всередину. У плазмі крові на 70 % зв'язується з білками, метаболізується в печінці, не кумулює, повністю і швидко виділяється нирками.

Крім антималярійної дії препарат має анальгезуючий і жарознижувальний ефекти, пригнічує функцію ЦНС. Під впливом хініну знижується скорочувальна здатність міокарда і подовжується рефрактерний період, знижується тонус скелетних м'язів, зменшується вміст глюкози в крові, стимулюються скорочення матки. Деякі з цих ефектів мають терапевтичне застосування (протиаритмічний, посилення пологової діяльності).

Побічна дія: гемоглобінурійна гарячка і тромбоцитопенічна пурпура, які виникають на основі ідіосинкразії до хініну (дефіцит Г-6-ФДГ). Місцево хінін має подразнювальну дію на тканини, і тому ін'єкції його роблять тільки внутрішньовенно.

Примахін (примаквіну дифосфат, авлон, неоквіпеніл — 8-(4-аміно-1-метилбутаміно) 6-метоксихінолін) — активний засіб відносно екзоеритроцитарних (пре-і пара-) тканинних форм плазмодіїв. Має слабку шизонтоцидну дію при всіх формах малярії, особливо тропічній, а також виражену гамонтотропну дію на всі види плазмодіїв.

Швидко абсорбується в кишках. Після досягнення максимальної концентрації у плазмі крові (через 1—2 години) у великій кількості виявляється в легенях, мозку, серці й скелетних м'язах. Швидко метаболізується і виводиться з сечею переважно у вигляді метаболітів.

Побічна дія: біль у животі, інші диспепсичні явища, біль у ділянці серця, загальна слабкість, загальний ціаноз (метгемоглобінемія), гострий внутрішньосудинний гемоліз з гемоглобінурією у випадках дефіциту Г-6-ФДГ. Не слід призначати з препаратами гемолітичної дії (сульфаніламидами).

Хіноцид (квіноцид). За хімічною будовою подібний до примахіну; діє на параеритроцитарні тканинні та статеві форми плазмодіїв. Із кишківника абсорбується швидко, досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові через 2 год. Метаболізується в печінці, виділяється з організму з сечею переважно у вигляді метаболітів.

Побічна дія: диспепсичні явища, метгемоглобіну́рія, лейкопенія, агранулоцитоз; не слід поєднувати з іншими протималярійними засобами: може підвищитись його токсичність.

Мефлохін (лартам — DL-еритро- α ,2-піперидил-2,8-біс (трифторметил)-4-хінолінметанол). Має шизонтоцидну і гамонтоцидну дію на всі види плазмодіїв, незалежно від локалізації в організмі. Забезпечує радикальне вилікування при всіх формах малярії, у тому числі у випадках резистентності до інших протималярійних засобів.

Добре абсорбується після прийому всередину і дуже активно зв'язується з білками плазми крові. Концентрація в крові швидко досягає максимальної, знижується поступово, протягом кількох днів. Метаболізується в печінці, головний шлях виведення — кишки.

Побічна дія: біль у животі, нудота, блювання, запаморочення, брадикардія.

Фансидар (1-(Р-оксиетил)-2-метил-5-нітроїмідазол) — комбінований препарат, який містить 500 мг сульфадоксину і 25 мг хлоридину (піриметаміну). Згубно діє на штами плазмодію, стійкі до хлорохіну та хлоридану. Одноразове введення препарату викликає зникнення шизонтів з крові, а також загибель прееритроцитарних форм плазмодіїв.

Застосовується для лікування та профілактики при всіх формах малярії. Не слід призначати у перші 3 місяці вагітності.

Побічна дія: алергічні реакції, диспепсичні явища.

Метакельфін складається з хлоридину (піриметаміну) і сульфалену.

12.2.8.1.1. Показання і протипоказання до застосування протималярійних засобів.

Показання. Для лікування і профілактики при всіх формах малярії широко застосовується хінгамін і гідроксихлорохін, який краще переноситься. У випадках полірезистентності збудника тропічної малярії призначають мефлохін або хінін, який тепер використовується як препарат «третьої лінії» разом з сульфаніламидами чи тетрациклінами. Як профілактичний засіб тривалої дії при всіх формах малярії призначають хлоридин або фансидар. Хлоридин певною мірою може запобігати захворюванню на малярію новонароджених, виділяючись з молоком матері. Примахін і хіноцид призначають, щоб запобігти віддаленим рецидивам у випадках три- і чотиридобової малярії. Крім того, примахін разом із хінгаміном призначають для радикального вилікування при цих видах малярії та запобігання зараженню комарів і поширенню тропічної малярії (після лікування хінгаміном). Примахін і хлоридин застосовують для особистої хіміопротифілактики малярії. Гідроксихлорохін (плаквеніл) показаний також як засіб раннього лікування хворих на малярію у випадках високого ризику зараження.

Протипоказання. Для протималярійних засобів існують такі протипоказання: підвищена чутливість до них, особливо якщо вона пов'язана з природженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (**хінін, примахін, хіноцид**); тяжкі захворювання печінки й нирок (**хінгамін, примахін, хлоридин, хіноцид, мефлохін**); захворювання серця (**хінгамін, хінін**), зокрема стенокардія (**примахін, хіноцид**); патологія крові та кровотворних органів (**хінгамін, примахін, хлоридин**); захворювання очей (**хінгамін**); середнього і внутрішнього вуха (**хінін**); функціональні та органічні захворювання центральної нервової системи з явищами збудження (**хінгамін**); гострі інфекційні захворювання (крім малярії); загострення ревматизму (**примахін**); вагітність у ранні (**хінгамін, хлоридин, фансидар**) і пізні (**хінін**) терміни, дітям і новонародженим (**мефлохін, фансидар**).

Запобіжні заходи передбачають контроль за кров'ю і сечею для профілактики гострого гемолізу і гемоглобінурійної гарячки (**хінгамін, примахін, хлоридин, хінін**) і за одночасним застосуванням **хінгаміну, гідроксихлорохіну і дабехіну** з антикоагулянтами (кровоточивість); **хінгаміну** — з саліцилатами і кортикостероїдами (дерматит), а також при псоріазі (загострення); **примахіну** — з препаратами, які пригнічують кровотворення (потенціювання); **хіноциду** — з іншими протималярійними засобами (підвищення токсичності).

12.2.8.1.2. Передозування, інтоксикація, допомога.

При **передозуванні**, наймовірнішому при лікуванні **хініном і хінгаміном**, у клінічній картині переважає пригнічення ЦНС, кардіотоксичний ефект (шлуночкова тахікардія, асистолія) і судинна недостатність (колапс), пригнічення дихання.

Лікування проводять за загальними принципами надання допомоги у випадках отруєння лікарськими засобами, спрямоване на виведення отрути з організму і відновлення життєво важливих функцій.

12.2.8.1.3. Принципи застосування протималярійних засобів.

На основі фармакодинамічних і фармакокінетичних особливостей сучасних протималярійних засобів, біологічних та епідеміологічних особливостей розвитку збудника малярії і його переносників, лікування хворих на малярію треба здійснювати з *дотриманням таких правил*:

1. Починати лікування слід якомога раніше, оскільки ударної стерилізуючої хіміотерапії малярії не існує.
2. Лікування проводити циклами або курсами, відповідно до стадій розвитку збудників. Переривчастість лікування для деяких засобів пов'язана також з небезпечністю кумуляції. Лікування проводити до повного зникнення збудників не тільки з периферичної, а й із депонованої крові.
3. Лікування повинно бути комбінованим у вигляді одночасного призначення двох або трьох протималярійних засобів з різними механізмами і з різною локалізацією дії для запобігання розвитку резистентності збудників.
4. Лікувальний ефект досягається призначенням усіх препаратів, які застосовують усередину; в тяжких випадках їх треба вводити підшкірно і в загрозливих — внутрішньовенно (**хінгамін, хініну дигідрохлорид**).
5. Перед початком лікування, особливо при парентеральному введенні препаратів, обов'язково з'ясувати можливу наявність ідіосинкразії, що досягається цілеспрямованим опитуванням (анамнез), спеціальними лабораторними дослідженнями і діагностичними пробами.
6. Протягом двох років після вилікування проводити протирецидивне лікування **примахіном**, особливо в період можливого зараження малярією, оскільки імунітет до неї нестійкий.
7. До комбінованого лікування хронічних хворих на малярію обов'язково вводити гамонтоцидні засоби (**примахін, хлоридин**) для здійснення масової протиепідеміологічної профілактики, тобто запобігання передачі малярії від хворої до здорової людини через комара.
8. При перебуванні здорової людини в небезпечному щодо захворювання на малярію районі проводити профілактику шляхом застосування засобів, які впливають на прееритроцитарні форми плазмодію (**хлоридин**), і гематошизонтотропних препаратів, які запобігають нападам гарячки, в порядку ранньої терапії (**хінгамін, мефлохін**). Особисту профілактику слід починати за кілька днів до прибуття до вогнища малярії, проводити протягом усього періоду перебування в ньому і ще 4 — 6 тижнів по його закінченні, коли зараження вже неможливе.
9. У процесі приймання протималярійних засобів систематично контролювати стан органів і систем, чутливих до протималярійних засобів.
10. Для запобігання можливим ускладненням або зменшення побічної дії лікування має бути комплексним, поєднувати застосування протималярійних засобів з препаратами загальнозміцнювальної, гепато- і кардіопротекторної дії та ін.

12.2.8.2. Засоби для лікування хворих на трихоманоз.

Для лікування хворих на трихоманоз переважно застосовують похідні імідазолу (**метронідазол, тинідазол, орнідазол** та ін).

Метронідазол (трихопол, флагіл, кліон, вагімід, метрогіл — І-ф-оксіетил)-2-метил-5-нітроімідазол) впроваджений у медичну практику в 1951 р.

Фармакокінетика. Метронідазол добре абсорбується у травному каналі, швидко проникає в усі тканини і органи. Значною мірою біотрансформується в печінці. Виводиться у вигляді медіонідазолу, його кон'югатів і метаболітів, головним чином нирками, також слинними залозами, з фекаліями, в період лактації — молочними залозами. Метронідазол та його метаболіти ідентифікують у слизі піхви, у сім'яній рідині.

Фармакодинаміка. Механізм дії пов'язують з відновленням нітрогрупи під впливом нітроредуктаз, наступним токсичним впливом метаболітів на синтез ДНК та відновленого нікотинаміддинуклеотиду.

Метронідазол має широкий спектр дії щодо найпростіших (трихомонади, лямблії, лейшманії, амеби), впливає також на анаеробні бактерії, на *Helicobacter pylori*.

Препарат пригнічує ріст і розмноження мікробів і найпростіших.

Показання: гострий і хронічний трихомоноз, лямбліоз, амебіаз, лейшманіоз, виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки, гнійна анаеробна інфекція шкіри, анаеробна інфекція органів дихання, сечових шляхів, травного каналу, профілактика анаеробної інфекції (приймати перед порожнинною операцією).

Препарат призначають усередину, ректально, інтравагінально, парентерально.

У зв'язку з тим що метронідазол порушує дезінтоксикацію алкоголю (пригнічує ацетальдегіддегідрогеназу, підвищує рівень ацетальдегіду і сенсibiliзує організм до алкогольних напоїв), його призначають для лікування хворих на алкоголізм.

Протипоказання: вагітність, годування груддю, порушення кровотворення, захворювання ЦНС.

Побічна дія: втрата апетиту, сухість, неприємний смак у ротовій порожнині, нудота, блювання, діарея, головний біль, кропив'янка, свербіж, лейкопенія.

З інших похідних імідазолу призначають **тинідазол (фазитин); орнідазол (тиберал); міконазол (дактарин); еконазол (екалін); нітазол (амінітразол); клотримазол (канестен); тенонітрозол (атрикан-250)** та ін.

З похідних нітрофурану протитрихомонадну дію мають **фуразолідон**, який застосовують усередину і зовнішньо, а також **амінохінол** (див. «Засоби для лікування хворих на лямбліоз»).

12.2.8.3. Засоби для лікування хворих на лямбліоз.

Збудником лямбліозу є *Lambliа intestinalis*; захворювання супроводжується дисфункцією кишок (дуоденіт, ентерит).

Для лікування хворих призначають:

- 1) похідні нітроімідазолу (**метронідазол, тинідазол, орнідазол**);
- 2) похідні нітрофурану (**фуразолідон**);
- 3) похідні хіноліну (**амінохінол**).

Амінохінол є ефективним для лікування хворих на лямбліоз, лейшманіоз шкіри, токсоплазмоз, системні захворювання сполучної тканини.

Побічна дія: диспепсичні явища, головний біль, шум у вухах, алергічні реакції, кволість.

12.2.8.4. Засоби для лікування хворих на лейшманіоз.

Лейшманіоз — трансмісивне протозойне захворювання. *Розрізняють такі його форми:*

- а) вісцеральний лейшманіоз із хронічним перебігом (гарячка, анемія, лейкопенія, спленомегалія, кахексія);
- б) лейшманіоз шкіри — обмежене ураження шкіри з виразками і рубцями.

Головним засобом для лікування хворих на вісцеральний лейшманіоз є **препарати п'ятивалентного стибію (сурми)**, які вводять парентерально.

Фармакодинаміка. Механізм дії **солюсурміну** (комплексна сполука стибію з **кислотою глюконовою**) полягає у блокаді сульфгідрильних груп тіолових ферментів, що зумовлює пригнічення біологічного окиснення і розмноження лейшманій.

Показання: вісцеральний лейшманіоз, лейшманіоз шкіри. При ускладненій бактеріальній інфекції одночасно призначають антибіотики або сульфаніламідні препарати.

Протипоказання: супутні гострі інфекційні, захворювання, значна дистрофія, інтоксикація внаслідок хронічних захворювань, тяжкі ураження внутрішніх органів, які не пов'язані з лейшманіозом.

Побічна дія: нудота, головний біль, висип на шкірі, рідко агранулоцитоз. У випадках передозування вводять унітіол.

З препаратів п'ятивалентного стибію призначають **натрію стибіоглюконат**. Його вводять внутрішньовенно, внутрішньом'язово.

Побічна дія: блювання, порушення апетиту, брадикардія, артеріальна гіпотензія, біль за грудниною.

При вісцеральному лейшманіозі і лейшманіозі шкіри застосовують препарат п'ятивалентного стибію — **глюкантим (меглюмін антимонат)**, який вводять внутрішньом'язово. При лейшманіозі шкіри можна застосовувати місцево.

Протипоказання: туберкульоз легень, значне порушення функції печінки, нирок, тяжкі захворювання серцево-судинної системи.

Побічна дія: гарячка, нудота, блювання, кашель.

Пентакаринат (пентадин) вводять внутрішньом'язово, у вигляді інгаляцій.

Фармакодинаміка. Механізм дії пов'язаний з пригніченням синтезу ДНК найпростіших, блокадою тимідинсинтезази. Препарат активний відносно лейшманій, трипаносом, пневмонійної палички, грибів.

Показання: вісцеральний лейшманіоз, лейшманіоз шкіри, профілактика пневмонії у хворих на СНІД та у осіб з наявністю антитіл до ВІЛ-інфекції, африканська сонна хвороба.

Побічна дія: кашель, задуха, бронхоспазм, висипи, гарячка, анорексія, металічний смак у роті, втомленість, запаморочення, артеріальна гіпотензія, нудота, гострий панкреатит, підвищення рівня сечовини, креатиніну, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія.

Відомі також препарати **неостибазин, пентостим**.

Лише для лікування при лейшманіозі шкіри призначають **мономіцину, флориміцину сульфат, метронідазол, амінохінол**. Місцево призначають **розчин акрихіну**.

12.2.8.5. Засоби для лікування хворих на токсоплазмоз.

Токсоплазмоз — це протозойне захворювання зоопозитивної природи з ураженням лімфатичних вузлів,

кишок, легень, інших внутрішніх органів, очей, ЦНС.

Для лікування хворих призначають **хлоридин**, який пригнічує перетворення кислоти дигідрофолієвої на тетрагідрофолієву. Не слід призначати у першій половині вагітності у зв'язку з тератогенним впливом.

Препаратами, які призначають разом з хлоридином, а в першій половині вагітності у вигляді монотерапії, є **сульфаніаміди**.

Можна також призначати **хінгамін, амінохінол**.

Для кращого надходження препаратів до уражених тканин при хронічних формах лейшманіозу вводять **лідазу**.

12.2.8.6. Засоби для лікування хворих на амєбіаз.

Збудником амєбіазу є *Entamoeba histolytica*, яка може локалізуватися у просвіті кишок, їх стінці, поза кишками. Клінічна картина пов'язана з ураженням товстої кишки (амєбна дизентерія). При позакишковій формі розвивається гепатит, абсцеси печінки, інколи легень та інших органів.

Залежно від локалізації збудника амєбіазу призначають певні протиамєбні засоби.

Класифікація. *Протиамєбні засоби поділяють на такі групи:*

1. Амєбіциди, що ефективні при різних формах патологічного процесу (**метронідазол, тинідазол, орнідазол**).
2. Амєбіциди прямої дії, ефективні переважно при локалізації амєб у просвіті кишок (**інтетрикс, етофамід, хініофон, хлорхінальдон**).
3. Амєбіциди непрямої дії, ефективні при локалізації амєб у просвіті і в стінці кишок (**тетрациклін, доксициклін, метациклін, гідрохлорид**).
4. Тканинні амєбіциди, що також впливають на амєб у стінці кишок і в печінці (**еметину, дигідроemetину, гідрохлорид**).
5. Тканинні амєбіциди. Ефективні переважно при локалізації амєб у печінці (**хінгамін**).

Універсальними засобами для лікування хворих на амєбіаз є похідні імідазолу (**метронідазол, тинідазол, орнідазол**), хоча вони не діють на цисти і потребують поєднання з амєбіцидами, які впливають на амєби у просвіті кишок.

Найактивнішими вважають амєбіциди, що впливають на амєби у просвіті кишок.

Етофамід (кітнос) є ефективним засобом, під впливом якого зникають амєби, а також клінічні симптоми захворювання. Під час приймання препарату рідко виникає дискомфорт, нудота.

Інтетрикс ефективний відносно амєб, грибів роду *Candida*, грампозитивних, грамнегативних бактерій.

Препарат призначають при гострій діарей інфекційного походження, кишковому амєбіазі. Інтетрикс — малотоксичний препарат.

Побічна дія не визначається.

Хініофон здатний створювати високі концентрації в кишках, необхідні для амєбіцидної дії.

Препарат малотоксичний. Рідко спостерігається пронос, розвивається неврит зорового нерва.

Широко застосовують для лікування амєбіазу **алкалоїд кореню іпекакуани — еметин**, який у зв'язку з подразнювальною дією призначають лише внутрішньом'язово.

Фармакокінетика. Препарат виводиться нирками, тривало кумулює.

Фармакодинаміка. Еметин порушує метаболізм амєб, що локалізовані у стінці кишок і поза кишками.

Показання: амєбіаз.

Побічна дія: тахікардія, серцева аритмія, біль у ділянці серця, артеріальна гіпотензія, нудота, блювання, пронос, слабкість м'язів, тремор, невралгії, порушення функцій нирок і печінки.

Для впливу на амєби, що локалізовані в печінці, призначають **хітамін**, оскільки він має здатність накопичуватися у печінці у високих концентраціях.

Непрямий вплив препаратів групи тетрацикліну на амєб у просвіті кишок реалізується завдяки пригніченню мікрофлори кишок і тому зменшенню забезпечення амєб киснем.

Протипротозойні засоби.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Хінгамін Chingamin Таблетки по 0,25 г; в ампулах по 5 мл 5 % розчину. Усередину по 0,25 г 1—2 рази на добу; внутрішньом'язово і внутрішньовенно по 10—20 мл 5 % розчину

Хлоридин Chloridinum Таблетки по 0,01; 0,025 г. Усередину для лікування при малярії дорослим по 0,03 г на добу на 2—3 приймання протягом 3 днів; для хіміопрофілактики — по 0,025 г 1 раз на тиждень протягом епідеміологічного періоду. Дітям — у дозах відповідно до віку. При гострому токсоплазмозі дорослим по 0,025 г 2—3 рази на добу, дітям по 0,5—1 мг/кг маси тіла на добу. Проводять 3 курси по 5—7 днів з інтервалом 7—10 днів.

Хініну гідрохлорид Chinini hydrochloridum Порошок, таблетки по 0,25 і 0,5 г; в ампулах 50 % розчин по 1 мл. Усередину 1—1,2 г на добу на 2—3 приймання після їди протягом 5—7 днів; підшкірно по 2 мл двічі через 6—8 год; внутрішньовенно 1 мл розводять у 20 мл 40 % розчину глюкози або ізотонічного розчину натрію хлориду

Примахін Primachinum Таблетки по 0,009 г. Усередину, добова доза для дорослих 0,027 г. Курс лікування 14 днів. Дітям дози зменшують відповідно до віку

Метронідазол Metronidazolium Таблетки по 0,25 г; у флаконах по 100 мл 0,5 % розчину. Усередину по 0,25 г 2 рази на день протягом 7—10 днів, іноді перші 3—4 дні призначають по 0,25 г 3 рази на день (курсдова доза — 5 г); внутрішньовенно 100 мл 0,5 % розчину повільно протягом 20—30 хв (повторюють кожні 8 год)

Клотримазол Clotrimasolum Вагінальні таблетки по 0,1 г; крем 1 % у тубах по 20 г; у флаконах по 15 мл 1 %

розчину для зовнішнього застосування. Втирати або змазувати уражені ділянки шкіри 2 — 3 рази на добу: при дерматомікозах протягом 3 — 4 тижнів, при еритразмі — 3 тижні, при вульвіті та баланопоститі — 1—2 тижні. При трихомонадному кольпіті клотримазол вводять по 1 табл. Протягом 6 днів глибоко у піхву на ніч. У перші 3 місяці вагітності препарат призначають з обережністю

Еметину гідрохлорид Emetini hydrochloridum В ампулах по 1 мл 1 % розчину. Внутрішньом'язово, підшкірно, дорослим по 1,5 мл 1 % розчину 2рази щодобово протягом 6 — 8 днів. Вищі дози для дорослих: разова — 5 мл 1 % розчину, добова — 10 мл 1 % розчину. Дози для дітей зменшують відповідно до віку. У гострий період захворювання проводять 1—2 цикли лікування з інтервалом 7 — 10 днів

Фуразолідон Furazolidonum Порошок, таблетки по 0,05 г, гранули в упаковці по 50 г для дітей. Усередину після їди. При дизентерії, паратифі, токсикоінфекціях по 0,1 — 0,15 г 4 рази на добу протягом 5—10 днів. Дози для дітей зменшують залежно від віку. Час лікування залежить від тяжкості перебігу інфекції. Не рекомендується приймати більше 10 днів. При лямбліозі — по 0,1 г 4 рази на добу. Дітям 10 мг/кг на день (3 — 4 прийоми). При трихомонадних інфекціях по 0,1 г 3— 4 рази на день протягом 3 днів. Крім того, протягом 7 — 14 днів проводять місцеве лікування: щодобово вводять у піхву 5 — 6 г

Амінохінол Aminochinolum Порошку (фуразолідон і молочний цукор 1 : 400 — 1 : 500); per rectum супозиторії — 0,004 — 0,05 г фуразолідону. Вищі дози для дорослих: разова 0,2 г, добова 0,8 г

Солюсурмін Solusurminum Таблетки по 0,25 г і 0,05 г. Усередину після їди.

При лямбліозі — дорослим по 0,15 г 3 рази на добу циклами по 5 днів з перервою на 5 — 7 днів. Проводять 2 — 3 цикли. Дітям — відповідно до віку.

При лейшманіозі — дорослим 0,1—0,15 г 3 рази на добу циклами по 10—15 днів з перервою на 5 — 7 днів. Проводять 2 цикли. Дози дітям зменшують відповідно до віку.

При токсоплазмозі — дорослим 0,1 — 0,15 г 3 рази на добу циклами по 7 днів (разом з сульфадимезином) з перервою на 10 — 14 днів. Проводять 2 — 3 цикли.

При неспецифічному виразковому коліті (в комплексному лікуванні) 0,15 г 3 рази на добу циклами по 5 днів з перервою на 4 — 7 днів. Проводять 3 — 4 цикли

Порошок; в ампулах по 10 мл 20 % розчину. Внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно: при вісцеральному лейшманіозі щодня протягом 10—15 днів у вигляді 10 — 20 % розчину на воді для ін'єкцій. Дози (дорослим і дітям) встановлюють з розрахунку 0,04 г/кг (перша ін'єкція) і 0,07 г/кг (друга ін'єкція); потім по 0,1—0,12 г/кг

12.2.9. Протимікозні засоби.

До протимікозних належать лікарські засоби, що мають фунгіцидну або фунгістатичну дію.

Розвиток уражень, зумовлених розмноженням дріжджоподібних паразитуючих грибів роду *Candida*, наприклад *Candida albicans*, є серйозним ускладненням у випадках лікувального застосування антибіотиків широкого спектра дії та інших хіміотерапевтичних засобів. При цьому може бути ушкоджена слизова оболонка травного каналу, піхви, а також шкіри. У тяжких випадках уражаються також внутрішні органи, і може наступити генералізована дисемінація грибів в організмі (кандидасепсис).

Розвитку дерматомікозу, епідермофітії, трихофітії та інших мікозів сприяє контакт з хворим, генетична зумовленість, зниження рН шкіри, пітливість, мацерація шкіри, слизових оболонок тощо.

Класифікація протимікозних засобів.

За походженням:

I. Антибіотики полієнового ряду (амфотерицин, амфоглюкамін, пімафуцин, ністатин, леворин, гризеофульвін).

II. Синтетичні препарати:

- 1) похідні імідазолу (**клотримазол, кетоконазол, міконазол, оксиконазол** та ін.);
- 2) похідні тріазолу (**флуконазол, ітраконазол**);
- 3) похідні N-метилнафталіну (**тербінафін, нафтифін**);
- 4) похідні морфоліну (**аморолфін**);
- 5) похідні нітрофенолу (**нітрофунгін**);
- 6) похідні тіокарбамату (**хінофунгін**);
- 7) четвертинні амонієві сполуки (**декамін**);
- 8) похідні кислоти ундецилової (**мазь «Цинкундан», «Ундецин»**);
- 9) похідні кислоти карбонової (**октизил**);
- 10) інші (**препарати йоду, кислоти борна, молочна, натрію тетраборат, гідрогенкарбонат, барвники**).

III. Рослини (лопух, бузина, горіх волосський).

За призначенням:

I. Препарати, які призначають при захворюваннях, що викликаються патогенними грибами:

- 1) при системних глибоких мікозах: **антибіотики полієнового ряду, похідні імідазолу, тріазолу**;
- 2) при епідермомікозах: **антибіотик гризеофульвін, похідні N-метилнафтиліну, нітрофенолу, тіокарбамату, препарати йоду, кислоти ундецилової**.

II. Препарати, які призначають при захворюваннях, що викликаються умовно патогенними грибами: антибіотики (ністатин, леворин); похідні імідазолу (міконазол, клотримазол, оксиконазол); біс-четвертинні амонієві солі (декамін); галогени, неорганічні кислоти, луги.

За механізмом дії:

1. Порушують проникність оболонки (полієнові антибіотики — **ністатин** та ін.).

2. Порушують синтез ергостеролу:
 - 1) на рівні екваленової еноксидази (**аморолфін**);
 - 2) на рівні дельтаредуктази (**похідні імідазолу, тріазолу**).
3. Порушують синтез нуклеїнових кислот і білка (**гризофульвін**).

Ністатин (мікостатин та ін.) — це специфічний протикандидозний препарат, який продукується грибом *Streptomyces noursei*.

Фармакокінетика. Ністатин погано транспортується з кишок та крізь інші слизові оболонки. У крові, внутрішніх органах, тканинах, жовчі, сечі виявляється в низьких неактивних концентраціях. У цереброспінальну рідину не проникає. Майже повністю виводиться з фекаліями і лише незначна кількість — із сечею.

Фармакодинаміка. Ністатин застосовують переважно всередину або місцево. Препарат фунгістатично діє на гриби роду *Candida*, *Aspergillus*, *Geotrichum*, деякі інші види, а також на лейшманій, трихомонад, аміб.

Показання: кандидоз, особливо за безпосереднього впливу на збудника (кандидоз ротової порожнини, глотки, стравоходу, кишок, піхви, шкіри, слизової оболонки сечових шляхів). У випадках кандидозу слизових оболонок ротової порожнини, глотки і стравоходу таблетки потрібно смоктати, при кандидозі піхви й відхідникової ділянки препарат призначають місцево у вигляді супозиторіїв (ректальних або вагінальних).

Ністатин доцільно профілактично призначати для запобігання кандидозу під час лікування антибіотиками широкого спектра дії, особливо групи тетрацикліну, а також під час антибіотикотерапії ослаблених хворих з цукровим діабетом, під час променевої терапії, особам похилого віку, дітям.

Побічна дія: зниження апетиту, нудота, блювання, пронос.

Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до ністатину.

Леворин — антибіотик, який продукується грибом *Streptomyces noursei*.

Фармакокінетика — див. «Ністатин». На відміну від ністатину виводиться переважно не з сечею, а з жовчю.

Фармакодинаміка. Леворин має фунгістатичну дію, активно впливає на гриби роду *Candida* та деякі інші види, а також на трихомонади. Стійкість до нього розвивається повільно, але є перехресна стійкість з ністатином і амфотерицином.

Показання. Застосовують переважно для лікування хворих на ті самі форми кандидозу, що й ністатин, а також у випадках кандидоносійства. При внутрішньому застосуванні леворин потрібно смоктати, тому його випускають у формі защічних таблеток. Місцево призначають при ураженнях шкіри та слизових оболонок. При кандидозі ротової порожнини, горла, стравоходу та мигдаликів застосовують защічні таблетки (якщо їх немає - звичайні), їх кладуть за щок або під язик. При ураженні кишок і внутрішніх органів рекомендують приймати звичайні таблетки з кислотостійким покриттям, які розчиняються за призначенням.

Хворим на кандидоз піхви призначають вологі тампони або суспензію в піхву, кандидоз жовчних шляхів (у разі здорової печінки) — таблетки (леворин має перевагу перед ністатином: краще проникає у жовч). Його можна застосовувати для лікування хворих на трихомоноз. Призначають також хворим на аденому передміхурової залози, всередину, завдяки нормалізуючому впливові на холестериновий обмін.

Протипоказання: гострі захворювання шлунка і кишок, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, підвищена чутливість до леворину; введення водних суспензій у піхву протипоказано при маткових кровотечах.

Побічна дія: висип, набряки, еозинофілія тощо. У разі потрапляння в дихальні шляхи розвивається місцеве подразнення (через це не призначають дітям молодшого віку). Леворин можна призначати з **ністатином** і **декаміном**.

Леворину натрієва сіль — водорозчинний препарат леворину.

Препарат частіше застосовують у вигляді аерозолу, особливо у випадках кандидозу та аспергільозу легень. Призначають також для полоскання, промивання, впорскування, інсталяцій, у вигляді тампонів і клізм, особливо хворим на кандидоз сечового міхура, сечівника, а також для введення у жовчний міхур.

Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість, бронхіальна астма. При підвищеній чутливості до інгаляційного лікування можна додавати анестезуючі та бронхорозширювальні засоби.

Побічна дія: кашель, бронхоспазм, підвищення температури тіла, алергічні реакції.

Мікогептин — полієновий антибіотик, який отримують з актиноміцету *Streptover-ticillium mycohepticum*.

Фармакокінетика. При прийомі всередину частково абсорбується в кишках, виводиться з сечею.

Фармакодинаміка. — див. «Ністатин».

Показання: вісцеральні та глибокі мікози (кокцидіамікоз, гістоплазмоз, криптококоз, хромомікоз та ін.), кандидасепсис, аспергільоз, геотрихоз.

Протипоказання: захворювання нирок, печінки, гострі захворювання органів травного апарату, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, підвищена індивідуальна чутливість.

Побічна дія: нефротоксичність, диспепсія, алергія.

Амфотерицин В (фунгізон) — полієновий антибіотик, який продукується актиноміцетом *Streptomyces nodosus*.

Фармакокінетика. При прийомі всередину з травного каналу погано транспортується, біодоступність не перевищує 3 %. Не створює високої концентрації. Якщо потрібно створити високу концентрацію, препарат вводять внутрішньовенно. Висока концентрація зберігається протягом 20 год. Зв'язування препарату з білками плазми крові — від 10 до 90 %. Має високу проникну здатність. За нормальних умов крізь гематоенцефалічний бар'єр дифундує погано, при менінгіті — краще. Виводиться з організму нирками протягом 7 діб.

Фармакодинаміка. Амфотерицин В має широкий спектр протимікозної дії. Механізм дії пов'язують з порушенням проникності клітинної мембрани гриба, внаслідок утворення комплексу амфотерицину В з її стеринами. Препарат діє на гриби роду *Candida* (активніше порівняно з ністатином); плісняві гриби та збудників глибоких мікозів, а також на деяких найпростіших (наприклад, лейшманий та ін.).

Показання: гістоматоз, кокцидіодоз, вісцеральні форми кандидамікозу, бластомікози, глибокий генералізований трихофітоз.

Вводять внутрішньовенно крапельно (повільно, протягом 4—6 год) по 1 000 ОД/кг маси тіла (у 5 % розчині глюкози). Амфотерицин В вводять також внутрішньоплеврально, у порожнини абсцесів, суглобів, застосовують у вигляді аерозолів, мазей. При ураженнях, що викликані аспергілами, призначають у формі очних крапель, пудри.

Побічна дія: флебіт, нефротоксичні явища, гіпокаліємія, головний біль, нудота, блювання, пронос, анемія, підвищення температури тіла. Для зменшення побічної дії збільшують перерви між циклами лікування. Мазь хворі переносять добре. Іноді у дітей виникає дерматит, схожий на екзему. У таких випадках переходять на протизапальну терапію, додають леворинову або ністатинову мазь.

Протипоказання: індивідуальна непереносність, захворювання нирок, печінки, органів кровотворення, цукровий діабет.

Амфоглюкамін — менш токсичний препарат амфотерицину В.

Фармакокінетика. Поступово абсорбується з травного каналу. В крові міститься у дуже високих концентраціях через 2—3 доби. Виводиться з сечею, в якій з'являється протягом першої доби. Повністю виводиться протягом 10 діб.

Фармакодинаміка— див. «Амфотерицин В». Лікування починають з 200 000 ОД 2 рази на добу, після їди. За неефективності та хорошого самопочуття дозу підвищують до 500 000 ОД 2 рази на добу. При вісцеральних мікозах (сечових органів, дихальної системи, органів травного апарату) приймають протягом 10—14 діб. У випадках хронічного (гранульоматозного) кандидозу та інших глибоких мікозів лікування може тривати 3—4 тижні.

Побічна дія: — див. «Амфотерицин В».

Протипоказання: захворювання нирок, індивідуальна непереносність препаратів амфотерицину В.

Декамін — бічетвертинна амонієва сполука. Має фунгіцидну і антибактеріальну дію. Застосовують місцево при кандидозі, геотрихозі, епідермофітії, кандидозі травного каналу — разом з **леворином** або **ністатином**.

Препарат є ефективним при запальних ураженнях ротової порожнини і горла, особливо змішаної етіології (бактерії та гриби роду *Candida*). При захворюваннях шкіри застосовують **декамінову мазь**; у випадках кандидозу піхви мазь вводять у піхву за допомогою тампонів.

Гризеофульвін (грифульвін) — полієновий антибіотик, який отримують з культур гриба *Penicillium nigricans* (*griseofulvum*).

Фармакодинаміка. Гризеофульвін має фунгістатичну дію відносно дерматофітів, трихофітонів, епідермофітів, ахоріонів, мікроспорумів тощо. Не діє на гриби роду *Candida*, збудників глибоких мікозів (гістоплазмозу, бластомікозу, хромомікозу), а також аспергіли, актиноміцети, різні бактерії і віруси. Механізм дії пов'язаний з пригніченням синтезу білка і утворення клітинної мембрани у чутливих грибів.

Показання: мікоз шкіри (волосся, нігті), наприклад, фавус, мікроспорія волосистої частини голови і шкіри, епідермофітія, трихофітія шкіри, ураження нігтів.

Приймають усередину по 1 таблетці 4 рази на добу. Дітям рекомендують препарат у вигляді суспензії для місцевого застосування — у вигляді лініменту.

Побічна дія: головний біль, запаморочення, нудота, диспепсія, порушення сну, орієнтації, відчуття страху, висип, фотодерматит, еозинофілія, лейкопенія, розлад порфіринового обміну.

Протипоказання: лейкопенія, захворювання крові, злоякісні пухлини, порфіринова хвороба, органічні захворювання нирок та печінки, вагітність; не призначають немовлятам, амбулаторно — водіям машин, літаків, особам, які зайняті на висотних роботах.

Під час лікування гризеофульвіном призначають полівітаміни, особливо **кислоту аскорбінову, вітаміни групи В**.

Клотримазол (канестен) — похідна і сполука імідазолу.

Фармакокінетика. Легко проникає у вигляді розчину в слизові оболонки та шкіру. У кров практично не абсорбується.

Фармакодинаміка. Препарат у малих дозах має фунгістатичну, у великих — фунгіцидну активність. Механізм дії подібний до інших похідних імідазолу (див. «Метронідазол»).

Показання: мікози шкіри та слизових оболонок, статевих органів, ділянки промежини; діє також на коків, трихомонад, лейшманий, деяких інших найпростіших.

Протипоказання: індивідуальна непереносність.

Побічна дія: місцеве подразнення (рідко).

Кетоконазол (нізорал) — фунгіцидний препарат широкого спектра дії.

Фармакокінетика. Легко абсорбується з травного каналу, тривалий час циркулює в організмі. Особливо високі концентрації в печінці, надниркових залозах, легенях. Менше проникає у плевру, цереброспінальну рідину. Виводиться переважно нирками.

Фармакодинаміка. Діє на дріжджеподібні та плісняві гриби, більшість збудників дерматомікозу та інші види грибів, а також деякі грампозитивні бактерії. Механізм дії — гальмування біосинтезу ергостеролів,

тригліцеридів та фосфоліпідів, що порушує утворення клітинної мембрани грибів, а отже, їх життєдіяльність.

Показання: кандидоз, системні глибокі мікози, оніхомікоз тощо.

Побічна дія: диспепсичні явища, сонливість, головний біль, алергічні реакції.

Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість, гепатит, вагітність, період лактації; пильності потребують захворювання печінки.

Міконазол (дактирин) діє на дерматоміцети, дріжджі та інші патогенні гриби, має також бактерицидну дію на деякі грампозитивні бактерії. Призначають зовнішньо, всередину, внутрішньовенно.

Флуконазол (дифлюкан) — один з найефективніших протимікозних засобів, що призначають при різних мікозах. Вводять усередину і внутрішньовенно.

Тербінафін (ламізил) має широкий спектр протимікозної активності. Препарат призначають зовнішньо і всередину.

Протимікозні засоби.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Ністатин Nystatinum Таблетки по 250 000 і 500 000 ОД, покриті оболонкою; супозиторії вагінальні по 250 000 і 500 000 ОД, а також ректальні по 250 000 і 500 000 ОД; мазь 1 % по 15 г. Усередину по 500 000 ОД 3-4 рази або 250 000 ОД 6-8 разів на добу; ректально, вагінально — по 1 супозиторию 2 рази на добу

Амфотерицин В Amphotericinum В Порошок у флаконах по 50 000 ОД разом з 450 мл 5 % розчину глюкози. Внутрішньовенно крапельно 250 000 ОД на 1 кг маси тіла 2 — 3 рази на тиждень; місцево

Амфоглюкамін Amphoglucaminum Таблетки по 0,1 г (100 000 ОД). Усередину, починаючи з 2 табл. 2 рази на добу, — за потреби дозу збільшують до 5 табл. 2 рази на добу, дітям залежно від віку 0,5 — 2 табл. 2 рази на добу

Гризеофульвін Griseofulvinum Таблетки по 0,125 г і суспензія по 100 мл (1 мл — 0,015 г препарату); лінімент 2,5 % по 30 г. Усередину по 1 табл. 4 рази на день, під час їди; дітям усередину по 1 чайній ложці суспензії 2 — 4 рази на день

Клотримазол Clotrimazole Крем 1 % по 20 г у тубах; у флаконах 1 % розчин по 15 мл. Наносять тонким шаром на уражені ділянки тіла 2 — 3 рази на добу; По 0,1 г вводять на ніч у піхву при урогенітальному кандидозі

Кетоконазол Ketoconazole Таблетки по 0,2 г. Усередину 1 раз на добу по 1 — 2 табл., дітям після двох років — по півтаблетки.

Флуконазол Fluconazole Капсули по 0,05; 0,1; 0,15 та 0,2 г; у флаконах по 50 мл 0,2 % р-ну Усередину від 50 до 200 мг 1 раз на добу

Тербінафін Terbinafine Таблетки по 0,125 та 0,25 г. Усередину по 125 — 250 мг 1 — 2 рази на добу

Декамін Decaminum Мазь 0,5 та 1 % в тубах по 30 — 60 г. Втирають 1 — 2 рази на добу в уражені ділянки шкіри.

12.2.10. Протигельмінтні засоби.

Протигельмінтні засоби — це хіміотерапевтичні препарати, для лікування при захворюваннях, які викликаються паразитарними червами та їх личинками.

У сучасній медичній практиці як протигельмінтні застосовують препарати різних класів хімічних сполук, які пригнічують життєдіяльність гельмінтів або викликають їх загибель.

Окремі види гельмінтів мають неоднакову чутливість до протигельмінтних речовин, і відповідно кожний препарат має певний спектр дії. *За спектром дії протигельмінтні засоби поділяють на такі групи:*

- 1) засоби широкого спектра дії;
- 2) засоби, що застосовують при кишкових гельмінтозах;
- 3) засоби, що застосовують при позакишкових гельмінтозах.

12.2.10.1. Протигельмінтні засоби широкого спектра дії.

До цієї групи належать похідні карбаматбензімідазолу та похідна ізохінолінпіразину — **празиквантел**.

Із похідних карбаматбензімідазолу найширше застосовується **мебендазол (мебенвент, вермокс** — 5-бензоіл-2-метоксикарбоніламінобензімідазол).

Фармакокінетика. Мебендазол у кишках абсорбується слабо (5-10 %), близько 90 % виводиться з фекаліями в незміненому вигляді. Щоб поліпшити абсорбування у випадку позакишкових гельмінтозів, рекомендується приймати препарат під час або безпосередньо після їди (адсорбування поліпшується за наявності жирів), чи у вигляді суспензії в соняшниковій олії. Концентрація в крові досягає максимального рівня через 2-4 год після прийому і має дуже широкий діапазон коливань у окремих хворих.

Мебендазол дифундує через капсулу кісти ехінокока, його вміст у рідині кісти дещо нижчий, ніж у крові. Швидко піддається біотрансформації, інтенсивність якої зростає зі збільшенням концентрації препарату в крові. Виводиться з організму переважно з фекаліями протягом 24-48 год і з сечею; фракція препарату, яка абсорбується, виводиться переважно у формі декарбоксільованого деривату — мебендазолу.

Фармакодинаміка. Механізм дії похідних карбаматбензімідазолу пов'язаний з пригніченням метаболізму глюкози у гельмінтів, що зумовлює зменшення концентрації АТФ; крім того, препарати зв'язуються з тубуліном і порушують утворення мікротрубочок, що спричинює порушення процесів життєдіяльності гельмінтів на клітинному рівні. На обмін глюкози і тубуліну у людини препарати не діють навіть у великих дозах.

Показання: кишковий нематодоз (аскаридоз, ентеробіоз, анкілостомідоз, трихоцефальоз, трихостронгілоїдоз; кишковий цестодоз (теніоз, теніаринхоз, гіменолепідоз); кишковий нематодоз (філяріатоз),

трихінельоз, ехінококоз, цистицеркоз; анкілостомідоз (кривоголовка і некатор), ентеробіоз (гострики).

Під час лікування немає потреби дотримуватись спеціальної дієти. Найчастіше мебендазол призначають по 100 мг 2 рази на добу протягом 3 днів (анкілостомідоз, трихоцефальоз — по 0,1 г 3 рази на добу протягом 5-12 днів) — дракункульоз, ларвальний нематодоз. Препарат має певну активність у випадках трематодозу печінки і цестодозу кишок. У хворих на ентеробіоз ефективні коротші курси (по 0,1 г одноразово), а при інтенсивній інвазії волосоголовцями дозу можна подвоїти. Повторне застосування можливе через 2 тижні. Хворим на ехінококоз призначають тривалі курси (50 мг/кг протягом 14 днів), більший ефект має препарат на ранніх стадіях захворювання. Ефективним є застосування мебендазолу та флубендазолу при латентному перебігу опісторхозу.

Протипоказання: вагітність (в експериментах на тваринах виявлено тератогенний вплив).

Побічна дія: запаморочення, блювання, пронос.

До засобів широкого спектра протигельмінтної дії належать також **альбендазол**, **медамін** та ін. **Празиквантель** є похідною сполукою ізохінолінпіразину.

Це високоефективний засіб для лікування хворих на шистосоматоз, трематодоз.

12.2.10.2. Засоби, що застосовують при кишкових нематодозах.

Левамізол був впроваджений у клінічну практику в 1970-х роках.

Фармакокінетика. Швидко абсорбується в кишках (максимальний рівень у крові через 30 хв), виводиться протягом 48 год через нирки й кишки. Може виводитись через дихальні шляхи.

Фармакодинаміка. Блокує сукцинатдегідрогеназу та фумаратредуктазу нематод. Крім того, викликає спочатку контрактуру, а потім параліч м'язів гельмінтів. Найчутливішими до левамізолу є аскариди, менше — анкілостоміди (чутливість анкілостомід більша, ніж некаторів), трихостронгіли та вугриця кишкова. Препарат має імуномодулюючу дію.

Показання: аскаридоз (високоефективний), анкілостомідоз, стронгульоз. Хворим на аскаридоз достатньо одноразового прийому 150 мг препарату, що дає можливість застосовувати його для масової дегельмінтизації. Для лікування при інших нематодозах левамізол призначають у такій самій дозі протягом 2-3 днів, проте ефективність його не завжди достатня.

Левамізол впливає також на імунну систему і використовується як імуномодулятор.

Побічна дія: біль у надчеревній ділянці, нудота, блювання, анорексія, головний біль, запаморочення (рідко); можлива лейкопенія.

Пірантел (комбантрин) — 1, 4, 5, 6-тетрагідро-1-метил-2-[шрамс-2-(2-тієніл)-вініл]-піримідин).

Фармакокінетика. У кишках абсорбується погано. У крові максимальна концентрація визначається через 1-3 год. Метаболізується в печінці. Більша частина прийнятої дози виділяється з фекаліями і близько 10 % — з сечею в незміненному вигляді та у вигляді продуктів біотрансформації.

Фармакодинаміка. Пірантел стимулює н-холінорецептори і викликає спастичний параліч м'язів гельмінтів. Високоефективний щодо аскаридозу та ентеробіозу (одноразово 10 мг/кг). Хворим на анкілостомідоз і трихостронгілоїдоз вводять протягом 3 днів. Можна застосовувати у випадках поліінвазій. Придатний для масової дегельмінтизації (аскаридоз, ентеробіоз). Ефективний також щодо метагоніозу, некаторозу, менше — трихоцефальозу.

Побічна дія: біль у животі, пронос, нудота, блювання, головний біль, запаморочення, сонливість, рідко — еритематозний висип.

Піперазину адипінат є нейтральною сіллю піперазину (**адипозил**).

Фармакокінетика. У кишках абсорбується на 20-40 %, після чого частково (25 %) інактивується. Виводиться з сечею, а більша частина, що не абсорбувалась, — у незміненому вигляді з фекаліями.

Фармакодинаміка. Викликає параліч м'язів гельмінтів, блокуючи нервово-м'язову передачу.

Показання. Впливає на статевозрілі й нестатевозрілі форми аскарид. Призначають по 1,5-2 г двічі на добу протягом 2 днів. У разі масової дегельмінтизації добову дозу можна приймати одноразово. Для лікування хворих на ентеробіоз призначають по 1 г по 3-4 рази на добу протягом 3-5 днів; проводять 2-3 цикли з інтервалом між ними 7 днів.

Піперазину адипінат у людини активізує перистальтику кишок, тому його можна застосовувати без проносних засобів.

Побічна дія: погіршення апетиту, нудота, блювання, біль у животі, пронос, висипи на шкірі (рідко).

Протипоказання: недостатність печінки, нирок, обережно — при епілепсії.

Нафтамон (алкопар, бєфєніум гідрохлорид).

Фармакокінетика. В кишках абсорбується мало, з сечею виводиться близько 0,5 % прийнятої дози. Має гангліоблокуючу дію, викликає спочатку спастичне скорочення, а потім параліч м'язів гельмінтів.

Показання. Найбільшу ефективність має щодо анкілостомідозу (більш чутливі анкілостоміди, менше — некатори). Менш ефективний щодо аскаридозу, трихостронгілоїдозу, ентеробіозу, трихоцефальозу. Призначають також хворим на метагоніоз.

Застосовують одноразово по 5 г за 1-2 год до сніданку, хворим на трихоцефальоз — така сама доза протягом 3-5 днів. Використання таблеток, розчинних у нижніх відділах кишок, підвищує ефективність лікування.

Побічна дія: рідко — нудота, блювання.

Дифезил — похідна нафтамону. Призначають головним чином хворим на трихоцефальоз по 5 г на день одноразово протягом 5 днів. Ефективний також щодо аскаридозу, ентеробіозу та анкілостомідозу.

Пірівінію памоат (ванквін) у кишках практично не абсорбується. Пригнічує поглинання глюкози та

аеробне дихання у гельмінтів. Високоєфективний щодо ентеробіозу (по 2,5-5 мг/кг одноразово або двічі з інтервалом 2 дні). Менш ефективний щодо стронгілоїдозу. Добре переноситься хворими.

Побічна дія: іноді викликає нудоту, блювання, спазми кишків, головний біль, запаморочення, фотосенсибілізацію. Не слід призначати при захворюваннях кишків (підвищується абсорбування). Обережно треба застосовувати при вагітності, захворюваннях печінки, нирок.

Добре відомим засобом, запозиченим традиційною медициною з народної, є **квітки цитварного полину** (цитварне насіння).

Фармакодинаміка. Діючою основою є сантонін, який впливає на статевозрілі аскариди. Інші нематоди є нечутливими до цього засобу.

Показання: аскаридоз. Перед прийманням цитварне насіння ретельно подрібнюють, приймають у суміші з цукром, медом або варенням протягом двох днів, потім — сольове проносне.

Побічна дія: нудота, блювання.

12.2.10.3. Засоби, що застосовують при кишкових цестодозах.

Фенасал є основним засобом для лікування при кишкових цестодозах, поряд празиквантелом.

Фармакокінетика. З кишків практично не абсорбується.

Фармакодинаміка. Пригнічує окисне фосфорування у цестод, що призводить до паралічу гельмінтів і руйнування їхніх покривних тканин, знижуючи їх стійкість до впливу протеолітичних ферментів травного каналу. Має тенієцидний, а не овоцидний ефект.

Показання: теніоз, теніаринхоз, дифілоботріоз, гіменолепідоз. За 1-2 дні до лікування і в день лікування призначають легкозасвоювану їжу. Хворим на теніаринхоз та дифілоботріоз препарат призначають одноразово натще або ввечері через 3-4 год після легкої вечері разом з 2 г натрію гідрогенкарбонату. Хворі на теніоз приймають натще фенасал у дозі 2 г, а через 2 год — сольове проносне (щоб запобігти цистицеркозу). Для лікування з приводу гіменолепідозу проводять два чотириденні курси з інтервалом 4 дні.

Побічна дія: іноді нудота, блювання, кишкова колька.

Менше значення в лікуванні хворих на цестодоз мають **екстракт чоловічої папороті та насіння гарбуза**.

Екстракт чоловічої папороті містить дезаспідин, дезаспідинол та інші похідні флороглюцину.

Фармакокінетика. У кишках практично не абсорбується, але за наявності жирів діючі речовини можуть абсорбуватись і викликати отруєння.

Фармакодинаміка. Викликає параліч м'язів гельмінтів, внаслідок чого вони не можуть утримуватись на стінці кишків. Призначають хворим на теніоз, теніаринхоз, дифілоботріоз, гіменолепідоз.

У зв'язку з можливою інтоксикацією лікування екстрактом чоловічої папороті проводять лише в стаціонарі. За 2-3 дні призначають легкозасвоювану безжирову дієту. Напередодні приймання препарату ввечері дають хворому чай і проносне. Вранці наступного дня — очисна клізма. Після випорожнення кишків хворий приймає екстракт протягом 30 хв. Через 1-1,5 год дають сольове проносне. Якщо протягом 3 год після цього дефекації немає, призначають очисну клізму.

Побічна дія: ураження нервової системи (запаморочення, головний біль, у тяжких випадках — судоми, параліч, пригнічення дихання, атрофія зорового нерва); порушення серцевої діяльності, колапс.

Можна застосовувати у поєднанні з **фенасалом** у менших дозах. Використовується рідко, головним чином у випадках, коли неможливе або неефективне застосування інших препаратів.

Насіння гарбуза — стародавній народний засіб для лікування хворих на цестодози.

Фармакодинаміка. Антигельмінтна активність зумовлена кукурбітином, який міститься в зеленій шкірці насіння. Використовують подрібнене несмажене насіння або відвар з нього. Можна застосовувати у поєднанні з фенасалом.

Побічна дія: іноді нудота, блювання.

12.2.10.4. Засоби, що застосовують при поза кишкових гельмінтозах.

Дитразин (гетразан, баноцид, нотезин) є високоєфективним засобом для лікування хворих на філяріатоз, особливо вухереріоз і бругіоз. Більш чутливі до нього мікрофілярії.

Фармакокінетика. Дорослі самки під впливом препарату втрачають здатність давати потомство або гинуть. Вважають, що засіб знижує здатність філярій протистояти фагоцитозу. Достатній терапевтичний ефект забезпечується тільки на ранніх стадіях захворювання.

Призначають усередину. Добре абсорбується з кишків, частково метаболізується, виділяється нирками як у незміненому вигляді, так і у вигляді продуктів біотрансформації.

Побічна дія: набряки, біль у суглобах, нудота, блювання, запаморочення, підвищення температури тіла, запальна реакція у тканинах навколо загублених мікрофілярій.

Хворим на оніхоцеркоз призначають івермектин, який є високоактивним проти мікрофілярій, проте не діє на макрофілярії. Ефект настає при одноразовому прийомі всередину. Механізм дії пов'язують з пригніченням впливу ГАМК.

Хлоксил — білий порошок, практично не розчинний у воді.

Фармакокінетика. З кишків абсорбується повільно, тривало затримується в організмі, більша частина виводиться з фекаліями, з жовчю і сечею.

Фармакодинаміка. Хлоксил викликає деструкцію нуклеопротейдів у клітинах кишкового епітелію і паренхіми трематод печінки, пригнічує вуглеводний обмін. Препарат діє на м'язи гельмінтів (спочатку виникає збуджувальний ефект, за тривалої дії — повна нерухомість нематод).

Показання: трематодоз печінки (опісторхоз, фасціольоз, клонорхоз, парагонімоз). Існує кілька схем

лікування: призначають дорослим по 0,15 г/кг протягом 2 днів; по 0,1 г/кг протягом 3 днів або по 0,06 г/кг — протягом 5 днів. За 1-2 дні до початку лікування та під час прийому хлорису призначається знежирена дієта, при цьому заборонено вживати алкоголь. У більшості випадків хлорис переноситься добре.

Побічна дія: запаморочення, сонливість, біль у ділянці печінки, алергічні реакції.

Протипоказання: захворювання печінки, недостатність серця, вагітність.

Для лікування хворих на шистосомоз призначають **сполуки стибію** (сурми), зокрема, **антимонілатрію тартрат** (винносурм'янонатрієва сіль). Препарат вводять внутрішньовенно. Сполуки стибію токсичні, часто викликають побічні ефекти (нудота, блювання, біль у суглобах, розлади роботи серця, колапс, порушення функції печінки, нирок та ін). Застосовують рідко.

Крім сполук стибію для лікування хворих на шистосомоз призначають **ніридазол (амбільгар), оксамнілін, еметину гідрохлорид**. Високоєфективним є пра-зиквантел.

Фармакокінетика. У кишках швидко абсорбується, максимальна концентрація у крові досягається через 1,7-2,8 год. Проникає у тканини, в тому числі у ЦНС. Майже повністю метаболізується, виводиться протягом доби, головним чином із сечею у вигляді метаболітів.

Фармакодинаміка. Механізм дії пов'язаний з тим, що празиквантел змінює структуру клітинних мембран гельмінтів та їх йонних каналів, зумовлює більше надходження йонів кальцію до клітин, внаслідок чого розвивається спазм мускулатури гельмінтів. Крім того, пізніше виникають деструктивні зміни у клітинах гельмінтів, що дає можливість мікрофагам проникати в гельмінти, і через кілька днів настає лізис останніх.

Показання: шистосомоз; трематодоз (опісторхоз, клонорхоз, парагонізм, фасціольоз, метагонізм, шистосомоз); цестодоз (теніоз, теніаринхоз, дифілоботріоз, гіменолепідоз), личинкові стадії цестод.

Статевозрілі трематоди чутливіші до препарату, ніж їх нестатевозрілі форми.

Призначають усередину: трематодоз — по 40-75 мг/кг на прийом протягом одного дня; шистосомоз — 20-60 мг/кг на 1-3 прийоми; парагонізм — дводенний курс; теніоз, теніаринхоз — одноразове призначення 10 мг/кг забезпечує дегельмінтизацію майже в 100 % випадків; дифілоботріоз, гіменолепідоз — по 25 мг/кг. Схему лікування хворих на цистицеркоз остаточно не розроблено. Малоєфективний у випадках цистицеркозу мозку, не можна застосовувати хворим з цистицеркозом ока.

Празиквантел є одним з найефективніших препаратів для лікування хворих на шистосомоз, трематодоз печінки. Завдяки ефективності за одноразового прийому та малій токсичності препарат вважають перспективним для масового лікування хворих на трематодоз і цестодоз.

Побічна дія: біль у шлунку, нудота, блювання, головний біль, запаморочення, кропив'янка, підвищення температури тіла. Побічна дія може бути виразнішою у випадках інтенсивної інвазії. Небажано призначати у перші три місяці вагітності та під час годування груддю. Препарат гальмує реакцію на подразнення, що значно підсилюється при взаємодії з алкоголем.

При личинкових гельмінтозах виявлено певний терапевтичний ефект похідних карбаматбензімідазолу. **Мебендазол** призначають при ехінококозі, трихінельозі, цистицеркозі. При цистицеркозі призначають і **празиквантел** (за локалізації паразита у спинному мозку і в шлуночках головного мозку малоєфективний).

Протигельмінтні засоби.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Піперазину адипілат Piperazini adipinas Таблетки по 0,2 і 0,5 г; розчин 5% по 100 мл (для дітей). Усередину по 1,5 — 2 г за годину або через 30-60 хв після їди

Нафтамон Naphthammonum Таблетки нафтамону «К» по 0,5 г, таблетки, розчинні в кишках по 0,5 г. Усередину по 5 г раз на добу.

Левамізол Levamisolum Таблетки по 0,05 г і 0,1 г. Усередину по 150 мг

Екстракт чоловічої папороті Extractum Filicis maris spissi Капсули по 0,5 г. Усередину по 0,5 г. папороті густий. Усередину 6-8 г, запивати розчином натрію гідрогенкарбонату

Мебендазол Mebendazolum Таблетки по 0,1 г. Усередину по 0,1 г

Хлорис Chloxylum Порошок. Усередину по 0,1-0,15 г/кг

Пірантелу памоат Piranteli pamoas Таблетки по 250 мг; суспензія 5% по 15 мл. Усередину по 5—10 мг/кг

Дитразину цитрат Ditrazini citras Порошок, таблетки по 0,05 і 0,1 г. Усередину 2 мг/кг 3 рази на добу

Празиквантел Praziquantelum Таблетки. Усередину 0,025-0,04 г/кг

Фенасал Phenasalum Таблетки 0,25 г. Усередину по 2 г

13.1. Алкілювальні засоби.

До цієї групи протипухлинних засобів належать сполуки різноманітної хімічної будови. Проте загальною для них є реакція алкілювання функціонально активних груп різних біохімічних субстратів клітини, що лежить в основі механізму дії цієї групи лікарських засобів. Вони мають властивість реагувати з нуклеофільними центрами біосубстратів пухлинної клітини, зокрема з сульфгідрильними, амініними, карбоксильними, фосфатними групами, а також з гуаніном ДНК. Алкілювання може бути обмеженим переважно або виключно сульфгідрильними групами, оскільки останні взаємодіють з алкілювальними агентами набагато швидше, ніж інші функціональні групи нуклеїнових кислот і білків. Одним із найпростіших прикладів може бути реакція алкілювання SH-груп з етиленгліколем.

Аналогічним чином відбувається алкілювання субстрату й іншими алкілювальними протипухлинними засобами. В результаті змінюються фізико-хімічні властивості нуклеїнових кислот, білків, що зумовлює порушення їх функціонування і внаслідок чого пригнічується життєдіяльність клітини. При цьому клітина втрачає здатність до розмноження. Це насамперед стосується клітин, які інтенсивно проліферують.

Під час взаємодії алкілювальних протипухлинних засобів з ДНК і РНК, особливо з гуанідиновими утвореннями, виникають "зшивки" спіралей нуклеїнових кислот, розриви їх ланцюгів і мутації. ДНК втрачає властивість до редуплікації.

Слід зазначити досить високу токсичність алкілюючих речовин для організму через низьку їх специфічність (вибірковість). Препарати цієї групи крім пухлинних ушкоджують також клітини, що швидко розмножуються: крові, травного каналу, статевих залоз, імунної системи.

13.1.1. Похідні хлоретил аміну.

Це одна з найбільших груп алкілювальних протипухлинних засобів. Особливістю дії похідних хлоретиламіну (**допан**, **лофенал**, **пафенцил**, **сарколізін**, **спіробромін**, **хлорбутин**, **циклофосфан**) є те, що вони мають здатність до внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням високореактивного етиленамінового циклічного катіону. Він дуже активно взаємодіє із зазначеними функціональними групами амінокислот, а також багатьма сполуками, що містять фосфор. Таким чином, етиленаміновий цикл забезпечує цитотоксичну дію похідних хлоретиламіну. *Фармакокінетика* багатьох препаратів цієї групи, як і представників інших груп протипухлинних препаратів, не вивчена. Разом з тим відомо, що хлоретил-амін досить добре абсорбується при ентеральному і парентеральному застосуванні. Через клітинні мембрани проникає переважно шляхом пасивної дифузії. Розподіляється в організмі нерівномірно, нагромаджуючись переважно в паренхіматозних органах (печінка, нирки, селезінка), а також у кістковому мозку і залозах внутрішньої секреції. Виводиться з організму головним чином нирками у вигляді алкільованих продуктів метаболізму і частково в незміненому вигляді.

При застосуванні **циклофосфану** матерям, що годують, у грудному молоці може створюватися концентрація, токсична для кісткового мозку дитини. Через це грудне годування дитини в період лікування матері циклофосфаном протипоказано.

Фармакодинаміка. Похідні хлоретиламіну мають цитостатичну дію, оскільки блокують мітотичний поділ клітин. Впливають на органи кровотворення. Найменше цей ефект виявляють **лофенал** і **циклофосфан**. Для сарколізіну, поряд з алкілюванням нуклеїнових кислот і білків пухлинних і нормальних тканин, властиво також роз'єднання процесів окиснення і фосфорування, що зумовлює розлад енергозабезпечення клітин організму. Усі похідні хлоретиламіну мають імунодепресивну дію.

Показання: гемобластози (хронічний мієлолейкоз, лімфолейкоз, лімфогранульоматоз, ретикулосаркоматоз), гемангіоендотеліома; **хлорбутин** — гігантоклітинна фолікулярна лімфома (хвороба Брілла — Сіммерса), макроглобулінемія Вальденстрема, еритремія, рак яєчників; **циклофосфан** — рак молочної залози, матки, семінома яєчка тощо; **сарколізін**, **хлорбутин**, **циклофосфан** та інші похідні хлоретиламіну — також як імунодепресанти для подолання тканинної несумісності, аутоімунні захворювання, зокрема системні захворювання сполучної тканини, васкуліт.

Протипоказання: термінальна стадія захворювання, кахексія, пригнічення кровотворення, тяжкі захворювання печінки, нирок, серця у стадії декомпенсації.

Побічна дія: лейкопенія, тромбоцитопенія (загроза кровотечі), втрата апетиту, нудота, блювання; циклофосфан — запаморочення, порушення зору, біль у м'язах, геморагічний цистит, токсичний гепатит, мутагенний вплив.

13.1.2. Похідні етиленіміну.

Із численних засобів — похідних етиленіміну найбільшого поширення набув **тіофосфамід**. Введення різних замінників (амінокислоти, азотисті гетероцикли, ароматичні радикали) до структури тіофосфаміду дало змогу синтезувати інші препарати: **бензотеф**, **дипін**, **іміфос** та ін.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення тіофосфамід через 10 хв зникає з крові.

Метаболізується повільно, головним чином шляхом десульфатування. **Дипін** при внутрішньовенному і внутрішньом'язовому введенні у великих кількостях накопичується в ендокринних залозах (переважно в гіпофізі) і в органах системи мононуклеарних фагоцитів.

Похідні етиленіміну виводяться з сечею в незміненому вигляді (дипін) або у вигляді метаболітів (тіофосфамід).

Фармакодинаміка. Як і інші алкілювальні сполуки, похідні етиленіміну мають цитостатичну дію, пригнічують розвиток тканини, що швидко проліферує, у тому числі й злоякісної за рахунок порушення обміну нуклеїнових кислот і блокування мітотичного ділення клітин. Пригнічують кровотворення. **Тіофосфамід**, на відміну від інших алкілювальних цитостатиків, лише незначною мірою змінює деякі функції печінки, проте ці зміни нестійкі і згодом зникають.

Показання: злоякісні пухлини яєчка, молочної залози, гемобластози (хронічний мієлолейкоз, лімфогранулематоз, лімфосаркоматоз, ретикулосаркоматоз).

Протипоказання і побічна дія: такі самі, як і для похідних хлоретиламіну.

13.1.3. Похідні кислоти метансульфонової.

До цієї групи належать лише два препарати: **мієлосан** і **мієлобромол**. Особливостями цих засобів є порівняно низька токсичність і добра переносність хворими. Призначають тільки всередину.

Фармакокінетика. Добре абсорбуються у травному каналі. Досить легко метаболізуються. У крові утворюють комплекси з сироватковими білками (альбуміном). Виділяються з організму переважно з сечею у вигляді продуктів метаболізму і частково в незміненому вигляді.

Фармакодинаміка. препаратів цієї групи така сама, як і інших алкілювальних протипухлинних засобів. Пригнічують розвиток мієлоїдної тканини і є специфічними засобами лікування хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію. Мієлобромол, на відміну від мієлосану, діє цитостатично переважно на проліферуючі клітини, є

ефективним у випадках резистентності до мієлосану.

Показання: хронічна мієлолейкемія (при справжніх пухлинах і гемобластозах лімфоїдного походження неефективні).

Протипоказання: усі форми лейкозу, мієлобромол — геморагічний діатез.

Побічна дія: диспепсичні явища, у осіб похилого віку — незначний головний біль, запаморочення.

13.2. Антиметаболіти.

Досить активною, хоч і нечисленною групою протипухлинних засобів, є група антиметаболітів — антагоністів природних метаболітів. За хімічною будовою засоби цієї групи є структурними аналогами амінокислот, пуринових і піримідинових основ, тобто попередників нуклеїнових кислот, кислоти фолієвої, вітамінів, гормонів, коферментів та інших субстратів, що відповідають за нормальну життєдіяльність клітин і тканин організму.

В основі механізму дії антиметаболітів лежить їх здатність вступати в конкурентні зв'язки з близькими за будовою метаболітами організму, що зумовлює нестачу відповідного метаболіту і зниження активності життєво важливих біохімічних процесів у клітині.

Показання: гострий лейкоз у дітей, хоріонепітеліома матки, рак молочної залози, легень, яєчка, інші злоякісні пухлини у дорослих (у комбінації з іншими протипухлинними препаратами); застосовують також як імунодепресивний засіб.

Протипоказання: вагітність, недостатність нирок, печінки, порушення гемопоєзу.

Побічна дія: втрата апетиту, блювання, шлунково-кишкова кровотеча, (ураження слизової оболонки травного каналу), стоматит, кон'юнктивіт, виразки слизової оболонки порожнини рота, випадання волосся, зниження статевих функцій. Токсичну дію метотрексату можна ліквідувати чи зменшити введенням лейковорину (антидот метотрексату).

13.2.1. Антагоністи кислоти фолієвої.

Антагоністом кислоти фолієвої є **метотрексат**, який має високу протипухлинну активність і широкий спектр дії.

13.2.2. Антагоністи пурину.

Антагоністи попередників нуклеїнових кислот — пуринових і піримідинових основ — можна віднести до найперспективніших засобів фармакотерапії при злоякісних новоутвореннях. Одним із найефективніших протипухлинних засобів із групи антагоністів пурину є **меркаптопурин** — аналог **гіпоксантину**.

Фармакокінетика. Період напіввиведення меркаптопурину після введення всередину становить 5 год, а внутрішньовенно — 25 хв. Приблизно 20 % дози зв'язується з білками крові. Основним метаболітом є кислота 6-тіосечова. Погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і краще — крізь плацентарний, що призводить до вад ембріонального розвитку плода. З організму виводиться головним чином нирками шляхом клубочкової фільтрації.

Фармакодинаміка. Механізм дії меркаптопурину полягає в тому, що він, будучи антагоністом **аденіну** (6-амінопурину) і **гіпоксантину** (6-оксипурину), активно залучається до пуринового обміну, спричиняючи при цьому порушення синтезу нуклеїнових кислот, отже, й проліферацію клітин пухлини. Має імунодепресивний ефект.

Показання: усі форми лейкозу, хоріонепітеліома матки (в комбінації з **метотрексатом**), як імунодепресант.

Протипоказання: вагітність, порушення функції печінки, нирок.

Побічна дія: підвищена чутливість до препарату, лейкопенія.

13.2.3. Антагоністи піримідину.

Препарати цієї групи (**фторурацил**, **фторафур**) відрізняються від інших антиметаболітів спектром протипухлинної активності. Так, якщо **метотрексат** і **меркаптопурин** використовуються головним чином для лікування хворих на гемобластоз (лейкоз), то антагоністи піримідину — при справжніх пухлинах. **Фторафур** значно переважає **фторурацил** за ефективністю і спектром протипухлинної дії. У той же час фторафур має меншу токсичність і більшу ліпофільність, що дає змогу ширше застосовувати його в онкологічній практиці.

Фармакокінетика і Фармакодинаміка. Відомостей про фармакокінетику антагоністів піримідину недостатньо. Відомо, що фторурацил в організмі метаболізується з утворенням 5-фтор-2-дезоксидеоксиридин-5-монофосфату, який інактивує тимідинсинтеазу, що каталізує синтез тимідинової кислоти. Зменшення синтезу цієї кислоти зумовлює зміни синтезу нуклеїнових кислот.

Фторафур біотрансформується до 5-фтордезоксидеоксиридину і 5-фторуридину. Останній є необхідним для синтезу РНК. Внаслідок цього змінюється структурно-функціональний стан нуклеїнової кислоти, що, в свою чергу, відбивається на процесі розмноження пухлинних клітин. Фторафур може легко проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, що сприяє його накопиченню у тканинах головного мозку. Метаболіти фторурацилу, як і фторафуру, виводяться з організму з сечею і з видихуванням повітрям.

Показання: рак прямої і товстої кишок; рак шлунка, підшлункової і молочної залоз.

Побічна дія: токсичний вплив (насамперед фторурацил) на травний канал, кровотворення, шкірні покриви, запаморочення (під час введення фторафуру). Фторафур, на відміну від фторурацилу, хворі переносять краще.

13.3. Протипухлинні антибіотики.

Препарати цієї групи різні як за хімічною будовою, так і за механізмом протипухлинної дії. На відміну від протимікробних антибіотиків, їм властива висока токсичність для людини. Щороку до клінічної практики впроваджуються нові протипухлинні антибіотики, які дають змогу розширити спектр їх застосування.

Фармакокінетику протипухлинних антибіотиків не вивчено, що можна пояснити методичними труднощами ідентифікації препаратів цієї групи в біологічних середовищах організму.

Фармакодинаміка. Протипухлинна дія більшості антибіотиків зумовлена головним чином їх властивістю утворювати комплекси з ДНК, що призводить до пригнічення її інформаційної (матричної) функції, тобто до порушення синтезу РНК. Таким чином виявляють протипухлинний ефект, зокрема рибоміцину гідрохлорид, дактиноміцин, блеоміцину гідрохлорид, олівоміцин, брунеоміцин, адріаміцин. Останній більше пригнічує синтез ДНК, ніж РНК.

Особливістю *фармакодинаміки блеоміцину гідрохлориду* є його виразна органотропність відносно легеневої тканини, він не впливає на кровотворення. Для **адріаміцину (адріабластин)** властиві імунодепресивний і кардіотоксичний ефекти. Кардіотоксичний вплив цього препарату може чинити аглікон, який утворюється у процесі метаболізму антибіотика.

Практично всі протипухлинні антибіотики мають і протимікробну активність, їх можна комбінувати з протипухлинними засобами інших груп, зокрема з алкілювальними і антиметаболітами.

Показання: **Олівоміцин** використовують у вигляді натрієвої солі при пухлинах яєчка, тонзиллярних пухлинах, ретикулосаркомі з ураженням периферичних вузлів, меланомі. Цей антибіотик привертає увагу у зв'язку з ефективністю його місцевого застосування у вигляді мазі при виразкових ракових пухлинах і метастазах, які не піддаються лікуванню іншими методами.

Блеоміцин призначають дорослим у випадках плоскоклітинного раку слизової оболонки порожнини рота, язика, мигдаликів, гортані, шкіри, шийки матки, а також лімфогранульоматозу і раку статевого члена (в комбінації з вінбластином).

Досить широкий спектр протипухлинної активності має **адріаміцин**: карцинома молочної залози, рак легень, сечового міхура, щитоподібної залози, яєчників, саркома кісток, м'яких тканин.

Брунеоміцин призначають хворим на лімфогранульоматоз, ретикулосаркому, лімфосаркому, хронічний лімфолейкоз.

Протипоказання: лейкопенія, тромбоцитопенія, алергічні реакції (кропив'янка, набряк Квінке), тяжкі порушення функції нирок, кровообігу, активна мієлосупресія після променевої терапії.

Побічна дія: нудота, блювання, анорексія, лейкопенія, тромбоцитопенія, **блеоміцин** — випадання волосся, алергічний висип на шкірі.

13.4. Протипухлинні засоби рослинного походження.

Діючим началом протипухлинних засобів, які отримують з рослинної сировини, є алкалоїди, різноманітні як за хімічною будовою, так і за механізмом протибластного ефекту. Одними з перших рослинних препаратів, котрі застосовують в онкологічній практиці, були **колхамін** і **екстракт березового гриба бешамі**, який використовується як симптоматичний засіб. Пізніше у медичну практику було впроваджено **вінбластин** і **вінкристин**. Протипухлинним алкалоїдам властива дуже висока токсичність. Їх отримують з різних рослин: із **барвінка рожевого (вінбластин, вінкристин)**, з **цибулини пізньоцвіту розкішного (колхамін)**, **подофілу щитоподібного (подофілін)**, тощо.

Фармакокінетика. Фармакокінетичні параметри рослинних протипухлинних засобів практично не вивчені, що, як і стосовно протипухлинних антибіотиків, можна пояснити складністю їх ідентифікації в біологічних середовищах.

Фармакодинаміка. Цитостатичний ефект алкалоїдів полягає у вибіркового пригніченні транспортної РНК і синтезу ДНК, що зумовлює блокування мітозу на стадії метафази. Таким чином затримується розвиток пухлинної (і нормальної) тканини, що швидко проліферує.

Цитостатичний ефект протипухлинних алкалоїдів полягає у пригніченні лейкопоезу, еритропоезу і тромбоцитопоезу.

Показання: **вінбластин, вінкристин** — гемобластози (гематосаркома, мієломна хвороба, гострий лейкоз та ін.); рак молочної залози, невробластома, хоріонепітеліома, лімфогранульоматоз (окремо, а також поєднано з іншими протипухлинними засобами); **колхамін** — місцево в мазях — рак шкіри, у комбінації з сарколізином — рак стравоходу, високо розташований рак шлунка; **подофілін** — папіломатоз гортані, папілома сечового міхура.

Протипоказання: тяжкі супутні захворювання, в тому числі нирок, печінки, коли пригнічується кровотворення (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія); **колхамінова мазь** — рак шкіри III і IV стадії з метастазами.

Побічна дія: — див. "Алкілювальні засоби"; «Протипухлинні антибіотики».

13.5. Ферментні препарати з протипухлинною активністю.

Результати експериментальних досліджень показали, що в деяких клітинах пухлин не синтезується амінокислота **L-аспарагін**, що бере участь у синтезі ДНК і РНК. Це положення стало основою для пошуку засобів, що здатні руйнувати цей фермент і штучно обмежувати надходження його до клітин пухлини, що й призводить до їх загибелі. Такі властивості має фермент **L-аспарагіназа**.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення фермент досить тривалий час циркулює у крові: період його напіввиведення становить 8-30 год. У крові L-аспарагіназа виявляється навіть через кілька днів після відміни.

Фармакодинаміка. Фермент розщеплює L-аспарагін до аспарагінової кислоти і амонію. Таким чином утворюється дефіцит амінокислоти, це гальмує синтез нуклеїнових кислот, а отже, і розмноження клітин.

Показання: гострий лімфобластний лейкоз, лімфосаркома.

Протипоказання: вагітність, тяжкі захворювання печінки, нирок, підшлункової залози, центральної нервової системи, виражена лейко- і тромбоцитопенія.

Побічна дія: токсичний вплив на нирки, печінку, підшлункову залозу, центральну нервову систему, диспепсичні явища.

13.6. Гормональні препарати та їх антагоністи.

Гормональні препарати та їх синтетичні аналоги займають важливе місце у фармакотерапії у випадках гормонозалежних злоякісних новоутворень — раку передміхурової залози, яєчка, яєчників, матки, молочної залози. Глюкокортикоїди в поєднанні з цитостатиками призначають при деяких гемобластозах та інших пухлинних захворюваннях. Вибір гормонів залежить від стадії пухлинного процесу, віку і стану хворого.

Фармакодинаміка. Механізм протипухлинної дії гормональних препаратів полягає в їх здатності змінювати гормональне співвідношення в організмі. Вони також мають специфічний вплив на пухлинні клітини. У комплексному лікуванні при онкологічних захворюваннях широко застосовують такі препарати, як **депостат, медротестрону пропіонат, пролотестон, фосфестрол, хлодитан, тамоксифен**.

Депостат призначають у випадках гіпертрофії передміхурової залози і прогресуючої карциноми ендометрія (виявляє подовжений гестагенний вплив).

Медротестрону пропіонат показаний хворим на рак молочної залози, навіть у випадках тривалого процесу з метастазами. Має також високу анаболічну активність. У разі тривалого лікування може викликати гіперкальціємію (гіперкальціурію), гепатит (з жовтяницею).

Пролотестон за фармакологічною дією, показаннями і протипоказаннями подібний до медротестрону пропіонату, але має триваліший ефект.

Фосфестрол. Протипухлинну активність має, перебуваючи в пухлинній тканині, де під впливом кислої фосфатази (активність цього ферменту в пухлинній тканині підвищена) розщеплюється з вивільненням діетилстильбестролу, який діє цитостатично. В онкологічній практиці застосовується для лікування хворих на рак передміхурової залози. Інколи може викликати диспепсичні явища під час погіршення загального стану. Можливі геморагії, явища фемінізації.

Хлодитан є інгібітором функції кори надниркових залоз, вибірково стримуючи секрецію кортикостероїдів. Може викликати деструктивні зміни нормальної і пухлинної тканини цих залоз. Має кумулятивні властивості, виявляючи лікувальний ефект через 2 — 3 місяці після початку лікування. Ефект поступово зростає після відміни препарату. Застосовується у випадках неоперабельних пухлин кори надниркових залоз з клінікою хвороби Іценка — Кушінга.

Тамоксифен застосовують у випадках раку молочної залози (період менопаузи), пухлин гіпофіза, метастазів у шкіру і підшкірну основу. Протипухлинна дія ґрунтується на його антиестрогенних властивостях. Складаючи конкуренцію естрогенам на рівні рецепторів клітини, він гальмує поділ естрогензалежних клітин. При тривалому застосуванні інколи виникає тромбоз, тромбофлебіт, можливі зміни сітківки. Тамоксифен протипоказаний вагітним.

13.7. Препарати різних хімічних груп, інтерферони, інтерлейкіни.

Як протипухлинні застосовують препарати *синтетичні* (препарати платини — **цисплатин, платин; прокарбазин, мітоксантрон, іринотекан** та ін.), а також *інтерферони* (**реаферон, інтрон А**) та *інтерлейкіни* (**альдеслейкін — пролейкін**).

Протипухлинні засоби.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Адріаміцин Adriamycinum Порошок у флаконі — 0,01 г і 1 флакон води для ін'єкцій — 5 мл. Внутрішньовенно (вміст флакону розводять у 5 мл дистильованої води або ізотонічного розчину натрію хлориду), найчастіше по 60-75 мг/кг раз на 3-4 тижні в комбінації з іншими препаратами. Ослабленим хворим — 3 дні підряд у менших дозах. Проводити гематологічний контроль

Бензотеф Benzotephum Порошок у флаконах по 0,01 і 0,02 г місткістю 20 мл; таблетки по 0,01 і 0,02 г. Внутрішньовенно по 10 чи 20 мг в 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду тричі на тиждень. На курс лікування 15-20 ін'єкцій. У разі зменшення кількості лейкоцитів до $3 \cdot 10^9$ в 1 л і тромбоцитів до $100 \cdot 10^9$ від лікування припиняють

Вінбластин Vinblastinum Ліофілізований порошок по 0,005 — 0,01 г для ін'єкцій у флаконах. Внутрішньовенно раз на тиждень (перед введенням вміст флакону розчиняють у 5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду). Перша доза 0,025 мг/кг, потім дозу підвищують до 0,3 мг/кг. Курсова лікувальна доза 100-120 мг

Вінкрестин Vincristinum У флаконах по 1 і 0,5 мг, разом з розчинником. Внутрішньовенно раз на тиждень, збільшуючи дозу від 0,05 до 0,15 мг/кг. Під час ремісії дозу зменшують до 0,05-0,075 мг/кг на тиждень

Міелосан Myelosanum Таблетки по 0,002 г. Усередину, залежно від форми захворювання по 2-10 мг на добу в 1-3 прийоми. Курс лікування 3-5 тижнів

Проспідин Pr6spidinum Порошок в ампулах по 0,2 і 0,5 г; мазь 30% по 15 г. Внутрішньом'язово в ізотонічному розчині натрію хлориду з розрахунку 100 мг на 2 мл; внутрішньовенно — з розрахунку 100 мг на 5 мл; дітям — з розрахунку 3 мг на 1 кг маси тіла. Загальна доза на курс лікування 1000— 3000 мг залежно від маси тіла дитини, дорослим 2-3,5 г;

Сарколізин Sarc0lysinum Мазь для змазування ранової поверхні протягом 7-10 днів після операційного видалення папілом глотки Таблетки по 0,01 г; порошок у флаконах по 0,02 і 0,04 г. Усередину після їди раз на

тиждень; внутрішньовенно і в порожнини. Разова доза для дорослих масою тіла понад 50 кг від 0,03 до 0,05 г, 50 кг і менше та дітей — 0,5-0,7 мг/кг. На курс лікування протягом 4-7 тижнів — 0,15—0,25 г

Тіофосфамід Thiophosphamidum Ліофілізований порошок у флаконах по 0,01 і 0,02 г; таблетки по 0,01 і 0,02 г. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньоочеревинно, внутрішньоплеврально, а також безпосередньо в пухлину. По 0,01; 0,015; 0,02 г у вигляді 0,5 % розчину через 2, 4, 5 днів, у деяких випадках — раз на тиждень. На курс лікування 0,15-0,3 г в очередину та плевральну порожнину вводять по 0,02 г 1-2 рази на тиждень після попередньої евакуації ексудату

Фторафур Phthorafurum У капсулах по 0,4 г; в ампулах по 10 мл 4 % розчину. Усередину, внутрішньовенно через 12 год (30 мг/кг). На курс 30-40 г

Фторурацил Phthoruracilum В ампулах по 5, 10, 20, 40 мл 2,5-5 % розчину. Внутрішньовенно повільно по 10-15 мг/кг в день. Курс лікування 12 днів (3-7 г)

Фосфестрол Phosphestrol В ампулах по 0,5 мл 6 % розчину; таблетки по 0,01 і 0,02 г. Внутрішньовенно (повільно, іноді крапельно) 0,15 г протягом 20-25 днів. Протягом 2-3 місяців проводять підтримувальне лікування: всередину по 0,1 г 2-3 рази на день або внутрішньовенно по 0,3 г 1-2 рази на тиждень

Хлорбутин Chlorbutinum Таблетки по 0,002 і 0,005 г. Усередину при хронічному лімфолейкозі по 0,002-0,01 г залежно від кількості лейкоцитів. Курс лікування 3-4 тижні. Загальна доза 0,2-0,4 г. У разі зменшення кількості лейкоцитів до $(2,0-2,5) \cdot 10^9$ в 1 л призначають у підтримувальних дозах (0,002 г через день або 2 рази на тиждень). Хворим на лімфогранульоматоз щодня по 0,02 г, до кінця курсу лікування дозу зменшують до 0,01 г. На курс 0,4-0,5 г. Призначати препарат після лікування іншими цитостатичними засобами або променевої терапії можна не раніше, ніж через 1,5-2 місяці

Циклофосфан Cyclophosphanum Порошок у флаконах по 0,2 і 0,5 г; таблетки по 0,05 г. Внутрішньовенно, внутрішньом'язово, внутрішньоплеврально, внутрішньоочеревинно. На курс 8—14 г

Цисплатин Cisplatinum Порошок в ампулах чи у флаконах по 0,01 і 0,05 г; розчини 0,05, 0,1, 0,25 % для інфузій у флаконах по 20, 50, 100 і 200 мл. Внутрішньовенно крапельно (розвести вміст флакону в 10 мл води для ін'єкцій, одержаний розчин розвести в 1 л ізотонічного розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози)

Чистотіл звичайний Chelidonium majus Настій трави (15 г на 200 мл окропу). Усередину по 1/2 чи 1/3 склянки 2-3 рази на день за 15 хв до їди. Сировину (30 г) заливають 500 мл окропу, варять 5-7 хв, проціджують, п'ють по півсклянки 3 рази на день при ракових пухлинах, а з профілактичною метою — по півсклянки настою в день 2-3 дні на місяць; зовнішньо — лікувальна ванна і змащення уражених ділянок шкіри свіжим соком або маззю (на одну частину соку беруть 10 частин смальцю), спринцювання настоєм (30 г сировини заливають 1 л окропу, настоюють 3-4 години, проціджують)

Бабівник шорсткий Gossypium hissutum Усередину: відвар кори (2 чайні ложки сухої кори на склянку окропу) по третині склянки 3-4 рази на день; рідкий екстракт кори по 30-40 крап. 2-3 рази на день

Барвінок малий Vinca minor Усередину: настій трави з квітками (20 г сировини варити на малому вогні у 250 мл горілки) — по 8 крап, уранці й увечері. 4 дні вживають при статевій слабкості (після дводенної перерви лікування повторюють); настій листя (столова ложка сировини на склянку окропу) по третині склянки тричі на день.

Барвінок рожевий Vinca rosea При артеріальній гіпертензії: відвар (30 г трави з квітками на 350 мл окропу) по півсклянки тричі на день при внутрішніх кровотечах Зовнішньо: відвар (1 ст. л. трави на склянку окропу) для обмивання ран, виразок та при дерматиті, що супроводжується свербінням Внутрішньовенно у вигляді препарату вінбластину при генералізованих формах лімфогранульоматозу, лімфо- і ретикулосаркомі, хоріонепітеліомі матки (за призначенням лікаря)

Березовий гриб (чага) Inonotus oblyguns Усередину у вигляді настою. Гриб облити водою, замочити у перевареній воді так, щоб він повністю був занурений у воду, настояти 4-5 год. Подрібнити і залити підігрітою до 50° С водою у співвідношенні 1 : 5 (за об'ємом), використовуючи для цього і ту воду, яка залишилася після замочування. Після 48-годинного настоювання процідити, віджати, рідину розвести водою до початкового об'єму. Настій зберігати 3-4 дні, пити по 3 склянки на добу невеликими порціями за 30 хв до їди (доза для дорослих). При пухлинах органів малого таза додатково призначають теплі лікувальні мікроклізми (50-100 мл) на ніч. Для хворих, яким протипоказано введення в організм великої кількості рідини, готують настій подвійної міцності (2 об'ємні частини гриба на 5 частин води).

Бефунгін — напівгустий екстракт: 2 чайні ложки розвести у 150 мл теплої перевареної води і приймати по 1 ст. ложці 3 рази на день за 30 хв до їди; у таблетках — по 1 табл. 4 рази на день за 30 хв до їди. Лікування березовим грибом проводять курсами по 3-5 місяців з перервою між ними на 7-10 днів. Хворим при цьому призначають переважно молочно-рослинну дієту, м'ясо та жири обмежують, а прянощі, копченості, ковбаси і консерви вилучають із раціону. Вводити внутрішньовенно глюкозу і пеніцилін (антагоніст гриба) забороняється!

Болиголов плямистий Conium maculatum Усередину: 2 частини суміші листя і насіння (за об'ємом) на 4 частини 90 % спирту, настояти протягом 15 днів, процідити. Приймати по 2 крап, на 1 ст. ложку води не більше, як 5 разів на день. Рослина смертельно отруйна!

Буряк звичайний Beta vulgaris Усередину: сік буряка звичайного в однакових співвідношеннях з соком редьки і моркви по 1 ст. ложці тричі на день при залізодефіцитній анемії; свіжий сік — по півсклянки 3-4 рази на день при ракових захворюваннях

Герань криваво-червона Geranium sanguineum Усередину: настій трави (1 ч. ложка трави на 200 мл холодної води, довести до кипіння, настояти в закритій посудині 2 год). По 1 ст. ложці через кожні 2 год

Зимолоубка зонтична *Chimaphilla imbellata* Усередину: настій трави (20 г сировини на 200 мл окропу) по третині склянки 3 рази на день; столову ложку суміші трави зимолоубки (40 г) і листя мучниці звичайної (60 г) залити склянкою окропу, кип'ятити 10 хв, процідити, пити 3 рази на день по одній склянці

Калина звичайна *Viburnum opulus* Усередину: екстракт калини рідкий на 50 % спирті у співвідношенні 1:1, пити по 30-40 крап. 2-3 рази на день до їди; суміш (порівну) екстракту калини рідкого і екстракту грициків звичайних по 30 крап. 3 рази на день; відвар кори (10 г або столову ложку сировини на 200 мл окропу) по 1 ст. ложці 3-4 рази на день після їди; настій плодів (10 г або 2 ст. ложки сировини на 200 мл окропу) по третині склянки 3-4 рази на день; настій квіток (1 чайна ложка сировини на 200 мл окропу, настояти 10 хв) по 2 склянки на день; сирі розім'яті плоди вживати по 1 ст. ложці 3-4 рази на день за 30 хв до їди

Калюжниця болотяна *Caltha palustris* Зовнішньо: 2-3 ст. ложки сухої трави загорнути у марлю, занурити в окріп і прикладати до уражених ділянок тіла

Квасениця звичайна *Oxalis acetosella* Усередину: настій листя (1 ст. ложки свіжого подрібненого листя на 400 мл окропу, настояти протягом 2 год) по 1 ст. ложці 3-4 рази на день

Кнік бенедиктинський Усередину: настій трави (1 ст. ложка сировини на 400 мл окропу, настояти 1 год) по півсклянки 4 рази на день до їди; чай із трави рослини (1 ч. ложка сировини на 200 мл окропу, настояти 10 хв) по 1 склянці вранці натще і ввечері. Вживання препаратів кніку при захворюваннях нирок протипоказано!

Для профілактики променевої хвороби і лікування хворих з різними її формами і стадіями застосовують різноманітні лікарські засоби. **Радіопротектори** — лікарські засоби, які застосовують у випадках загрози променевого ураження, під час променевої терапії онкологічних хворих, а також роботи з радіонуклідами, завдяки їх здатності запобігати деструктивній дії йонізуючого випромінювання або зменшувати її.

Існує кілька класифікацій радіопротекторів.

Класифікація радіопротекторів за хімічною будовою

1. Сірковмісні сполуки:
 - а) сірковмісні амінокислоти (**цистеїн, метіонін**) та їх похідні (**цистаміну гідрохлорид, таурин, ацетилцистеїн**);
 - б) сірковмісні сполуки інших груп (**β-меркаптоетиламід, унітіол, β-аміноетил, ізотіуроніл гідробромід, цистофос, гамафос**).
2. Біогенні аміни (**серотоніну адипінат, мексамін, адреналін** та ін.).
3. Амінокислоти (**кислота глутамінова, кислота аспарагінова**) та їх похідні (**аспаркам панангін**).
4. Похідні нуклеотидів, нуклеозидів (**натрію нуклеїнат, метилурацил, АТФ, фосфаден, рибоксин**).
5. Спирти (**батилол — батилловий спирт**).
6. Вітамінні препарати (**рутин, кислота аскорбінова, піридоксину гідрохлорид, токоферолу ацетат, нікотинамід, метилметіонінсульфонію хлорид**).
7. Антиоксиданти:
 - а) прямої дії (**токоферолу ацетат, убіхінон, фітопрепарати**);
 - б) непрямої дії (**препарати селену, амінокислот, цинку, міді, кофеїн**).
8. Біополімери (**зимозан** та ін.).
9. Естрогени (**естрадіол, похідні вазопресину** та ін.).
10. Полісахариди (**продігіозан**).
11. Комплексоны (**пентацин, тетрацинкальцій — альгінати** та ін.).
12. Сорбенти (**ентеросорбент СКН, силікагель, вугілля активоване, карболонг, карбюлоза** та ін.).
13. Фітопрепарати (**рідкий екстракт і настоянка женьшеню, аралії, лимоннику китайського, елеутерококу, поліфенольні сполуки** та ін.).
14. Препарати різних груп (**натрію нітрит, метиленовий синій**).

В історії розроблення радіопротекторів *виділяють три періоди*. *Перший* пов'язаний з відкриттям радіопротекторних властивостей речовин, що містять сірку, *другий* — з пошуками радіозахисних засобів серед азотовмісних сполук, *третій* — з пошуками радіопротекторів — похідних різних хімічних груп.

Останніми роками радіопротектори поділяють, *залежно від строків розвитку* радіозахисного ефекту і тривалості дії, на *дві основні групи*: препарати короткочасної дії і подовженої.

До *першої групи належать* препарати, протипроменева активність яких виявляється протягом 0,5 — 4 год після введення в організм. До них відносять сірковмісні сполуки, біогенні аміни і препарати, що порушують в організмі транспорт кисню (**метгемоглобіноутворювальні засоби, натрію нітрит** та ін.).

Парентеральне введення радіопротекторів забезпечує радіозахисний ефект, як правило, безпосередньо або невдовзі після ін'єкції.

Головне призначення радіопротекторів короткочасної дії — захист організму від одноразового або відносно нетривалого йонізуючого випромінювання достатньо високої потужності. Ці радіопротектори мають найбільший ефект за умови введення їх у максимально переносних або близьких до них доз.

До *другої групи належать* радіопротектори різної хімічної структури, що мають подовжений ефект, завдяки цьому вони забезпечують пролонговану дію у випадках тривалого або фракційного опромінювання.

За механізмом радіозахисної дії їх поділяють на засоби гіпоксичної та негіпоксичної дії. До засобів гіпоксичної дії належать біологічно активні аміни (**серотоніну адипінат, мексамін**), а також

метгемоглобіноутворювальні засоби (**натрію нітрит, метиленовий синій** та ін.).

До засобів *негіпоксичної дії* належать сірковмісні сполуки (**цистеїн, β-меркаптоетиламід, цистамін, цистафос, гамафос**) і препарати інших груп.

Для профілактики променевої хвороби і лікування хворих найбільше застосовуються **мексамін і цистаміну гідрохлорид**.

Установлено важливу закономірність: гіпоксія різного походження зменшує негативний вплив йонізуючого випромінювання на організм.

Саме з цим — звуженням кровоносних судин, зниженням напруги кисню в крові, розвитком гіпоксії і зменшенням пер-оксидного окиснення, а також гальмуванням реплікації ДНК — пов'язаний механізм дії біологічно активних (біогенних) амінів, зокрема мексаміну. Деякі біогенні аміни (адреналін, гістамін) мають низьку радіозахисну активність, але потенціюють дію інших радіопротекторів, оскільки вони є активаторами аденілатциклази і сприяють накопиченню цАМФ.

Мексамін (5-метокситриптаміну гідрохлорид) за хімічною структурою і фармакологічними властивостями близький до **серотоніну** (5-окситриптаміну).

Мексамін викликає скорочення гладких м'язів, звуження кровоносних судин. Має також седативний вплив, потенціює дію снодійних і анальгетичних засобів.

Мексамін застосовують усередину за 30 — 40 хв перед сеансом променевої терапії. Засіб добре переноситься.

Побічна дія: нудота, запаморочення, біль у надчеревній ділянці.

Протипоказання: склероз судин і мозку, недостатність кровообігу, бронхіальна астма, захворювання нирок з порушенням екскреторної функції, вагітність.

До *найактивніших радіопротекторів належать* засоби негіпоксичної дії — сірковмісні сполуки. Їх протипроменева активність залежить від сульфгідрильних груп, які легко вивільняються.

Механізм дії пов'язаний з конкуренцією за вільні радикали і пригніченням перехресного окиснення, утворенням дисульфідів, що захищають радіочутливі клітини, утворенням зв'язків з важкими металами, зменшенням синергентної дії з йонізуючим випромінюванням, пригніченням обміну ДНК, підвищенням концентрації цАМФ.

Цистаміну дигідрохлорид (біс-(β-аміноетил)-дисульфід дигідрохлорид) відносять до групи амініолів.

Його призначають усередину у вигляді таблеток за годину до опромінювання. Ефект цистаміну гідрохлориду та інших амініолів виявляється краще при введенні за 10 — 30 хв до опромінювання. Захисна дія після одноразового введення триває близько 5 год.

Цистаміну гідрохлорид, як і інші амініоли, призначають для профілактики і зменшення проявів променевої хвороби (млявість, нудота, блювання тощо), які виникають при застосуванні йонізуючого випромінювання у великих дозах під час проведення радіо- і рентгенотерапії.

Препарат призначають під час проведення тривалого курсу радіотерапії. Одночасно хворим потрібно проводити загальнозміцнювальне лікування.

Призначення цистаміну гідрохлориду хворим на гостру променеву хворобу (значна лейкопенія) лікувального ефекту не дає. Розвитку лейкопенії препарат не запобігає. У таких випадках можна застосовувати його разом із стимуляторами лейкопоезу. За потреби призначають гемотрансфузії.

Побічна дія: нудота, блювання, біль у надчеревній ділянці (ці явища не є перешкодою для продовження лікування препаратом). Цистаміну гідрохлорид має гіпотензивний ефект, при артеріальній гіпотензії може значно знижувати артеріальний тиск.

Протипоказання (відносні): гострі захворювання травного каналу, гостра недостатність кровообігу, порушення функції печінки.

Механізм дії нітритів та фенілалкілацеторів, серед яких найбільші захисні властивості має п-амінопропенофенол, зумовлений переважно «транспортною гіпоксією», яка виникає внаслідок перетворення цими препаратами гемоглобіну на метгемоглобін. Речовини, що редукують метгемоглобін до оксигемоглобіну і відновлюють транспорт кисню, одночасно ліквідують і радіозахисний ефект цих препаратів.

Протипроменева дія ціанідів пояснюється їх здатністю блокувати активність дихальних ферментів, передусім цитохромоксидази, що забезпечує перенесення електронів від цитохрому до кисню.

Препарати з естрогенною активністю підвищують резистентність організму до впливу йонізуючого випромінювання після введення двох доз і утримують її протягом двох-трьох тижнів.

Захисний механізм препаратів ґрунтується на виникненні стану *гіперестрогенізму* — підвищення загальної неспецифічної резистентності організму до ушкоджувальної дії та екстремального впливу, в тому числі йонізуючого випромінювання. Наслідком гіперестрогенізму є, з одного боку, оборотне гальмування проліферативної активності кісткового мозку, що забезпечує меншу його вразливість під час опромінювання і прискорює відновлення гемопоєзу. З другого боку, вони впливають на функцію щитоподібної залози і в той же час активізують секрецію кори надниркових залоз. Усе це сприяє ослабленню процесів післярадіаційного катаболізму і стимулює відновлення клітин.

Одночасно відбувається стимуляція системи мононуклеарних фагоцитів, внаслідок чого підвищується резистентність організму до токсинів і бактеріємії, що розвиваються при гострій променевій хворобі.

Радіозахисний ефект полісахаридів, нуклеїнових кислот, спиртів, деяких синтетичних полімерів (**кислот поліаденілової, полііонізинової, поліцитиділової та полігістамінової, полівінілсульфату** та ін.) у більшості випадків виявляється через 0,5 — 2 год і утримується від кількох годин до двох діб.

Біологічні механізми, що лежать в основі захисної дії високомолекулярних сполук, пов'язують з їх здатністю стимулювати синтез нуклеїнових кислот, а також розселенням в опромінену організм молодих, здатних до розмноження клітин кісткового мозку, крім того, зазначені сполуки забезпечують осідання і фіксацію цих клітин в уражених кровотворних тканинах. Усе це сприяє формуванню нових і активізації старих осередків кровотворення та їх збереженню.

Властивості похідних нуклеотидів і нуклеозидів (**натрію нуклеїнат, метилурацил**) подано в розділі «Стимулятори лейкопоезу».

Із похідних полісахаридів застосовують препарат **зимозан**, похідну спиртів **батилол**.

Зимозан є неспецифічним стимулятором кровотворення. Він здатний зменшувати пригнічувальний вплив на гемопоєз протипухлинних лікарських засобів та йонізуючого випромінювання.

Зимозан показаний у комплексній терапії при злоякісних новоутвореннях різної локалізації в тих випадках, коли потрібно захистити кровотворення від впливу рентгенівського випромінювання чи цитостатичних засобів або відновити пригнічені функції.

Препарат вводять внутрішньом'язово (5 — 10 ін'єкцій через добу) по 0,002 г до або одночасно з опромінюванням чи хіміотерапією за наявності лейкопенії або тенденції до неї.

Протипоказання: лейкоцитоз, великі пухлини, метастази пухлин у печінку.

Батилол (батилловий спирт) стимулює еритро- і лейкопоез, гальмує розвиток лейкопенії та зниження рівня гемоглобіну в крові і сприяє їх швидкому відновленню; малотоксичний.

Показання: усередину для запобігання і лікування у разі променевої хвороби при рентгено- та радіотерапії протягом 4 — 6 тижнів.

Періодично досліджують функціональний стан системи крові. Для кращої абсорбції приймають з невеликою кількістю вершкового масла або олії. У разі високих доз опромінювання або під час повторних курсів променевої терапії доцільно одночасно призначати інші стимулятори лейкопоезу і гемотрансфузії. Одночасно проводять також загальнозміцнювальне лікування.

Препарати вітамінів — **нікотинамід, кислота аскорбінова, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид**, — розглянуто у розділі «Вітамінні препарати».

Зовнішньо для профілактики та лікування ушкоджень шкіри під час променевої терапії, при виразках, опіках застосовують **лінімент тезану**. Емульсію наносять на поверхню шкіри після кожного сеансу рентгенотерапії. Після закінчення курсу лінімент наносять протягом 7 — 10 днів.

Останнім часом певної уваги як радіозахисним речовинам надають антиоксидантам. *Антиоксиданти прямої дії* пригнічують вільні пероксидні радикали, захищають мембрани фосфоліпаз (**токоферолу ацетаті**) або вступають в окисне фосфорування, утворюють зв'язок з ліпідами, що необхідно для пригнічення супероксиданіону.

До антиоксидантів прямої дії належать рослинні **поліфеноли, препарати елеутерококу колючого, аралії, женьшеню, лимоннику китайського** та ін.

Антиоксиданти непрямої дії гальмують пероксидне окиснення завдяки стимуляції ферментативної біоантиоксидної системи клітин. До цієї групи належать **селеновмісні сполуки**. Селен входить до активного центру глутатіонпероксидази, яка руйнує радіотоксичні пероксиди ліпідів. Селен сприяє синтезу цитохрому С, ферментів А та убіхінону. Він підвищує синтез нуклеїнових кислот ферментних і структурних білків, глікогену, АТФ, гальмує катаболічні процеси, є синергістом α -токоферолу. Подібні антиоксидантні властивості мають **анаболічні засоби, сполуки цинку, міді, попередники глутатіону, кислота ліпоєва, кофеїн** тощо.

Як антиоксиданти широко застосовують **токоферолу ацетат** (0,3 г на добу); **кислоту глутамінову** (2 — 3 г на добу), **метіонін** (2 — 3 г на добу), **метилметіонінсульфонію хлорид (віт. U)** (1,5 г на добу).

Можуть захищати організм від впливу йонізуючого випромінювання **похідні простагландинів, вазопресину, ацетилхоліну**. Виведенню радіонуклідів сприяють комплекси — **пентацин, тетацінкальцій, альгінати**.

До засобів, що сприяють виведенню радіонуклідів з організму, належать *сорбенти* (**вугілля активоване, ентеросорбент СКН, силікагель, карболонг** та ін.), *пектини, клітковина рослин, карбоксиметилцелюлоза (карбюлоза)*, що сприяють, зокрема, виведенню цезію, стронцію, полонію.

Радіопротектори.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Цистаміну дигідрохлорид Cystamini dihydrochloridum Таблетки по 0,2 г. Усередину за годину до опромінювання по 0,2 — 0,8 г кожної доби або через добу протягом усього курсу променевої терапії

Мексамін Mexaminum Таблетки, вкриті оболонкою, по 0,05 г. Усередину по 0,05 г за 30 — 40 хв перед кожним сеансом променевої терапії. Якщо препарат не викликає побічної дії, дозу підвищують до 1 г

15.1. Кислоти, луги.

Для забезпечення нормальної життєдіяльності організму необхідна біохімічна сталість внутрішнього середовища — **гомеостаз**. Одним з важливих ланок його є кислотно-основна рівновага. Зміна її в той чи інший бік призводить до **алкалозу** чи **ацидозу**.

Для підтримання кислотно-основної рівноваги застосовують **препарати кислот і лугів**. Проте спектр дії цих лікарських засобів є значно ширшим. Вони мають пререзорбтивну і резорбтивну дію, протимікробні властивості, їх призначають місцево, всередину і парентерально. У клінічній практиці застосовують препарати *неорганічних* (**борна, хлороводнева** та ін.) та *органічних* (**глутамінова, гліцин, триптофан, гістидин** та ін.) кислот.

Пререзорбтивна (антисептична, в'язуча) дія на макроорганізм та протимікробний ефект виразніші у неорганічних кислот.

Механізм антисептичної дії кислот, а також в'язучого впливу на шкіру і слизові оболонки людини полягає у денатурації білків клітин організму та мікробних клітин. *При цьому мають значення такі чинники:*

1. Ступінь дисоціації (концентрації H^+). Так, сильні кислоти (**сульфатна — сірчана, хлороводнева, азотна**) завдяки значній дисоціації мають високу бактерицидну здатність. Органічні кислоти (наприклад, **кислота борна**) проникають крізь оболонку мікробної клітини недисоційованими і поступаються антисептичними властивостями.

2. Властивості аніону. Наприклад, аніони NO_3^- , SO_3^{2-} підвищують протимікробні властивості кислот, тоді як аніони органічних кислот такої дії не чинять.

3. Розчинність у ліпідах. Висока розчинність у ліпідах борної, молочної, оцтової кислот забезпечує швидке проникнення їх усередину клітини, внаслідок чого відбувається згортання білків цитоплазми мікроорганізмів, тобто підвищення протимікробної активності.

4. Кислотність (рН) середовища. Зміна реакції середовища в кислий бік сприяє підвищенню його протимікробних властивостей.

5. Властивості субстрату, з яким взаємодіє кислота. Наприклад, слизові оболонки кислотами ушкоджуються більше, ніж шкіра.

6. Ступінь вологості тканини. На вологі тканини препарати кислот мають більший вплив, що пов'язано з підвищенням їх дисоціації.

7. Температура тіла. З підвищенням температури тіла вплив кислот посилюється.

8. Зміна тканинних білків. Ущільнення тканинних білків (**геліфакція**) у верхньому шарі цитоплазми під впливом кислот зумовлює розвиток оборотного в'язучого (протизапального) ефекту. Згортання білків глибоких шарів клітинної цитоплазми зумовлює припікаючий ефект. Подразнення кислотами чутливих рецепторів призводить до рефлекторної зміни обміну речовин і функцій окремих органів. Ушкодження тканин сильними кислотами викликає коагуляційний некроз, утворення щільного альбумінату, що зменшує проникнення кислоти в глибокі шари клітини, обмежуючи її токсичну дію. Ушкоджувальна дія кислот супроводжується гіперемією, запальним набряком.

Місцево застосовують **кислоту борну, саліцилову, бензойну**.

Кислота борна (H_3BO_3) — ліпідорозчинна, проникає крізь слизові оболонки, ушкоджені ділянки шкіри, а також усередину мікробних клітин. Має в'язучу, протизапальну, антибактеріальну та протимікозну дію.

Резорбуючись крізь слизові оболонки або ушкоджену шкіру, може кумулювати, негативно впливати на паренхіму нирок, зменшувати реакцію судин на судинозвужувальні подразнення. Внаслідок цитоплазматичної дії її застосування протипоказано немовлятам, матерям-годувальницям.

Кислота саліцилова (орто-оксобензойна) — має кератопластичну (1—2 %), кератолітичну (3—10 %) дію, подразнювальний, відволікаючий, протизапальний, протимікробний, протимікозний ефекти, ушкоджує потові залози. Застосовується як антисептичний, відволікаючий, подразнювальний, кератолітичний, у малих концентраціях (1—2 %) — кератопластичний, регенеративний засіб. Входить до складу дезодорантів, антисептичних і протимікозних засобів (**саліциловоцинкова паста, паста Ласара** тощо), мозольної рідини, мозольного пластиру.

Кислота бензойна — застосовується як антисептик і протимікозний засіб.

Після прийому всередину може підвищувати секрецію бронхіальних залоз. Як відхаркувальний засіб призначають **натрієву сіль кислоти бензойної**.

Кислота хлороводнева (HCl) розведена (3 %, 8 %). Застосовують усередину.

Фармакокінетика. Потрапляючи всередину, зв'язується з компонентами їжі, частково нейтралізується слиною, що надходить до шлунка, а також слизом шлунка. Незв'язана частина переходить до дванадцятипалої кишки, де нейтралізується лужним вмістом.

Фармакодинаміка. Кислота хлороводнева утворює концентрацію йонів водню, необхідну для перетворення пепсиногенів на пепсин, активації пепсину, денатурації та набряку білків, що полегшує їх ферментативне розщеплення. Кислота також регулює тонус воротаря шлунка, його евакуаційну функцію, має протимікробну дію, запобігає розвитку бродильних і гнильних процесів у шлунку, сприяє транспорту заліза, стимулює утворення гастрину, активує утворення слизовою оболонкою дванадцятипалої кишки секретину і холецистокініну.

Показання: ахілія, гіпоацидні стани, диспепсія, гіпохромна анемія.

Протипоказання: ацидоз, гострий гастрит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки.

Побічна дія: у разі тривалого приймання у великих дозах може розвинути ацидоз, руйнування емалі зубів.

Усі кислоти швидко транспортуються з кишківником і мають резорбтивну дію, спричиняють компенсований (утворена вуглекислота швидко виводиться через дихальні шляхи, з сечею, що зумовлює зменшення лужних резервів у крові), а потім некомпенсований (зниження рН крові внаслідок вичерпання лужних резервів) ацидоз.

У клінічній практиці викликають компенсований ацидоз з лікувальною метою у таких випадках:

1. У дітей при тетанії (вміст Ca^{2+} у крові залежить від її лужних резервів, їх зниження викликає йонізацію кальцію).

2. За потреби зниження рН (призначення **гексаметилентетраміну**, лікування при деяких формах сечокам'яної хвороби).

3. Призначення сечогінних засобів, що викликають алкалоз (**похідні тіазиду, кислота етакринова**); при

цьому застосовують кислотоутворювальні сполуки (наприклад, **алюмінію хлорид**).

Некомпенсований ацидоз виявляється втратою чутливості, порушенням дихання (дихання Куссмауля), підвищенням артеріального тиску, судомами, комою. Смерть настає від паралічу дихального центру.

У випадках отруєння концентрованими кислотами розвиваються симптоми їх місцевої дії — опіки по ходу надходження, різкий біль, блювання, діарея, шок, а також симптоми некомпенсованого ацидозу.

До заходів *невідкладної допомоги* належить нейтралізація кислоти, промивання водою, інколи — суспензією **магнію оксиду**, приймання обволікаючих білкових речовин (**збитий білок яєць, молоко**), призначають *наркотичні анальгетики* (**морфін, промедол** та ін.), проводять симптоматичну терапію. Для боротьби з ацидозом внутрішньовенно вводять **натрію гідрогенкарбонат** та ізотонічний розчин **натрію хлориду**.

Кислоту цитринову в 1 % розчині застосовують парентерально у випадках алкалозу. Призначають усередину в складі комплексних препаратів для лікування хворих на подагру та уrolітіаз (**магурліт, блемарен, соллюран** та ін.). Хворим на уrolітіаз кислоту цитринову застосовують у складних розчинах і вводять через систему катетерів.

Препарати амінокислот є основним будівельним матеріалом для синтезу специфічних тканинних білків, ферментів, пептидних гормонів та інших фізіологічно активних сполук. Амінокислоти мають також важливе функціональне значення: **кислоти глютамінова, аспарагінова** та інші мають невромедіаторні функції; **фенілаланін**, а також **тирозин** є попередниками у біосинтезі **дофаміну, норадреналіну, адреналіну, триптофан** — попередником **серотоніну, гістидин** — **гістаміну, аргінін** — бере участь в утворенні **азоту оксиду**.

Похідними амінокислот є **енкефаліни, ендорфіни** та інші неuropeптиди, рилізінгфактори гіпоталамуса, гормони гіпофіза тощо.

Кислоту глютамінову призначають головним чином для лікування при захворюваннях ЦНС (епілепсія, психози тощо), **метіонін** — при захворюваннях печінки, дистрофіях, **гістидин** — для лікування хворих на гепатит, виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, **гліцин** — для лікування при алкоголізмі та депресіях, **цистеїн, таурин** — в офтальмологічній практиці.

До *препаратів лугів* належать деякі оксиди (**магнію оксид, алюмінію гідроксид**) і солі, що мають лужні властивості (**натрію гідрогенкарбонат, натрію тетраборат, кальцію карбонат осаджений, магнію карбонат основний**).

Натрію гідрогенкарбонат (NaHCO_3) застосовують місцево для полоскань, спринцювань. У розчині препарат має протимікробну, протимікозну дію. Місцево натрію гідрогенкарбонат розплавляє муцин, очищує поверхню слизових оболонок, має подразнювальні властивості, прискорює мікроциркуляцію. При прийманні всередину натрію гідрогенкарбонат має антацидні властивості (не слід приймати у зв'язку з утворенням CO_2 , стимуляцією синтезу гастрину), а також відхаркувальну дію. Внутрішньовенно вводять у випадках ацидозу.

Магнію оксид (MgO), на відміну від натрію гідрогенкарбонату, при прийманні всередину не утворює CO_2 і рекомендується в клінічній практиці як антацидний засіб. Проте через проносний ефект у клінічній практиці застосовується рідко.

Натрію тетраборат ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) має протимікробну, протимікозну дію, призначають для полоскання порожнини рота, змашування глотки, для спринцювань.

Розчин аміаку (NH_4OH) як антисептик призначають для оброблення рук хірурга (див. "Подазнювальні засоби").

Алюмінію гідроксид — $\text{Al}(\text{OH})_3$ у суспензії також має лужні властивості. Призначають як антацидний та обволікаючий засіб усередину. Входить до складу **альмагелю, маалоксу**.

Симптоми отруєння лугами: глибокі некротичні зміни у слизових оболонках ротової порожнини, глотки, стравоходу, шлунка, різкий біль у животі, утруднення під час ковтання, блювання, пронос з кров'ю, перитоніт, шок, алкалоз.

Перша допомога: промивання шлунка водою, іноді введення слабких органічних кислот — **цитринової, оцтової** (більшість клініцистів звертають увагу на їх подразнювальний вплив), **збитого білка яєць, активованого вугілля, рослинної олії, наркотичних анальгетиків**; у разі гіпонатріємії — введення великої кількості ізотонічного розчину **натрію хлориду**, інгаляція **вуглекислоти**.

15.2. Препарати лужних і лужноземельних металів.

Основною дією препаратів лужних і лужноземельних металів є осмотична та йонна дія. Осмотичну дію має будь-яка сіль. Значну кількість солей містять біологічні рідини організму. Застосування їх у великих кількостях є найменш небезпечним.

Фармакокінетика. **Натрію хлорид** (NaCl) при парентеральному введенні швидко абсорбується, утримується в крові нетривалий час, швидко надходить до інтерстиціального і позаклітинного простору. Через годину в крові залишається 50 % введеного розчину. Солі й рідина швидко виводяться нирками, потовими залозами і з фекаліями.

Фармакодинаміка. Натрію хлорид має слабку місцеву протимікробну дію, при внутрішньовенному введенні в ізотонічному розчині нормалізує водно-сольовий обмін, осмотичний тиск, йонний склад, а також об'єм крові, підвищує антиоксидантні властивості організму. У зв'язку з швидким виведенням із судинного русла і малою здатністю коригувати гіповолемію натрію хлорид як плазмозамінний засіб застосовують рідко.

Гіпертонічний розчин (10 %) натрію хлориду застосовують місцево для видалення з рани ексудату. При цьому він діє також антибактеріально, порушуючи осмотичний тиск у мікробній клітині. Крім того, натрію хлорид сприяє утворенню грануляцій і загоєнню ран. Це відбувається внаслідок слабкої протизапальної і подразнювальної дії, що стимулює процеси регенерації, поліпшення трофіки в ушкодженій ділянці.

Внутрішньовенне введення **ізотонічного розчину (0,9 %) натрію хлориду** застосовують у випадках кишкових, легеневих, маткових кровотеч. При введенні у пряму кишку препарат подразнює рецептори її слизової оболонки, що зумовлює його проносну дію. Натрію хлорид є антидотом препаратів срібла.

Показання. Натрію хлорид в ізотонічному розчині застосовують для компенсації втрат рідини, корекції порушень водно-сольового балансу, для промивання ран, очей, а також як розчинник. Гіпертонічні розчини застосовують у випадках гнійних ран у вигляді примочок і компресів, вводять внутрішньовенно для припинення легеневих, шлункових, маткових кровотеч, при гіпонатріємії, спричиненій сечогінними засобами.

Натрію хлорид у 2 — 5 % розчині використовують для промивання шлунка при отруєнні срібла нітратом. Усередину у великих дозах призначають хворим з хворобою Аддісона.

Протипоказання: циркуляторні порушення, які загрожують набряком мозку й легень, порушенням функцій нирок.

Препарати натрію *не сумісні* з кортикостероїдами.

Побічна дія: порушення водно-сольового обміну, гомеостазу, посилення набряку мозку, легень.

Препарати калію (калію хлорид, аспаркам—панангін та ін.) призначають для внутрішнього та внутрішньовенного застосування.

Фармакокінетика. **Калію хлорид** швидко абсорбується у травному каналі, надходить до тканин. Транспорт калію всередину клітин активний, потребує енергії; цьому сприяють інсулін, магній, глюкоза, кислота аспарагінова, натрію оксидутират. Калій виводиться переважно нирками, частково з фекальними масами.

Фармакодинаміка. Калій міститься всередині клітини, його вміст у позаклітинній рідині та плазмі крові незначний. Він підтримує поляризацію клітинних мембран, активує ферменти, які беруть участь у синтезі АТФ, глікогену, білків, у тому числі скоротливих, у взаємодії актину з міозином, а також у синтезі ацетилхоліну.

Препарати калію мають велике значення для генерації і проведення імпульсів нервовими волокнами, для здійснення м'язового скорочення, підтримання автоматизму міокарда. Під впливом калію збуджується кора надниркових залоз і виділяється адреналін.

Показання. Препарати калію застосовують для профілактики й лікування гіпокаліємії та гіпокалігестії, що виникає внаслідок діареї, блювання, призначення серцевих глікозидів, глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, міорелаксантів, проносних засобів, інсуліну. Препарати калію призначають при аритміях, ішемічній хворобі серця, внутрішньоклітинному ацидозі в поєднанні з позаклітинним алкалозом. Разом із анаболічними засобами їх застосовують при гіпотрофії, з інсуліном у поляризуючих сумішах. **Калію хлорид** та **калію ацетат** мають сечогінну дію, калію оротат — анаболічний вплив.

Протипоказання: гостра і хронічна недостатність нирок, гіперкаліємія.

Побічна дія: подразнення слизової оболонки травного каналу, біль, нудота, блювання — при застосуванні всередину (слід приймати після їди в розчині з киселем або фруктовими соками); м'язові фібриляції, зниження артеріального тиску, порушення серцевої провідності (аритмії), судоми, парестезії — при значному підвищенні вмісту калію в крові (при гіперкаліємії призначають розчини глюкози з інсуліном: активує надходження калію всередину клітин).

Препарати магнію вводять (усередину) і парентерально.

Одним з найбільш відомих препаратів магнію є **магнію сульфат ($MgSO_4 \cdot H_2O$)**.

Фармакокінетика. Йони магнію погано абсорбуються в кишках (20 %), препарат виводиться переважно нирками.

Фармакодинаміка. Йони магнію є активаторами більшості енергозалежних реакцій. Це зумовлює їх участь у різних видах метаболізму, насамперед у вуглеводному і фосфорному. Магній — важливий елемент для активності K^+ мембранної АТФ-ази. При гіпомagneмії порушується транспорт калію всередину клітини, виникає гіпокалігестія. Знижується тонус позмугованих м'язів, виникають аритмії, інверсія або сплюснення зубця Г ЕКГ, вкорочення інтервалу S — T, подовження інтервалу Q — T. За тривалої гіпомagneмії виникають екстрасистоли і навіть фібриляція шлуночків, підвищується токсичність серцевих глікозидів. Магній активує виділення паратирину прищитоподібних залоз. При гіпомagneмії у зв'язку з недостатністю паратирину виникає гіпокаліємія, фасцикуляції, судоми. Магній бере участь у регуляції вивільнення синаптичних медіаторів у ЦНС і периферичних тканинах (за недостатності його можлива зупинка дихання). Недостатність магнію призводить до зниження еластичності еритроцитів, що ускладнює їх проходження через капіляри, порушує мікроциркуляцію. Виникає анемія, що характеризується ретикуло-, сферо- та мікроцитозом.

Наявність в організмі йонів магнію у достатній кількості важлива для функціонування різних органів.

Магнію сульфат викликає місцеве подразнення, осмотичний ефект, тобто має проносну і жовчогінну дію. При парентеральному введенні пригнічує ЦНС: має наркотичну (не застовується у зв'язку з малою широтою наркотичної дії), анальгетичну, седативну, снодійну, протисудомну дію, потенціює вплив наркотичних і ненаркотичних анальгетиків. У малих дозах діє спазмолітично (в тому числі при спазмах жовчних, сечових шляхів), антигіпертензивно. Препарату властиві гангліоблокуючі та курареподібні ефекти. Його застосовують при отруєнні ртуттю (утворює нерозчинні сполуки ртуті). Магній є антагоністом кальцію і барію, має антиаритмічну дію при отруєнні серцевими глікозидами, а також при гіпокаліємії, відновлює активність Na, K-АТФ-ази.

Показання. У випадках дефіциту магнію призначають його препарати: **магне В6, аспаркам (панангін), кормагнезин**. Ці препарати крім кардіопротекторної активності мають гіполіпідемічні властивості. Препарати магнію можна застосовувати як протисудомні, антигіпертензивні, спазмолітичні, токолітичні. Призначення магнію сульфату зменшує летальність при інфаркті міокарда. Препарати магнію, особливо **аспаркам**,

застосовують при отруєнні серцевими глікозидами, для ліквідації та профілактики гіпомагніємії, що спостерігається при втраті магнію у випадках тривалої діареї, парезу кишок тощо. Препарати магнію призначають хворим на рахіт (прискорюють процеси мінералізації кісток). Усередину магнію сульфат призначають як препарат швидкої допомоги при отруєннях (проносне), як жовчогінний препарат для лікування й діагностики, у разі дефіциту магнію в організмі.

Протипоказання: порушення функції нирок, гострі запальні захворювання органів травлення, вагітність, менструація.

Побічна дія: нудота, блювання, поліурія, загострення запальних захворювань кишок.

З препаратів кальцію найширше застосовують **кальцію хлорид** ($\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) і **кальцію глюконат**.

Фармакокінетика. При введенні всередину добре абсорбується. У крові міститься в йонізованому і зв'язаному стані. Виводиться, переважно з фекаліями, а також із сечею.

Фармакодинаміка. Йони кальцію беруть участь у багатьох фізіологічних та біохімічних процесах: активація вивільнення синаптичних медіаторів, гормонів, функції водіїв ритму (серця, шлунка тощо), факторів системи згортання крові та ін. У вигляді фосфорно-кальцієвих солей кальцій є основою скелета. Препарати кальцію мають також протиалергічну дію, що пов'язують з пригніченням ексудативних реакцій і впливом на систему гіалуронідази, зменшенням проникності стінки судин. Концентрація йонізованого кальцію регулює секрецію паратирину і кальцитоніну.

Кальцію хлорид — сіль хлороводневої кислоти для введення всередину у вигляді 10 % розчину і внутрішньовенно. **Кальцію глюконат** — сіль слабкої кислоти, повільно і частково дисоціює, практично не подразнює слизову оболонку травного каналу, можна вводити внутрішньовенно і внутрішньом'язово. Застосовують також кальцію гліцерофосфат та кальцію лактат.

Показання: запальні та ексудативні процеси алергічної природи (зменшується ексудація); набряк при капілярних кровотечах, ліквідація геморагій (після переливання цитратної крові); гіпофункція прищитоподібної залози, підвищене виведення кальцію з організму (тривала іммобілізація, гіпокінезія, лікування глюкокортикоїдами та ін.); отруєння **щавлевою кислотою** та її солями, **солями магнію, фторидами**; профілактика (лікування) рахіту, остеопорозу, остеомаліції, переломів; гострий дефіцит кальцію, що супроводжується тетанією, спазмофілією, ларингоспазмом (гострий дефіцит — призначати з паратирином, хронічний — з кальциферолом); у поєднанні з іншими засобами — для стимуляції пологової діяльності, відновлення синаптичної передачі імпульсів внаслідок порушення аміноглікозидними антибіотиками (з **кальциферолом**); разом з **адреналіном** (на фоні **атропіну**) кальцію хлорид можна вводити внутрішньо-серцево при зупинці серця під час наркозу.

Протипоказання: схильність до тромбозу, тяжка форма атеросклерозу, кальціємія.

Побічна дія: при введенні **кальцію хлориду** внутрішньовенно — відчуття жару, флебіт, серцеві аритмії; при потраплянні під шкіру — подразнення, біль, некроз тканин; прийманні всередину — подразнення слизової оболонки, біль у ділянці шлунка, печія, метеоризм, запор або діарея (слід приймати після їди, краще запивати молоком чи фруктовим соком); при парентеральному введенні **кальцію глюконату** — нудота, блювання, пронос (проходять самостійно); при передозуванні — загальна слабкість, млявість, блювання, у тяжких випадках — м'язова атонія, кома.

Кислоти, луги, препарати лужних та лужноземельних металів.

Назва. Форми випуску, середні терапевтичні дози, способи застосування.

Кислота саліцилова *Acidum salicylicum* Порошок, присипка (2 — 5 %), мазь, паста (5 — 10 %), спиртовий розчин

Кислота борна *Acidum boricum* Порошок, мазі, присипки 5—10 %. Для полоскання ротової порожнини 2 — 4 % розчин; мазі та присипки при захворюваннях шкіри

Натрію гідроген карбонат *Natrii hydrogencarbonas* Таблетки по 0,3 — 0,5 г, в ампулах по 20 і 50 мл 3 і 5 % розчину. Усередину після їди. Добова доза 8—12 г.

Амонію хлорид *Ammonii chloridum* Рідина. Для миття рук хірурга (25 мл на 5 л теплої води) за методом Спасокукоцького-Кочергіна

Розчин аміаку *Solutio ammonii caustici* У флаконах по 100, 30 мл. Усередину по 10—15 краплів, на півсклянки води 2 — 4 рази на день під час їди

Кислота хлороводнева розведена *Acidum hydrochloricum dilutum* Порошок (10 г). Усередину як антацидний засіб при підвищеній кислотності шлункового соку по 0,25 — 1 г на прийом; при отруєнні кислотами як легке проносне по 3 — 5 г на прийом

Магнію оксид *Magnesii oxydum* Порошок у флаконах по 100 г. Усередину по 0,25—1 г 2—3 рази на день.

Кальцію карбонат осаджений *Calcium carbonicum praecipitatum* Порошок у флаконах по 100 г. Усередину як антацидний засіб, при підвищеній кислотності шлункового соку по 1 — 3 г 2—3 рази на день; зовнішньо у вигляді присипки

Магнію карбонат *Magnesii carbonas basicum* В ампулах по 20 мл 4 % розчину; порошок для виготовлення 10 % розчину для приймання всередину.

Калію хлорид *Kalii chloridi* Таблетки; драже; в ампулах по 10 мл.

Аспаркам *Asparcamum* Порошок; в ампулах по 5, 10, 20 мл 25 % розчину.

Магнію сульфат *Magnesii sulfas* В ампулах по 5, 10 мл 10 % розчину.

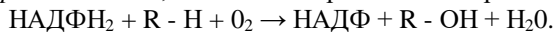
Кальцію хлорид *Calcii chloridum* Порошки, таблетки по 0,5 г, в ампулах по 10 мл 10 % розчину.

Кальцію глюконат *Calcii gluconas* Порошки, таблетки по 0,5 г.

Кальцію гліцерофосфат *Calcii glycerophosphas* Порошки, таблетки по 0,5 г.
Кальцію лактат *Calcii laptas* Порошки, таблетки по 0,9 г; ізотонічний розчин для ін'єкцій в ампулах по 5, 10, 20 мл; у флаконах по 400 мл
Натрію хлорид *Natrii chloridum* В ампулах по 10 мл 10 % розчину

Метаболізм **ксенобіотиків** (грец. *xenos* — чужий, чужорідний і *bios* — життя), у тому числі лікарських засобів, у мембранах ендоплазматичної сітки (ретикулуму) здійснюється головним чином поліферментною системою окисно-відновних ферментів — мікросомними ферментами. Таку назву ферментна система отримала тому, що під час диференціального центрифугування тканинних гомогенатів елементи ендоплазматичної сітки гепатоцитів та інших клітин, які мають подібну ферментативну активність, виділяються у вигляді мікросомної фракції.

Основний тип метаболітного перетворення ксенобіотиків за допомогою мікросомних оксидаз — це *окисне гідроксилювання*, яке можна виразити таким рівнянням:



Цей механізм є головним для більшості *реакцій мікросомного окиснення*. Ферментні системи мікросомного окиснення лікарських речовин — це специфічний відносно НАДФН **флавопротеїд** (ФП), **цитохром В₅** і термінальна оксидаза — **цитохром Р-450**: НАДФН → цитохром В₅ → цитохром Р-450.

Головним чинником у ланцюгу мікросомного гідроксилювання є **цитохром Р-450** — фосфоліпідпротегемсульфід-протеїновий комплекс. Він існує у двох формах — окиснений і відновний. У відновній формі утворює міцний комплекс з СО, що має максимум поглинання при 450 нм. У реакціях окиснення відбувається така послідовність перетворення: окиснений цитохром Р-450 зв'язує субстрат, утворюючи з ним комплекс; відновлюється цитохромредуктазою, утворюючи відновлений комплекс — цитохром Р-450-суб-страт; реагує з киснем, внаслідок чого утворюється Р-450-окисно-субстратний комплекс. Продуктами розпаду останнього є гідроксильований субстрат і окиснений цитохром Р-450.

Більша частина субстратів, які окиснюються, перетворюється на неактивні (нетоксичні) полярні сполуки, менша — на токсичніші, ніж початкові речовини. Цитохром Р-450 є природним чинником, що викликає детоксикацію більшості лікарських речовин і ксенобіотиків різної хімічної структури.

Цитохром Р-450 має ще кілька *особливостей*. *По-перше*, велика кількість лікарських і токсичних речовин, що потрапляють до організму людини чи тварини, здатні підвищувати або пригнічувати активність мікросомного окиснення шляхом стимуляції індуктивного синтезу чи пригнічення цитохрому Р-450.

Як видно з таблиці, індукторами або інгібіторами цитохрому Р-450 є значна кількість лікарських речовин та інших хімічних сполук, які можуть змінювати фармакокінетику і тим самим дію останніх.

По-друге, підвищення активності мікросомних ферментів зумовлює прискорений розпад не тільки ксенобіотиків і лікарських речовин, які надходять іззовні, а й ендогенних субстратів (статеві гормони, кортикостероїди, тироксин та ін.).

По-третє, причиною ускладнень фармакотерапії є зміна активності мікросомних ферментів. Наприклад, **фенобарбітал** чи **бензонал**, що часто використовуються, здатні впливати на кількість цитохрому Р-450 в організмі, підвищуючи метаболізм *антибіотиків, антидепресантів, дикумарину, діуретичних засобів, левоміцетину, саліцилатів, серцевих глікозидів, сульфаніламідів, тироксину* тощо.

По-четверте, індуктори мікросомного окиснення, зокрема **фенобарбітал** і **бензонал**, почали використовувати в медичній практиці при жовтяниці новонароджених, захворюваннях печінки, хронічних інтоксикаціях.

Активність мікросомного окиснення залежить від статі, віку та інших чинників. Так, у чоловіків активніше метаболізуються лікарські речовини в мікросомах печінки, що зумовлено більшим рівнем андрогенів у них. У новонароджених активність мікросомних оксидаз перебуває на низькому рівні і починає підвищуватись лише на 6 — 8-му тижні після народження. У осіб похилого віку активність цих ферментів знижується. У хворих на гепатит і при інших патологічних станах, що пригнічують функцію печінки, зменшуючи кількість цитохрому Р-450, метаболізм лікарських речовин затримується.

Відомості про стимулюючий або пригнічувальний вплив хімічних сполук на активність мікросомного окиснення мають не тільки істотне теоретичне значення, а й практичний інтерес, оскільки дають змогу ефективніше застосовувати лікарські засоби у клінічній практиці.

Інтенсивний розвиток хімічної та фармацевтичної промисловості зумовлює зростання кількості хімічних речовин, у тому числі лікарських засобів, У той же час міжнародна статистика свідчить про те, що в усіх економічно розвинутих країнах збільшується загальна кількість гострих отруєнь.

Гострі отруєння (інтоксикації) досить часто трапляються в медичній практиці, зокрема вони можуть бути спричинені перевищенням дози лікарських засобів. Передозування внаслідок уведення в організм хворого дуже великої (токсичної) дози препарату називається абсолютним. Проте в деяких випадках інтоксикація може наставати і внаслідок відносного передозування, яке виникає після введення хворому навіть середньотерапевтичної дози. Це може бути зумовлено зниженням функції органів виділення (нирки, кишки) або знешкодження (печінка, легені). При цьому утворюється підвищена концентрація препарату або продуктів його метаболізму у крові та органах, що й призводить до виникнення інтоксикації.

Отрута в організм людини може *проникати* через органи дихання (інгаляційно), травлення (перорально) і

шкіру (перкутанно).

При інгаляційному отруєнні вхідними воротами для отрут, особливо жиророзчинних, є легені. При цьому отрута найкоротшим шляхом проникає у мале коло кровообігу і повз головний знешкоджувальний орган — печінку — через серце досягає великого кола кровообігу. Цей шлях проходження речовин слід враховувати під час проведення лікувальних заходів у випадках гострих інгаляційних отруєнь.

Велика кількість хімічних сполук, у тому числі лікарських засобів, надходить до організму через рот, абсорбуючись у кров через слизову оболонку порожнини рота, шлунка й кишок, а також за допомогою простої дифузії. На процеси абсорбції (всмоктування) отруйних сполук у травному каналі великий вплив мають такі чинники, як характер і рН вмісту шлунка й кишок (хімусу), інтенсивність їх перистальтики і кровообігу, наявність слизу, а також фізико-хімічні властивості отрути. Усе це потрібно враховувати під час надання допомоги потерпілим.

Швидкість проникнення хімічних речовин через неушкоджену шкіру (епідерміс, волосяні фолікули, вивідні протоки сальних залоз) прямо пропорційна їх розчинності в ліпідах, а подальший їх транспорт у кров залежить від здатності до розчинення у воді, що однаковою мірою стосується як рідких і твердих речовин, так і газів. Якщо необхідні для цих процесів фізико-хімічні властивості речовини поєднуються з їх високою токсичністю, то ймовірність гострих перкутанних отруєнь зростає. До таких сполук насамперед потрібно віднести нітро- і галогенопохідні фенолу й бензолу, елементоорганічні сполуки та ін.

Класифікацію чинників, які визначають виникнення і розвиток отруєнь, наведено нижче.

Класифікація чинників отруєнь

1. Основні чинники, які стосуються отрути:

- а) фізико-хімічні властивості;
- б) токсична доза і концентрація в біологічних середовищах;
- в) характер зв'язку з рецепторами;
- г) особливості розподілу в біологічних середовищах;
- д) ступінь хімічної чистоти і вміст домішок;
- е) стійкість і характер змін під час зберігання.

2. Допоміжні чинники, що стосуються конкретної інтоксикації:

- а) спосіб, вид і швидкість надходження отрути до організму;
- б) можливість кумуляції і звикання до отрути;
- в) сумісна дія з іншими токсичними речовинами чи лікарськими засобами.

3. Основні чинники, що стосуються потерпілого:

- а) маса тіла, характер харчування, фізична активність;
- б) стать;
- в) вік;
- г) індивідуальна чутливість, спадковість;
- д) біологічні ритми;
- е) схильність до алергії, токсикоманії; є) загальний стан здоров'я перед отруєнням.

4. Допоміжні чинники, що стосуються потерпілого:

- а) умови життя;
- б) температура і вологість навколишнього повітря;
- в) атмосферний тиск;
- г) шум і вібрація;
- д) йонізуюче випромінювання.

Гострі отруєння за причиною їх виникнення можна **кваліфікувати** так: **випадкові**, що розвиваються найчастіше внаслідок самолікування і передозування лікарських засобів незалежно від бажання потерпілого; **навмисні**, зумовлені свідомим застосуванням отрути з метою самогубства (суїцидальні отруєння) або вбивства (кримінальні отруєння); **професійні (виробничі)** — внаслідок дії промислових токсичних, речовин у випадках аварійних ситуацій або порушень техніки безпеки на підприємстві; **побутові**, які виникають у побутових умовах у разі неправильного використання і збереження лікарських засобів та препаратів побутової хімії, а також алкогольних напоїв і їх сурогатів. Розрізняють також **медичні отруєння**, які трапляються в медичних закладах внаслідок помилок медперсоналу щодо дозування і шляхів введення лікарських засобів.

Головні патологічні зміни виникають в організмі внаслідок резорбтивної дії токсичних речовин, їх впливу на органи і тканини після надходження у кров. Залежно від характеру токсичної дії на організм *розрізняють отрути з політропною дією* (токсичністю), які впливають приблизно однаковою мірою на різні органи і тканини, і *отрути з вибірковою дією* — на окремі органи чи системи. Такий, навіть умовний, поділ дає змогу визначати патогенетичні механізми розвитку інтоксикації, а отже, розробляти принципи лікування і профілактики токсичного ушкодження тією або іншою хімічною сполукою. Прикладом речовини з політропним механізмом дії можуть бути цитоплазматичні отрути (**хінін, алкілпохідні 2,4-динітрофенолу, рослинні отрути** тощо).

Серцеві глікозиди, трициклічні антидепресанти, солі барію і калію мають переважно кардіотоксичну дію: порушення ритму і провідності серця, токсична дистрофія міокарда. Психо- і невротропні засоби (наркотичні анальгетики, снодійні, транквілізатори, аналептики), фосфорорганічні пестициди, похідні ізоніазиду, алкоголь і його сурогати є невротоксичними отрутами, які спричиняють порушення психічної діяльності, а також токсичні гіперкінези й паралічі. Гепатотоксична дія властива для **чотирихлористого вуглецю, дихлоретану, фосфору,**

епіхлоргідрину, акрихіну, рифампіцину. Типовими нефротоксичними речовинами є **етиленгліколь, кислоти шавлева й оцтова. Анілін** і його похідні, нітрити (нітрати), **арсенатний водень** є кров'яними отрутами, що спричиняють гемоліз еритроцитів і метгемоглобінемію, а кислоти, луки, сполуки важких металів викликають переважно гастроентеротоксичну дію. Це далеко не повний перелік отрут, які мають більш чи менш вибірково токсичну дію. Проте слід підкреслити, що загальним чинником у механізмі токсичної дії практично всіх хімічних речовин є їх мембранотоксичність. Іншими словами, для реалізації токсичних ефектів більшості хімічних сполук, у тому числі й лікарських засобів, потрібен як мінімум їх контакт з клітинними мембранами та їх органелами.

Як показали дослідження останніх років, мембранотропна дія отрут є пусковим (тригерним) механізмом у каскаді патогенетичних змін, що виникають в організмі при гострому екзогенному отруєнні. Це стало науковим обґрунтуванням для пошуку і розроблення засобів профілактики інтоксикацій і лікування потерпілих.

Досягнення сучасної біохімічної і фізико-хімічної токсикології дали змогу встановити залежність мембраноушкоджувальних ефектів хімічних сполук від їх будови і ступеня токсичності й на цій основі розробити методичні підходи до пошуку високоефективних антидотних лікарських засобів.

Так, встановлено, що в основі ушкодження мембранних структур клітин, органів і тканин організму при інтоксикації як багатьма промисловими токсичними речовинами, так і лікарськими засобами лежить активізація процесів вільнорадикального пероксидного окиснення в ліпідній фазі клітинних мембран. Субстратами пероксидного окиснення ліпідів є ненасичені жирні кислоти, які містяться в складі фосфоліпідів мембранних структур клітин. Їх окиснення спричиняє збагачення мембранних ліпідів більш ненасиченими компонентами, що змінює фізико-хімічні характеристики ліпідних шарів, модифікуючи (зменшуючи) активність багатьох мембранозв'язаних ферментів, порушує білково-ліпідні взаємозв'язки в мембранах клітин і їх органелах, що призводить до їх структурно-функціональних змін. Внаслідок цього порушується функціонування мітохондрійної електротранспортної ланки, розладнюються процеси окиснення і фосфорування в мітохондріях, що врешті призводить до змін енергетичного гомеостазу клітини, а отже, до її загибелі.

Фізико-хімічні й біохімічні зміни білково-ліпідних комплексів мембран, ендоплазматичної сітки також викликають порушення транспорту електронів, що виявляється зменшенням рівня кінцевого акцептора електронів — **цитохрому Р-450**, який відповідає за перебіг реакцій першої фази біотрансформації екзо- та ендогенних речовин, тобто сприяють пригніченню детоксикаційної системи організму. Не залишаються без впливу також біомембрани лізосом і ядер клітини. Відбувається активація лізосомних ферментів і порушення біосинтезу білків. Деструктивні процеси, які відбуваються в клітині під впливом токсичного чинника, набувають різнопланового і взаємопідсилювального характеру. Отже, терапевтичне втручання у випадках гострих отруєнь повинно бути своєчасним, оскільки чинник часу щодо надання допомоги потерпілим є вирішальним.

Шляхи розроблення засобів профілактики і лікування потерпілих переважно залежать від обізнаності щодо природних механізмів захисту організму від чужорідних хімічних сполук, а саме однієї з центральних ланок токсикокінетики — біотранспорту отрути кров'ю. Характер її сполук з білками впливає на розподіл і виведення отрути, а відповідно й на тривалість та інтенсивність токсичного впливу на організм.

Для багатьох чужорідних речовин, у тому числі й лікарських засобів, інтенсивність біологічної дії є обернено пропорційною ступеню зв'язування з білками сироватки крові, насамперед з альбумінами. У міру переходу молекули вільної (не зв'язаної з білком) речовини до тканин, де відбувається фармакологічна (або токсична) дія, внаслідок зміщення рівноваги відбувається постійна дисоціація комплексів речовина — білок, яка збільшує незв'язану фракцію речовини у плазмі крові.

Отже, молекули, оборотно фіксовані білком, є ніби циркулюючим резервом чужорідної сполуки. Зрозуміло також, що із зростанням спорідненості до білків плазми крові швидкість переходу до тканин і відповідно інтенсивність ефекту знижується, а період циркуляції в крові і тривалість біологічної дії збільшуються.

Таким чином, подальше вивчення і цілеспрямоване використання природних захисно-адаптаційних механізмів, що сформувалися у процесі еволюції біологічних систем, становить міцну й раціональну основу пошуку і створення засобів профілактики гострих отруєнь лікарськими засобами та отрутами і лікування потерпілих.

Серед природних шляхів детоксикації чужорідних сполук особливе місце займають метаболічні перетворення, які відбуваються переважно в печінці. Головною ферментативною реакцією детоксикації в печінці є **окислення (гідроксилювання)** отрут і лікарських засобів за допомогою основного і кінцевого компонента мікросомної ланки переносу електронів — **цитохрому Р-450**.

Спростовану схему біотрансформації ксенобіотиків можна подати таким чином. Потрапивши до організму, речовина взаємодіє з одним із транспортних білків (частіше з альбуміном) і переноситься до печінки. Тут за допомогою цитохрому Р-450 відбувається окиснення чужорідної сполуки, яка в такому вигляді (або попередньо зв'язавшись) створює парні сполуки з кислотою глюкуроновою (гліцином, кислотою сірчаною), виводиться з організму через органи виділення. Біологічна суть таких метаболічних перетворень полягає в тому, щоб молекулу токсичної або лікарської речовини перетворити на більш полярну речовину, тобто надати їй більшій водорозчинності й таким чином прискорити виведення.

Існують певні закономірності між процесами детоксикації токсичних і лікарських речовин та функцією імунної системи. Згідно з існуючими уявленнями, система імунітету знешкоджує різноманітні чужорідні сполуки, здійснюючи підтримку хімічного гомеостазу організму. Вважають, що цитохром Р-450, індукований отрутою або лікарським засобом, забезпечує створення ковалентного комплексу реакційнодіючих продуктів

окиснення (гідроксилювання) чужорідної речовини з клітинними білками, особливо з альбуміном. До створеного при цьому імунного комплексу виробляються антитіла, специфічні до продуктів біотрансформації чужорідної сполуки, які виступають у ролі гаптену.

Отже, детоксикаційна система цитохрому Р-450 разом з комплексоутворювальною здатністю альбуміну визначають формування імунної відповіді, яка, в свою чергу, доповнює захисну дію природних систем знешкодження, забезпечуючи зв'язування антитілами продуктів метаболізму, які часто мають токсичні властивості.

Особливо важливим у лікуванні у випадках інтоксикації є обізнаність з тими метаболічними процесами, внаслідок яких в організмі створюються продукти (метаболіти) токсичніші, ніж основна речовина. Це явище дістало назву летального синтезу.

Прикладом летального синтезу може бути метаболізм метилового спирту, продукти біотрансформації якого (**формальдегід і кислота мурашина**) переважають за токсичністю сам спирт. Це саме має місце й у випадку біотрансформації етилового спирту та етиленгліколю, коли створюються продукти метаболізму (**ацетальдегід і кислота щавлева** відповідно), токсичність яких майже в 10 разів вища від токсичності початкових речовин.

Наведені приклади чітко вказують на те, що під час надання допомоги потерпілим внаслідок інтоксикації хімічними сполуками, що метаболізуються шляхом летального синтезу, не слід прагнути до прискорення біотрансформації, а навпаки — перешкоджати перебігові цього процесу.

Таким чином, прискорення метаболізму хімічних сполук не завжди можна розглядати як один із шляхів детоксикації організму, оскільки в деяких випадках організм сам синтезує токсичні речовини і лише блокада летального синтезу за допомогою лікарських засобів значно зменшує ймовірність розвитку гострої інтоксикації. Виходячи з цього, стає зрозумілою важливість обізнаності лікаря з процесами метаболізму лікарських засобів, які використовуються у практичній медицині і можуть викликати інтоксикацію.

Основні принципи інтенсивного лікування у випадках гострих отруєнь такі:

1. Припинення надходження токсичної речовини до організму.
2. Детоксикація токсичної речовини, що має резорбтивну дію, за допомогою специфічної (антидотної) терапії, використання стимуляторів (індукторів) природних детоксикаційних систем організму, а також застосування неспецифічних речовин (наприклад, **поліглюкіну**).
3. Прискорення виведення токсичних речовин із організму.

17.1. Методи активної детоксикації організму.

У разі перорального отруєння лікарськими засобами чи отрутами найважливішим методом детоксикації є очищення організму (шлунка). Для цього викликають блювання чи промивають шлунок за допомогою зонда.

Блювання можна викликати рефлекторно шляхом подразнення задньої стінки глотки і кореня язика, натискуванням на надчеревну ділянку, а також за допомогою блювотних засобів (наприклад, розчин **апоморфіну гідрохлориду**). Перш ніж викликати блювання, слід випити кілька склянок блідо-рожевого розчину (0,05%) **калію перманганату**.

У випадках отруєння припікаючими речовинами спонтанне чи штучно викликане блювання є небажаним, оскільки повторне проходження кислоти чи лугу через стравохід може поглибити опік. Крім того, можливі аспірація припікаючої речовини і тяжкий опік дихальних шляхів.

При отруєннях речовинами наркотичного типу дії промивання шлунка потрібно проводити через кожні 4 — 6 год, оскільки в таких випадках можливе повторне надходження отруйних речовин до шлунка з кишок внаслідок регургітації хімусу та жовчі, що містять токсини.

У коматозному стані потерпілого шлунок слід промивати після інтубації трахеї, що повністю запобігає аспірації блювотних мас.

Крім механічного видалення отруту із шлунка застосовують різні засоби зв'язування і знешкодження їх. Для цього використовують **вугілля активоване з водою** у вигляді кашки (по 1 — 2 столові ложки всередину після промивання шлунка). Вугілля добре адсорбує алкалоїди, глікозиди, а також різні синтетичні органічні сполуки, солі важких металів.

Уповільнити абсорбування токсичних речовин можна призначенням *обволікаючих засобів (слиз, желе, кисіль), в'яжучих (танін)*, які особливо ефективні у випадках отруєння припікаючими і подразнювальними речовинами (кислоти, луги, солі важких металів). При *отруєнні лугами* застосовують низькі концентрації слабких кислот (**1 % розчин кислоти оцтової або лимонної**), *кислотами* — призначають лужні розчини (**2 — 3% розчин натрію гідрокарбонату чи магнію оксиду**). Більшість клініцистів вважають останнє недоцільним, оскільки слабкі кислоти і лужні речовини є додатковими подразнювальними засобами.

Застосування проносних засобів для зменшення абсорбування і прискорення проходження токсичних речовин у травному каналі не має самостійного значення у комплексній детоксикаційній терапії. Причиною цього є недостатньо швидкий ефект дії сольових проносних (через 5 — 6 год) і властивість прискорювати розчинення і абсорбування жиророзчинних отрут у разі застосування масляних проносних. Тому в таких випадках доцільніше застосовувати очисну клізму, а також проводити стимуляцію кишків за допомогою внутрішньом'язового введення 10 — 15 мл **4 % розчину калію хлориду, 40 % розчину глюкози** і 2 мл (10 ОД) **пітіутрину гідрохлориду** (протипоказано при вагітності).

Детоксикаційний ефект очисної клізми обмежений за часом: токсична речовина має надійти у товсту кишку, тому в перші години після отруєння клізма не дає бажаного результату.

У випадках підшкірного чи внутрішньо-м'язового потрапляння токсичних речовин потрібно застосовувати холод протягом 6 — 8 год. Показано також для зменшення впливу токсичних речовин на організм проведення

колової новокаїнової блокади навколо місця надходження речовини. У разі потрапляння токсичної речовини на шкіру, потрібно обмити шкіру водою, а при інгаляційних отруєннях належить перш за все винести потерпілого із зони ураження.

17.1.1. Видалення токсичних речовин із крові.

Для видалення токсичних речовин із крові застосовують **метод форсованого діурезу**, який є показаним і ефективним у випадках інтоксикації різними хімічними сполуками, що виводяться переважно нирками. Форсований діурез як метод детоксикації ґрунтується на застосуванні *осмотичних діуретиків (сечовина, манітол)* чи *салуретиків (фуросемід, кислота етакринова)*, що сприяють різкому підвищенню діурезу, і є головним способом консервативного лікування хворих з інтоксикаціями у стаціонарі.

Форсований діурез є досить ефективним методом детоксикації при *отруєннях барбітуратами, морфіном, хініном, пахікар-піном, фосфорорганічними сполуками, саліцилатами, солями важких металів* тощо. Проведення форсованого діурезу передбачає попереднє водне навантаження, введення діуретика і замісну терапію розчинами електролітів.

Крім того, при гострих отруєннях барбітуратами і саліцилатами показано разом з водним навантаженням (1000 мл ізотонічного розчину **натрію хлориду**) підвищувати лужні резерви крові шляхом внутрішньовенного крапельного введення 500—1500 мл на добу 4% розчину **натрію гідрокарбонату** з одночасним контролем кислотно-основного стану.

Форсований діурез протипоказаний у випадках інтоксикацій, ускладнених гострою і хронічною недостатністю кровообігу, а також зниженої функціональної здатності нирок (олігурія, азотемія). Для підвищення природних процесів детоксикації організму застосовують лікувальну гіпервентиляцію. Інгаляції карбогену або застосування апарата штучної вентиляції легень дають змогу значно підвищувати хвилинний об'єм дихання. Це має особливе значення, коли токсичні речовини видаляються з організму через легені (наприклад, сірководень, хлоровані вуглеводи, чадний газ). Проте тривала гіпервентиляція є неможливою у зв'язку з порушенням газового складу крові і кислотно-основної рівноваги. Гіпервентиляцію слід проводити по 15—20 хв повторно через 1—2 год протягом всієї токсикогенної стадії отруєння.

17.1.2. Фармакологічна регуляція активності ферментів детоксикації.

Одним з найбільш важливих механізмів фармакологічного впливу на процеси детоксикації, зокрема на біотрансформацію, є вплив на активність ферментів, що метаболізують токсичні сполуки. При цьому відбувається підвищення (індукція) активності цих ферментів, головним чином в ендоплазматичній сітці печінки, внаслідок чого прискорюється метаболізм токсичних речовин, чи зниження активності ферментів, що, в свою чергу, сповільнює біотрансформацію сполук.

Індуктори використовують у випадках інтоксикації речовинами, метаболіти яких менш токсичні, ніж початкова сполука, **інгібітори** — сполуками, які метаболізуються шляхом летального синтезу, тобто з утворенням метаболітів токсичніших, ніж початкова отрута. Наприклад, небажаними побічними ефектами при утворенні активних метаболітів **хлороформу, парацетамолу, фуросеміду, бромбензолу, дихлоретану** та інших речовин є їх гепатотоксичність. Посилення гепатотоксичної дії токсичних речовин при застосуванні індукторів мікосомних ферментів викликано накопиченням токсичних метаболітів, здатних необоротно зв'язуватися з тканинними макромолекулами, що призводить до утворення некрозу тканин. Утворення метаболітів токсичніших порівняно з введеними лікарськими засобами трапляється досить часто.

Таким чином, впливом на ферменти можна як знешкодити токсичну речовину, так і спричинити утворення більш активних і токсичних її метаболітів.

Як індуктори при отруєннях стероїдними гормонами, кумариновими антикоагулянтами, нестероїдними протизапальними, сульфаніламидами, протипухлинними засобами, а також деякими промисловими і сільськогосподарськими отрутами динітрофенольного ряду, похідними кислоти карбамінової, фосфорорганічними сполуками та іншими, використовують **фенобарбітал, бензонал і зиксорин**.

Під впливом цих препаратів у мікросомах печінки підвищується рівень і активність **цитохрому Р-450 і цитохрому В₅**, що зумовлено стимуляцією їх синтезу. **Зиксорин** сприяє виділенню жовчі, виведенню ендогенних метаболітів і ксенобіотиків у вигляді глюкуронідів. Індуктори ферментів застосовують у дозах на добу: **зиксорин** — 50—100 мг/кг 4 рази; **бензонал** — 20 мг/кг 3 рази; **фенобарбітал** — 5 мг/кг 4 рази.

Оскільки лікувальні властивості індукторів проявляються лише через 12—24 год після застосування, у випадках гострої інтоксикації, клінічна картина якої розвивається стрімко і смерть настає в перші години від моменту проникнення токсичної речовини в організм, їх вводити недоцільно.

17.1.3. Інші методи активної детоксикації організму.

Дуже ефективними методами лікування у випадках гострої інтоксикації є хірургічні методи — **гемодіаліз**, який проводиться за допомогою апарата "штучна нирка", перитонеальний діаліз, заміщення крові, гіпербарична оксигенація.

Новим перспективним методом прискореного виведення багатьох токсичних речовин з організму є гемо- і лімфосорбція. Ці методи здійснюють шляхом перфузії крові (лімфи) хворого через спеціальну колонку (детоксикатор) з активованим вугіллям або іншим сорбентом.

17.1.4. Специфічна (антидотна) терапія.

Антидоти (протиотрути) — це лікарські засоби, які при введенні в організм в умовах гострої інтоксикації можуть знешкодити (інактивувати) токсичну речовину, яка циркулює в кров'яному руслі або зв'язана з біологічним субстратом, усунути токсичний ефект її чи прискорити виведення з організму.

Антидотна терапія є високоспецифічною і тому може бути використана тільки за умови клініко-

лабораторної ідентифікації гострого отруєння. При помилковому введенні антидоту у великій дозі можливий також його токсичний вплив на організм потерпілого.

Залежно від механізму дії умовно можна виділити такі групи антидотів:

1. Антидоти фізико-хімічні універсальні (наприклад, **вугілля активоване**), дія яких ґрунтується на фізико-хімічних процесах (адсорбція, розчинення).

2. Антидоти хімічні — механізм дії ґрунтується на хімічних реакціях, внаслідок чого токсичні речовини інактивуються і виводяться у вигляді нешкідливих речовин.

3. Антидоти фізіологічні (функціональні) — дія спрямована не на хімічну інактивацію токсичних речовин, а на усунення їх токсичних ефектів.

4. Імунологічні протиотрути (антитоксичні сироватки) — використовують для лікування при отруєннях тваринними отрутами (укуси гадюк, комах тощо).

5. Антидотно-лікувальні засоби змішаної дії.

Однією з найважливіших вимог антидотної терапії слід вважати якнайкоротший час введення антидоту після отруєння. Чим раніше застосовано протиотруту, тим ефективнішою є її лікувальна дія.

Сьогодні в арсеналі лікарів є порівняно невелика кількість засобів антидотного типу. Разом з тим існуючі антидоти за раціонального їх використання врятовують життя багатьом потерпілим.

Унітіол. На початку 50-х років київськими токсикологами і хіміками під керівництвом акад. АМН СРСР О. І. Черкеса і професора В. Й. Петрунькіна було синтезовано і запропоновано для практичного застосування препарат унітіол, який за антидотною активністю перевершує зарубіжний препарат БАЛ, розроблений F. Peters і співавтор.

Унітіол (2,3-димеркаптопропансульфонат натрію) — це безбарвний кристалічний порошок, добре (на відміну від БАЛ) розчинний у воді. Препарат належить до групи дитіолів, тобто сполук, до структури яких входять дві активні сульфгідрильні (тіолові) групи (див. нижче).

Фармакодинаміка. Унітіол має виразну антидотно-лікувальну дію в умовах гострого і хронічного отруєння тіоловими отрутами, тобто речовинами, які блокують сульфгідрильні групи білків і низькомолекулярних сполук (амінокислот, пептидів тощо).

В основі механізму антидотної дії унітіолу лежить властивість його двох сульфгідрильних груп швидко вступати в реакцію з отрутою, запобігаючи її зв'язуванню з тіоловими групами ферментних білків. При цьому препарат утворює з отрутою малотоксичні водорозчинні комплексні сполуки, які швидко виводяться з організму. Ці сполуки за своєю міцністю перевершують ті, що створюються при взаємодії отрут з SH-групами біосубстратів.

Унікальність унітіолу полягає в тому, що він не тільки зв'язує токсичну речовину, яка циркулює в крові, а й витісняє її з тілових ферментів, реактивує їх, повертаючи до виконання життєво важливої ролі в метаболічних процесах організму.

Показання: гостре і хронічне отруєння сполуками ртуті, арсену, кадмію, нікелю, хрому, кобальту, ртутьорганічних сполук, а також серцевими глікозидами, препаратами осарсолу, стрептоміцину.

Протипоказання: виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, артеріальна гіпертензія (призначати обережно).

Побічна дія. У разі передозування або підвищеної чутливості до унітіолу вже через 10—15 хв після його введення можуть виникнути головний біль, запаморочення, блідість лиця, тахікардія, нудота (через 15 — 20 хв зникають). Тривале застосування унітіолу спричинюється до посиленого виведення з організму таких мікроелементів, як мідь, манган.

Ацетилцистеїн (N-ацетил-α-цистеїн) у медичній практиці більше відомий як муколітичний засіб, дія якого пов'язана з його вільною сульфгідрильною групою (монотіол), яка відновлює (розщеплює) дисульфідні зв'язки білків слизу, розріджуючи його.

Препарат синтезовано в Інституті органічного синтезу АН Латвії. У 70-ті роки ХХ ст. київськими токсикологами під керівництвом професора І. Г. Мізюкової встановлено, що ацетилцистеїн має високу антидотну активність при гострих інтоксикаціях галогідвуглеводнями аліфатичного ряду. Препарат також ефективний при інтоксикаціях серцевими глікозидами і фенацетином.

Фармакокінетика. Ацетилцистеїн має високу біодоступність, розподіляючись переважно в нирках, печінці, легенях. У плазмі крові перебуває головним чином у вільному і лише частково у зв'язаному з білками стані. Час напіввиведення становить 1,5 год. Максимальний ефект настає через годину після внутрішньом'язового введення.

Фармакодинаміка. В основі антидотно-лікувальної дії ацетилцистеїну (а точніше, цистеїну, який утворюється в організмі шляхом деацетилювання останнього) при гострих інтоксикаціях хлор- і бромпохідними аліфатичних вуглеводнів лежить конкурентна дія сульфгідрильної групи препарату. Іншими словами, препарат вступає в реакцію алкілювання з токсичною речовиною, запобігаючи блокуванню SH-груп білків та низькомолекулярних сполук організму і розвитку летальної інтоксикації. При цьому ацетилцистеїн сприяє збільшенню і прискоренню виведення токсичної речовини з організму головним чином через нирки (з сечею), легені (з видихуванням газом). Лікувальний ефект препарату сприяє зменшенню порушень функції нирок, печінки, легень і патоморфологічних змін у них.

Показання: гострі отруєння, котрі виникають при пероральному та інгаляційному потрапінні до організму дихлоретану, епіхлоргідрину і напівпродуктів його синтезу — моно- і дихлоргідрину, хлористого алілу, бромистого метилу, металіхлориду, а також серцевих глікозидів і фенацетину. Ацетилцистеїн як специфічний

засіб призначають разом із симптоматичними засобами (вітаміни, сечогінні, жовчогінні засоби, серцеві тощо).

Протипоказання: бронхіальна астма, легенева кровотеча.

Побічна дія: специфічний неприємний запах препарату, що може викликати нудоту, різкий біль і почервоніння в місці внутрішньом'язового введення.

Комплексоны. При інтоксикаціях поряд з тіоловими препаратами (унітіол, ацетилцистеїн) застосовують комплексоны, які мають ефективні антидотнолікувальні властивості. **Комплексоны (хелатоутворювальні речовини)** — це група сполук, здатних утворювати стійкі малодисоційовані комплекси з багатьма токсичними речовинами і швидко виводитись з організму.

Як антидоти серед комплексонів у медичній практиці найчастіше застосовують **тетацин-кальцій** (кальцій-динатрієва сіль етилдiamiнтетраоцтової кислоти), **пентацин** (кальцій-тринатрієва сіль діетил-лентриамінопентаоцтової кислоти), **пеніциламін**, або **купреніл** (Д-2-аміно-3-меркапто-3-метилмасляна кислота), а також **дефероксамін** (десферал).

У медичній практиці комплексоны частіше використовують як засоби, що прискорюють виведення з організму багатьох токсичних важких і рідкоземельних металів, радіонуклідів, а також серцевих глікозидів у випадках їх передозування.

Фармакодинаміка. Основою детоксикуючої дії комплексонів є їхня властивість утворювати міцні нейонізовані водорозчинні комплекси з багатьма неорганічними катіонами, в тому числі з важкими металами, і прискорювати виведення цих комплексів із сечею. Крім того, ці препарати сприяють мобілізації металу з тканинних депо і переходу його в плазму крові. Комплексоны мають дуже низьку токсичність, достатньо великий діапазон терапевтичної дії, практично не піддаються розщепленню чи будь-якій зміні в біологічному середовищі, що є важливою фармакологічною особливістю.

Показання: гострі та хронічні отруєння міддю, неорганічними сполуками ртуті, арсеном, оловом, золотом, цинком, свинцем, плутонієм, залізом, радіонуклідами. Купреніл є також засобом вибору у випадках хвороби Вестфалі — Штрюмпеля — Вільсона (гепатолентикулярна дегенерація) — порушення метаболізму міді та її надмірному відкладанні в печінці. Дефероксамін використовують не тільки як антидот при гострому отруєнні сполуками заліза, а також у випадках гемохроматозу для діагностики патологічного відкладання заліза.

Протипоказання: захворювання нирок, печінки, гіпертензивна хвороба з порушенням функції нирок і явищами спазму вінцевих артерій; **купреніл** протипоказаний при підвищеній чутливості до пеніциліну (структурний аналог), а **дефероксамін** — при вагітності.

Побічна дія: **пентацин** — запаморочення, головний біль, біль у грудях (тривале застосування — ушкодження нирок, порушення електролітної рівноваги, що усувається після припинення лікування); **тетацин-кальцій** і **купреніл** — зміни крові, біль у м'язах і суглобах, розлади травлення; швидке внутрішньовенне введення комплексонів може призвести до колапсу.

Реактиватори холінестерази. Досить ефективним засобом лікування при інтоксикації антихолінестеразними засобами, в тому числі фосфорорганічними сполуками (ФОС) є **атропін**. Раніше його вважали майже єдиним антидотом ФОС. Проте атропін є неефективним при дуже тяжких отруєннях, викликає загрозу ускладнень після перенесеного отруєння у вигляді психічних порушень і м'язової слабкості; його неможливо використовувати профілактично.

Поширеність хімічних сполук з антихолінестеразним механізмом дії зумовлена застосуванням їх як **пестицидів** (**хлорофос**, **карбофос**, **ДДВФ**, **фосфамід** та ін.), а також як лікарських засобів, що використовують у неврології, хірургії, офтальмології (**армін**, **прозерин**, **галантамін** та ін.).

Антидотами токсичних речовин нового типу є реактиватори холінестерази: **алоксим**, **дипіроксим**, **діетиксим**, **ізонітрозин**.

Фармакокінетика. Реактиватори холінестерази при їх підшкірному або внутрішньом'язовому введенні транспортуються досить швидко. Максимальний рівень оксимів у крові визначається через 6 — 20 хв після ін'єкції. Терапевтична концентрація, а отже, ефективність препаратів зберігається близько 30 хв. Препарати легко проникають у різні органи і тканини (крізь гематоенцефалічний бар'єр не всі препарати проникають однаково), рівномірно розподіляючись у них. Реактиватори холінестерази метаболізуються переважно в печінці, виводяться з сечею.

Фармакодинаміка. Антидотний механізм реактиваторів холінестерази при отруєнні антихолінестеразними речовинами полягає у відновленні (реактивації) ферментативних властивостей ацетилхолінестерази. Принцип реактивації полягає в тому, що антидот фосфорує холінестеразу, тобто руйнує хімічний зв'язок між токсичною речовиною і ферментом. У результаті відбувається реактивація ферменту. Таким чином, антидотний ефект реактиватора виявляється вже після інактивації отрутою біохімічної рецепторної структури.

Реактиватори холінестерази можуть не тільки відновлювати її активність, а й вступати в реакцію з ФОС, безпосередньо утворюючи при цьому нетоксичні продукти гідролізу. Наявність позитивно зарядженого азоту в молекулі **дипіроксиму** допомагає його зближенню з фосфорованою холінестеразою, що сприяє розриву зв'язку токсичної речовини з ферментом, структура і функція якого відновлюються. При цьому утворюється комплекс реактиватор — отрута, не токсичний для організму. Одна молекула дипіроксиму може одночасно реактивувати дві молекули холінестерази, що й лежить в основі високої антидотної активності цього реактиватора холінестерази.

Реактиватори холінестерази є ефективними при застосуванні не тільки з лікувальною, а й з профілактичною метою. Це може пояснити їх здатність оборотно пригнічувати холінестеразу, захищаючи її від інактивації токсичною речовиною.

Ефективність реактиваторів холінестерази залежить від терміну їх застосування, їх потрібно вводити потерпілому в найкоротші строки від моменту потрапляння токсичної речовини до організму. Препарати значно активніші у разі профілактичного введення, ніж при застосуванні на фоні інтоксикації.

Антидотний ефект реактиваторів холінестерази збільшується з підвищенням дози до оптимальної.

Найнефективніше реактиватори холінестерази діють у поєднанні з м-холіноблокаторами, зокрема з **атропіном**, які потенціюють антидотний ефект реактиваторів. Це дає змогу призначати м-холіноблокатори в таких дозах, в яких вони окремо не мають виразного лікувального ефекту.

Однією з важливих фармакодинамічних особливостей реактиваторів холінестерази є їхня здатність проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр. Це забезпечує реактивацію ферменту також у центральній нервовій системі, ушкодження якої в патогенезі отруєнь ФОС відіграє ключову роль. Найкраще проникають у центральну нервову систему **діетиксим** та **ізонітрозин**. При цьому значно поліпшуються показники біоелектричної активності мозку.

Крім того, реактиватори холінестерази здатні практично повністю усувати блокаду нервово-м'язової передачі, зменшувати або повністю усувати міофібриляцію, запобігати брадикардії, слинотечі, міозу та іншим симптомам збудження м-холінореактивних біохімічних структур організму.

Показання: лікування і профілактика гострих і хронічних отруєнь ФОС, що використовуються як *пестициди* (**хлорофос, карбофос, дихлофос, метафос, тіофос, ДДВФ** та ін.) чи лікарські засоби (**армій** та ін.); симптоми інтоксикації ФОС: збудження, міоз, пітливість, слинотеча, бронхоспазм, бронхорея, фібрилярні посіпування м'язів, клонікотонічні судоми, набряк легень, коматозний стан, втрата свідомості.

Широкому застосуванню реактиваторів холінестерази в медичній практиці значною мірою перешкоджає їх висока токсичність. Проводяться дослідження щодо розроблення менш токсичних засобів, які поєднували б у собі властивості реактиваторів холінестерази і холіноблокаторів, що дало б змогу значно підвищувати їх антидотнолікувальну активність.

Протипоказання: обережно призначати при міастенії.

Побічної дії в рекомендованих дозах не чинять.

17.2. Симптоматичні засоби, що застосовують у випадках гострих інтоксикацій.

У багатьох випадках не вдається встановити причину інтоксикації через неможливість з'ясування анамнезу у зв'язку з тяжким станом хворого. Часто таким хворим ставлять діагноз інтоксикації невідомою токсичною речовиною. У подібних ситуаціях, а також у випадках недостатньої ефективності антидотних засобів призначають лікарські засоби, які, діючи на ту чи іншу ланку патогенезу інтоксикації, усувають або зменшують симптоми захворювання, тобто призначають засоби симптоматичної терапії.

Значення симптоматичного лікування збільшується з наростанням інтоксикації: дає змогу підтримувати життєдіяльність хворого на рівні, коли можливо використовувати методи активної детоксикації.

У клінічній картині гострих інтоксикацій першорядне значення мають психоневрологічні розлади. При цьому зниження й підвищення психічної активності можуть змінюватись залежно від виду, тяжкості й періоду інтоксикації. Найтяжчими проявами психоневрологічних розладів є інтоксикаційний психоз і токсична кома. У випадках інтоксикаційного психозу велике значення має застосування невролептичних і седативних засобів.

Так, під час психічного збудження, що виникає при отруєнні **ФОС, атропіном, ерготаміном, кофеїном**, показано введення **аміназину, магнію сульфату** (внутрішньом'язово!), **дипразину** чи **барбітуратів** короткої дії (**тіопентал-натрій**). У разі психозу, що виникає після отруєння кислотами й лугами, доцільно проводити *невролептанальгезію* (**фентаніл з дроперидолом**), чи *транквіланальгезію* (**сибазон з дроперидолом**).

Симптоматичне лікування у випадках токсичної коми повинно бути спрямоване на підтримку функцій дихання і серцево-судинної системи.

Великого значення надають застосуванню *аналептиків* (**бемеград, кордіамін, камфора**), ефективність яких не треба переоцінювати, а застосовувати диференційовано.

При отруєнні снодійними і наркотичними анальгетиками виникає гостра гіпоксія мозку. В той самий час такі аналептики, як **бемеград** і **кордіамін**, збільшують споживання кисню мозком на 10—15%. Отже, застосування цих аналептиків може викликати розвиток вторинної гіпоксії мозку, тобто поглибити перебіг гострої інтоксикації. Саме тому в таких випадках хворому потрібно вводити **камфору**, яка не тільки знижує споживання кисню мозком, а й збільшує його кровопостачання.

Успішне лікування у випадках токсичного шоку забезпечується своєчасним застосуванням засобів *інфузійної терапії* — **альбуміну, поліглюкіну, реополіглюкіну, желатинолю**. Для усунення *ацидозу* вводять розчин **натрію гідрогенкарбонату**, а для *покращення регіонарної мікроциркуляції* — **гепарин**. У разі *артеріальної гіпотензії* позитивний ефект виявляють *глюкокортикоїди* (**гідрокортизон, преднізолон**) і *адrenomіметичні засоби* (**норадреналін, допамін**).

Для *підтримання функції серця* показано введення **вітамінних препаратів групи В**. З *протиаритмічних засобів* слід вводити **анаприлін**, який усуває негативний вплив катехоламінів на серцевий м'яз. У випадках *зупинки серця* вводять внутрішньосерцево **адреналін** на **ізотонічному розчині натрію хлориду**, а також розчини **кальцію хлориду** і **натрію гідроген-карбонату**.

Симптоматична фармакотерапія токсичних ушкоджень печінки є багатоплановою. Дослідженнями останніх років доведено безсумнівну ефективність *антиоксидантів* (**токоферол** — віт. Е), що забезпечують зменшення активності вільнорадикальних процесів і нагромадження продуктів перекисного окиснення ліпідів, перш за все в гепатоцитах. Таким чином реалізується мембраностабілізуючий ефект біоантиоксидантів. Крім того, призначають **глюкозу з інсуліном** (для відновлення запасів глікогену), **кислоту ліпоеву, нікотинамід**,

жовчогінні засоби.

Нижче наведено антидоти, що застосовують у випадках інтоксикації токсичними речовинами і лікарськими засобами.

Рецептура — це розділ науки про лікарські засоби, присвячений правилам виписування рецептів і виготовлення лікарських форм. За змістом рецептура поділяється на лікарську і фармацевтичну.

Лікарська рецептура *вивчає* правила виписування і способи призначення лікарських засобів.

Фармацевтична рецептура відокремилась у спеціальну галузь — аптечну і заводську технологію лікарських форм.

3.1. Поняття про лікарську речовину, засіб, форму, препарат, сировину.

Лікарська речовина — це окрема хімічна сполука або біологічно активна речовина, яка при введенні в організм здатна запобігати виникненню захворювання, змінювати перебіг патологічного процесу, нормалізувати функцію і сприяти швидшому видужанню.

Лікарський засіб — це фармакологічний засіб, дозволений для застосування уповноваженим на це органом країни в установленому порядку для запобігання, лікування або діагностики захворювань людини чи тварин. Дозвіл на використання нової речовини як лікарського засобу надає Держаний фармакологічний центр МОЗ України. Остаточне рішення про впровадження фармакологічного лікарського засобу до медичної практики приймає міністр охорони здоров'я України відповідним наказом.

Фармакологічний засіб (клінічний зразок) — це речовина або суміш речовин з установленною фармакологічною активністю, що є об'єктом клінічного випробування. Це також зарубіжні лікарські засоби, не дозволені в установленому порядку для застосування в Україні.

Новий лікарський засіб — це засіб, який застосовують не більше 3 років після реєстрації у промисловому випуску.

Лікарський препарат — це лікарський засіб у вигляді певної лікарської форми (таблетки, драже, мазь тощо).

Лікарська форма — це наданий лікарському засобу чи лікарській рослинній сировині зручний для застосування стан, за якого досягається потрібний лікувальний ефект.

Лікарська сировина — це матеріал бактеріального, рослинного, мінерального, тваринного чи синтетичного походження, з якого виготовляють лікарські препарати. Лікарська сировина має бути дозволена до використання Державним фармакологічним центром МОЗ України.

Препарати, виготовлені з лікарської рослинної сировини простим обробленням (сушіння, подрібнення), називають **простими**. За складнішого оброблення рослинної сировини отримують **складні**, або **галенові**, препарати (настойки, екстракти). **Галенові препарати** містять крім діючих також *недіючі (баластні) речовини*, котрі можуть зменшувати активність лікарських речовин. Наявність у галенових препаратах домішок не дає змоги застосовувати їх парентерально.

Підприємства хіміко-фармацевтичної промисловості випускають очищені від баластних домішок препарати, які, на відміну від галенових, називають **новогаленовими** (наприклад **омнопон**, **адонізид**). Новогаленові препарати можна застосовувати і для парентерального введення.

Кожний лікарський засіб має свій **реєстраційний (інформаційний) номер (шифр)**, під яким він зареєстрований у країні і внесений до Реєстру лікарських засобів України.

3.2. Рецепт.

Рецептом є письмове (за встановленою формою) звернення лікаря до аптеки про виготовлення та відпуск лікарського засобу певній особі із зазначенням способу його застосування.

Рецепт — це важливий медичний і юридичний документ, на підставі якого відпускається з аптеки й застосовується хворим більшість лікарських засобів. У випадках відпуску лікарських засобів безкоштовно або з частковою оплатою рецепт є фінансовим документом і становить основу для розрахунків між аптекою і медичною установою.

Рецепти, відповідно до наказу МОЗ України № 117 від 30.06.94 р. «Про порядок виписування рецептів та відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек», виписують на стандартних бланках (див. Додатки 1—3). *Передбачено такі форми рецептурних бланків для приписування та відпуску лікарських засобів:*

- 1) дорослим і дітям за повну вартість;
- 2) безкоштовно чи на пільгових умовах та лікарських засобів, що мають одурманюючу властивість;
- 3) анальгетиків окремо і в суміші з індиферентними речовинами.

Рецепт *складається* з кількох частин. Частина, що передує Rp., називається *inscriptio*. Звернення (*praepositio*) до фармацевта — *rescipe* (візьми) прийнято писати скорочено: Rp.: Після звернення йде перелік лікарських речовин (*designatio materialium*), з яких має бути виготовлений лікарський засіб.

Рецепт називається **простим**, якщо виписується лише одна лікарська речовина, і **складним** — дві речовини чи більше.

У складних рецептах спочатку пишуть назву головної лікарської речовини (*basis* чи *remedium cardinale*), далі — допоміжну лікарську речовину, яка посилює лікувальний ефект головної речовини або зменшує небажану її дію (*remedium adjuvans*), потім — назви речовин, які виправляють неприємний смак, запах та інші неприємні органолептичні властивості головної речовини (*remedium corrigens*), і, нарешті, хімічно й біологічно

індиферентні речовини, що надають лікарському засобу певної форми (remedium constituens).

Вказівку фармацевтові про виготовлення лікарського препарату і видання потрібної його кількості називають subscriptio. Наприклад: Misce, fiat pulvis (Змішай, зроби порошок); Dentur (Da) tales doses numero (№.) 10 (Дай таких доз кількістю 10).

Текст лікарської сигнатури пишуть після слова Signa (Познач). У цій частині рецепта рідною мовою хворого пишуть як саме, якою кількістю і коли належить приймати лікарський препарат.

Рецепт завершується підписом лікаря, завіренням його особистою печаткою. У тих випадках, коли виписують пільгові рецепти або рецепти, що містять отруйні чи сильнодіючі речовини, рецепт завіряється печаткою лікувальної установи (поліклініки, лікарні).

3.2.1. Правила виписування рецептів.

Лікарі та уповноважені медичні працівники, за наявності відповідних показань, у порядку і випадках, передбачених чинним законодавством, зобов'язані видавати хворим рецепти, завірені своїм підписом і особистою печаткою.

Рецепти слід виписувати на надрукованих стандартних бланках за затвердженими формами з урахуванням віку хворого, властивостей лікарського засобу, порядку оплати.

Рецепти виписують чітко і розбірливо, чорнилом або кульковою ручкою, з обов'язковим заповненням усіх передбачених у бланку граф. Виправлення в рецепті не допускаються.

Склад лікарського засобу, зазначення лікарської форми і звернення лікаря до фармацевта про виготовлення і видачу її виписують латинською мовою. Використання латинських скорочень цих позначень дозволяється тільки відповідно до правил, прийнятих у медичній і фармацевтичній практиці. Не допускаються скорочення позначень близьких за найменуваннями інгредієнтів складної лікарської форми, що не дають змоги встановити, який саме лікарський засіб виписано.

Назви отруйних лікарських засобів і наркотичних анальгетиків у складному рецепті пишуть на початку рецепта, потім — усі інші інгредієнти.

Спосіб застосування лікарського препарату позначають державною, зрозумілою хворому мовою із зазначенням дози, частоти, часу і тривалості його приймання (наприклад, до чи після їди). Заборонено обмежуватись загальними вказівками: «Внутрішнє» тощо.

За потреби екстреного відпуску лікарського препарату хворому у верхній частині рецептурного бланка роблять позначення: Cito! (Швидко!), Citissime! (Найшвидше!) або Statim! (Негайно!).

Кількість рідких інгредієнтів у рецепті позначають у мілілітрах, грамах або краплях, а кількість інших речовин — у грамах.

На одному рецептурному бланку дітям і дорослим за повну вартість дозволяється виписувати лише один лікарський препарат, що містить отруйну, або два лікарські препарати, що містять прості або сильнодіючі речовини.

На одному рецептурному бланку для відпуску лікарських засобів на пільгових умовах виписують тільки один препарат.

Бланки рецептів належать до документів суворої звітності.

Оформляючи рецепт на пільгових умовах, слід заповнити всі графи, підкреслити форму оплати (обвести кружком одну з цифр: 1,2,3,4), повністю написати прізвище, ім'я, по батькові хворого і лікаря, адресу або номер медичної карти амбулаторного хворого, поставити свій підпис і особисту печатку.

Зміст і номер рецепта на пільгових умовах лікар зобов'язаний занести до медичної карти амбулаторного хворого або до іншого відповідного медичного документа (наприклад до історії розвитку дитини). Оплата препаратів, виданих пацієнтам на пільгових умовах, здійснюється централізованою бухгалтерією установи охорони здоров'я на підставі зведених реєстрів рецептів на пільговий відпуск препаратів, що надійшли з аптечних установ.

Примітка. Лікарі, котрі мають приватну практику або працюють в інших недержавних медичних закладах, забезпечуються бланками рецептів місцевими органами охорони здоров'я відповідно до порядку, встановленого органами охорони здоров'я місцевих держадміністрацій. При цьому на бланку рецепта на місці штампа лікувально-профілактичної установи ставиться особиста печатка лікаря або закладу із зазначенням адреси і номера телефону. Лікарські препарати, виписані цією категорією лікарів, хворі можуть придбати тільки за повну вартість.

Наркотичні анальгетики слід виписувати тільки на спеціальних рецептурних бланках встановленого зразка з штампом, круглою печаткою лікувальної установи і особистою печаткою лікаря.

Рецепт на наркотичний анальгетик має бути виписаний рукою того лікаря, який його підписав. Крім того, цей рецепт має бути підписаний головним лікарем лікувально-профілактичної установи або його заступником, а за відсутності їх — завідувачем відділення. Названі офіційні особи є відповідальними за призначення наркотичних анальгетиків.

Рецепти на лікарські засоби, до складу яких входять *отруйні лікарські речовини списку «А» (кодеїн, кодеїну фосфат, етилморфіну гідрохлорид та ін.)* в суміші з іншими лікарськими речовинами (снодійні, невролептичні, антидепресивні, стероїдні гормони, транквілізатори, препарати, що містять похідні 8-оксихіноліну — **мексаза, ентеросептол, інтестопан** та ін.), а також лікарські засоби, що містять **спирт етиловий**, виписують на рецептурних бланках, які мають штамп, печатку лікувальної установи «Для рецептів», підпис лікаря та його особисту печатку.

Рецепти на лікарські засоби, до складу яких входять сильнодіючі лікарські речовини, виписують на

рецептурних бланках, що мають штамп лікувальної установи, підпис і особисту печатку лікаря.

Приписуючи отруйний або сильнодіючий засіб у кількості, яка перевищує максимальну одноразову дозу, лікар зобов'язаний поруч з цифрами написати кількість цієї речовини прописом і поставити знак оклику.

Лікарям, котрі не працюють у лікувально-профілактичних установах, заборонено виписувати рецепти на наркотичні анальгетики та отруйні лікарські засоби.

Для невиліковних *онкологічних хворих* кількість наркотичних анальгетиків, виписаних в одному рецепті, можна збільшувати. У таких випадках хворого прикріплюють письмовим розпорядженням керівника лікувально-профілактичної установи до аптеки за місцем проживання для забезпечення його наркотичними анальгетиками.

Рецепти на *снодійні засоби* окремо або в суміші з іншими лікарськими речовинами хворим з хронічними захворюваннями можна виписувати з розрахунку на курс лікування, строком до місяця, з обов'язковим відповідним написом на рецепті.

Не допускається виписувати амбулаторним хворим рецептів на **ефір для наркозу, хлоретил, фентаніл і сомбревін**.

Не дозволено виписувати в одному рецепті названі нижче лікарські засоби у кількостях, що перевищують зазначені.

Допустима кількість. Лікарський засіб для відпуску на один рецепт.

Амітриптилін 0,015 Не більше 50 табл.

Дезопімон 50 драже

Кодеїн 0,2 г

Кокаїну гідрохлорид 0,1 г

Морфіну гідрохлорид 0,1 г

Оmnopон 0,1 г

Промедол 0,25 г

Пахікарпіну гідройодид 1,2 г

Раделорм 20 табл.

Сибазон (седуксен) 0,005 Не більше 20 табл.

Снодійні засоби Не більше 10 — 12 табл.

Фепранон 0,025 50 драже

Естоцин Не більше 12 табл.

За потреби курсового лікування одноразовий відпуск **сибазону (седуксену)** можна збільшувати до 40, **амітриптиліну** — до 150 таблеток, причому рецепт повинен мати напис «За спеціальним призначенням» з окремим підписом лікаря і печаткою лікувальної установи «Для рецептів».

За неправильно виписаний рецепт лікар несе особисту відповідальність.

Рецепт, що не відповідає хоча б одній із зазначених вимог або містить несумісні інгредієнти, вважається недійсним. У таких випадках працівник аптеки повинен зв'язатися з лікарем, котрий виписав рецепт, уточнити назву препарату, його дозування, фармакологічну сумісність і лише після цього відпустити лікарський засіб хворому. У випадках відсутності призначеного препарату належить погодити можливість заміни його аналогом.

Усі неправильно виписані рецепти залишаються в аптеці. Їх погашають штампом «Рецепт недійсний» і реєструють у спеціальному журналі, повідомляючи про неправильно виписані рецепти керівника відповідної лікувально-профілактичної установи.

У всіх випадках порушення правил виписування рецептів керівники органів охорони здоров'я і керівники медичних установ зобов'язані вживати суворих заходів дисциплінарного впливу щодо медичних працівників, котрі здійснили порушення.

Лікарські засоби, виготовлені за рецептами, складеними самим лікарем, називають **магістральними** (лат. magister — вчитель, наставник). У таких рецептах завжди належить докладно вказувати склад лікарського засобу.

Лікарські засоби певного складу і способу виготовлення, зазначені у Державній фармакопеї, називають **офіційними** (лат. officina — майстерня, аптека). При виписуванні офіційного лікарського засобу вказують його назву, встановлену Фармакопеею, і потрібну кількість.

Лікарські засоби для хворих, що перебувають у лікувальних установах, виписують з аптек за рецептами або вимогами.

*Вимоги на лікарські засоби пишуть у двох примірниках, один з яких повертається до лікувальної установи. У вимогах зазначають назви лікарських засобів, їх кількість. Вимоги на отруйні лікарські засоби, наркотичні анальгетики, а також на **спирт етиловий** виписують на окремих бланках із штампами, печаткою, підписом керівника медичної установи або його заступника з лікувальної роботи.*

При виписуванні рецептів допускаються скорочення (на приголосній літері).

Найважливіші рецептурні скорочення — див. Додаток.

3.3. Аптека.

Аптека (грец. apotheke — склад, сховище) — це медична установа, де зберігають, виготовляють, відпускають населенню і лікувальним установам лікарські засоби, а також проводять санітарно-освітню роботу.

В аптеках готують і відпускають лікарські засоби за рецептами лікарів, а несилинодіючі лікарські засоби — без рецептів. Здійснюють також продаж перев'язного матеріалу, предметів догляду за хворими, медичних

інструментів, окулярної оптики, мінеральних вод, санітарно-гігієнічних і парфумерних товарів, дезінфікуючих та інсектицидних засобів. Аптеки проводять заготівлю лікарської рослинної сировини.

Існують також лікарняні аптеки для обслуговування хворих, котрі перебувають у стаціонарах.

3.4. Фармакопея.

Лікарські засоби мають певні хімічні й фізичні властивості, а також певну фармакологічну активність. Вони не повинні мати сторонніх домішок. Технологія виготовлення засобів має забезпечувати їх відповідну стандартну якість. Норми якості лікарської сировини, яка використовується для виготовлення лікарських засобів, встановлюють відповідні державні установи і публікують у вигляді спеціального збірника — **Державної фармакопеї (Фармакопеї)**.

Фармакопея (грец. *pharmakon* — лікарський засіб, *otrugá* і *poieo* — роблю) — це збірник обов'язкових загальнодержавних стандартів і положень, що нормують якість лікарської сировини, лікарських засобів, лікарських препаратів, а також їх назв, правил виготовлення, зберігання, контролю та відпуску.

У СРСР видання Фармакопеї здійснювалось систематично Фармакопейним комітетом МОЗ СРСР. XI видання Фармакопеї здійснено в 1989 р. У Державній фармакопеї СРСР, згідно з рекомендаціями ВООЗ, використовується Міжнародна хімічна номенклатура лікарських речовин.

Вимоги щодо якості, активності лікарських засобів тощо ґрунтуються на найновіших експериментальних дослідженнях, а також на чинних міжнародних стандартах, розроблених ВООЗ.

ВООЗ систематично видає Інтернаціональну фармакопею для вдосконалення номенклатури лікарських засобів і вимог щодо їх якості.

3.5. Лікарська форма.

Лікарська форма — це наданий лікарському засобові чи лікарській рослинній сировині придатний до застосування стан для забезпечення належного лікувального ефекту.

Лікарські форми, залежно від їх консистенції, *поділяють* на *тверді* (**порошки, таблетки, драже, супозиторії** тощо), *рідкі* (**розчини, краплі, мікстури, настойки, рідкі екстракти, настої, відвари, емульсії** тощо) та *м'які* (**мазі, пасти, рідкі мазі, пластирі**). Лікарська форма має велике значення для лікувальної дії лікарського засобу, що залежить також не тільки від його фармакологічних властивостей, а й від здатності цієї лікарської речовини проникати до місця дії — до специфічного рецептора або до ураженого органа, тобто залежить від його біологічної доступності.

Надходження лікарської речовини у велике коло кровообігу після її прийому всередину відбувається послідовно:

- 1) вивільнення лікарської речовини з лікарської форми в рідке середовище;
- 2) проходження розчиненої лікарської речовини крізь біологічні мембрани, тобто її абсорбція (транспорт, всмоктування) у травному каналі і через печінку. Процес вивільнення розчиненої лікарської речовини з лікарської форми досить часто сповільнює її транспорт, особливо коли речовина застосовується у твердих формах. Вивільнення лікарської речовини з таблеток здійснюється шляхом їх розпаду і розчинення фармакологічно активної лікарської речовини. Тому добору оптимальної лікарської форми слід надавати особливої уваги.

3.5.1. Тверді лікарські форми (*Formae medicamentorum durae*).

3.5.1.1. Порошки (*Pulveres, -um*).

Порошок (*pulvis, -eris; powder, -i; poudre, -s; polvo, -s*) — це тверда лікарська форма для внутрішнього або зовнішнього застосування, що складається з однієї або кількох подрібнених речовин і має властивості сипучості. *Стерильний порошок* застосовують також для парентерального введення після попереднього розчинення у певному стерильному розчиннику.

Порошок має деякі переваги порівняно з іншими лікарськими формами. Його досить легко виготовляти, транспортувати і точно дозувати. Порошок відносно дешевий, здебільшого може зберігатись досить тривалий час. У вигляді порошку не слід виписувати речовини гігроскопічні, а також ті, які швидко руйнуються під впливом світла тощо.

Порошки прості (*pulveres simplices*) виготовляють з однієї речовини, **складні** (*pulveres compositi*) — з двох речовин і більше. *За ступенем подрібнення* розрізняють **крупний порошок** (*pulvis grossus*), **дрібний** (*pulvis subtilis*) і **найдрібніший** (*pulvis subtilissimus*).

Дрібний порошок, порошок звичайного ступеня подрібнення, призначають для за-

Іншомовні назви лікарських форм в однині наведено в такому порядку: латинська, англійська, французька, іспанська.

Найдрібніший порошок використовують для нанесення на рани, слизові оболонки. При місцевому використанні він не викликає механічного подразнення і має велику адсорбційну поверхню. Порошок, який використовують зовнішньо, називають **присипкою** (*aspersiones*).

Порошки приписують і видають або неподіленими, тобто **недозованими** (*pulveres indivisi*), або поділеними для окремих приймачь, тобто **дозованими** (*pulveres divisi*).

Неподілений порошок приписують масою 5—100 г, а хворий дозує його відповідно до вказівки лікаря. У вигляді неподіленого порошку виписують несинодіючі речовини, тобто ті, що не потребують точного дозування. Неподілений порошок частіше використовують для зовнішнього застосування — на шкіру, слизові оболонки, рідше його приймають усередину.

Виписуючи простий неподілений порошок, (*Anaesthesinum*) після *Recipe* зазначають назву лікарської

речовини (в родовому відмінку однини), її загальну кількість. Далі пишуть: Da. Signa. — D. S. (Видай. Познач) і зазначають спосіб вживання мовою, зрозумілою для хворого.

Приклади. Виписати 25 г анестезину для присипання рани.

Rp.: Anaesthesini subtilissimi 25,0

D. S. Для присипання рани

Виписати 50 г магнію оксиду (Magnesii oxydum). Призначити всередину по 1/2 чайної ложки тричі на день після їди.

Rp.: Magnesii oxydi 50,0

D. S. Приймати всередину по 1/2 чайної ложки тричі на день після їди

Виготовляючи поділені порошки, в кожну окрему упаковку (паперову, желатинову капсулу) вміщують точну дозу на одне приймання. Поділені порошки виписують майже виключно для застосування всередину в кількості 3; 6; 10; 12 штук або більше. Правильно виготовлена, ця форма вважається найкращою за точністю дозування і зручністю приймання.

Маса **дозованого порошку** має бути не менше 0,1 і не більше 1 г. Для рослинних порошків допускається найменша маса — 0,05 г. Виписуючи прості поділені порошки, після «Recipe» зазначають назву лікарської речовини (в родовому відмінку однини) і дозу на одне приймання. У вказівці фармацевтові (Subscriptio) обов'язково пишемо: Dentur tales doses N. — D. t. d. N. (Видай таких доз кількістю...), тобто вказують, яку кількість порошків потрібно видати хворому. Далі — сигнатура, тобто спосіб приймання лікарського препарату.

Приклад. Виписати 12 порошків панкреатину (Pancreatinum) по 0,5 г. Призначити по 1 порошку тричі на день до їди.

Rp.: Pancreatini 0,5

D. t. d. N. 12

S. Приймати по 1 порошку всередину тричі на день до їди

Виписуючи прості порошки, слово Pulvis пишуть у рецепті тоді, коли лікарська речовина є рослинного походження (наприклад, Pulvis foliorum Digitalis, pulvis radices Rhei). У такому разі після Recipe пишуть: Pulveris — Pulv. (Порошку), далі — назву лікарської речовини (у родовому відмінку однини) і дозу на одне приймання.

Зазначають, скільки потрібно видати порошків (D. t. d. N ...) і спосіб їх приймання.

Приклад. Виписати 20 порошків листя наперстянки (Folium Digitalis) по 0,05 г. Призначити по 1 порошку всередину тричі на день.

Rp.: Pulv. fol. Digitalis 0,05

D. t. d. N. 20

S. Приймати по 1 порошку всередину тричі на день

Складні поділені порошки виписують розгорнутим способом. Після назви кожної лікарської речовини (у родовому відмінку однини) вказують дозу на одне приймання. В Subscriptio зазначають лікарську форму, спосіб виготовлення (M. f. pulv.) і кількість порошків, яку потрібно видати хворому: D. t. d. N ... (Видати таких доз кількістю ...). Далі сигнатура — спосіб застосування.

Приклад. Виписати 12 порошків папаверину гідрохлориду (Papaverini hydrochloridum) по 0,02 г з анестезином (Anaesthesinum) по 0,3 г. Призначати по одному порошку тричі на день після їди.

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,02

Anaesthesini 0,3

M. f. pulv.

D. t. d. N. 12

S. Приймати всередину по 1 порошку тричі на день після їди

Виписуючи в поділених порошках сильнодіючу речовину, коли її маса становить менше 0,1 г, потрібно додати **формоутворювальну речовину** (Constituens) масою 0,3 — 0,5 г. Формоутворювальними речовинами для поділених порошків для приймання всередину можуть бути: **тростинний або буряковий цукор** (Saccharum), **молочний цукор** (Saccharum lactis), **глюкоза** (Glucosum, -i або Glucosa, -ae), **порошок кореня солодки** (Pulvis radices Glycyrrhi-zae). Цукор і глюкоза відіграють водночас роль виправляючої неприємний смак речовини (Corrigens).

Приклад. Виписати 50 порошків кислоти фолієвої (Acidum folicum) по 0,001 г. Призначати по 1 порошку всередину тричі на день.

Rp.: Ac. folici 0,001

Sacchari 0,3

M. f. pulv.

D. t. d. N. 50

S. Приймати всередину по 1 порошку тричі на день

Поділені порошки упаковують і видають з аптеки у звичайному папері. Якщо порошки містять леткі, пахучі чи гігроскопічні речовини, їх видають у **воскованому** (Charta cerata) або **парафінованому** (Charta paraffinata) папері.

Приклад. Виписати 20 порошків камфори (Camphora) по 0,25 г. Видати у воскованому папері. Призначати всередину по 1 порошку тричі на день.

Rp.: Camphorae 0,25

D. t. d. N. 20 in charta cerata

S. Приймати всередину по 1 порошку тричі на день

Складні порошки (pulveres compositi) виготовляють з двох або більше окремих речовин. Виписуючи складний неподілений порошок, після Recipe слід писати назви лікарських речовин із зазначенням маси кожної. В Subscriptio належить зазначити лікарську форму і спосіб її виготовлення словами Misce fiat pulvis — M. f. pulv. (Змішати, щоб зробити порошок). Далі, з нового рядка, пишуть сигнатуру — спосіб приймання.

Приклад. Виписати складний порошок натрію хлориду — 15 г і натрію гідрокарбонату — 20 г. Призначити по 1 чайній ложці на склянку теплої води для полоскання горла.

Rp.: Natrii chloridi 15,0

Natrii hydrogencarbonatis 20,0

M. f. pulv.

D. S. По чайній ложці на склянку теплої перевареної води для полоскання горла

Якщо до складного порошку входять дві чи більше речовин з однаковою масою, то її зазначають після назв усіх речовин, вказавши: ana aa (*порівну*).

Приклад. Виписати порошок магнію оксиду (Magnesii oxydum) і натрію гідрокарбонату (Natrii hydrogencarbonas) порівну, по 20 г. Призначити всередину по 1/2 чайної ложки тричі на день після їди.

Rp.: Magnesii oxydi

Natrii hydrogencarbonatis aa 20,0

M. f. pulv.

D. S. Приймати по 1/2 чайної ложки всередину тричі на день після їди

Виписуючи у вигляді неподіленого порошку речовини, які не можуть застосовуватись у *чистому вигляді* (Per se), а тільки в певній концентрації, потрібно додати *формуотворювальну речовину* (Remedium constituens). Для *неодозованого* (для зовнішнього застосування) порошку — присипки **формуотворювальними речовинами** можуть бути індиферентні речовини: **крохмаль пшеничний** (Amylum Triticum), **кукурудзяний** (Amylum Maydis), **картопляний** (Amylum Solani), **рисовий** (Amylum Oryzae), **тальк** (Talcum), **магнієва сіль силіцієвої (кремнієвої) кислоти, біла глина** (Bolis alba) — **каолін, лікоподій, або спори плауна** (Lycopodium).

3.5.1.2. Присипки (Aspersiones).

Найдрібніший порошок (aspersio, -onis; dusting powder, -s; poussiere, -s; epitema, -s) — це суміш лікарських та індиферентних (формуотворювальних) речовин (наприклад, **тальк, крохмаль**). Його застосовують місцево як присипки (дусети). Присипки мають антисептичну та протизапальну дію, підсушують шкіру.

Приклад. Виписати 50 г присипки, яка містить 2 % кислоти борної (Acidum boricum). Призначити для присипання уражених ділянок шкіри.

Загальна маса присипки 50 г, що становить 100 %. Вирахуємо 2 % цієї маси: $X = 50 \cdot 2/100 = 1,0$

Отже, маса борної кислоти становить 1 г, а решта, до (ad) 50 г — формуотворювальна речовина (Constituens).

Rp.: Ac. borici 1,0

Talci ad 50,0

M. f. pulv.

D. S. Присипати уражені ділянки шкіри

Складний неподілений порошок (присипку) з двох або більше компонентів можна виписати не тільки розгорнутим, а й скороченим способом. У такому разі, після Recipe пишуть: Aspersio або Aspers. (Присипки), назву лікарської речовини (у родовому відмінку однини), зазначають її концентрацію у відсотках і загальну кількість. Рецепт, зазначений вище, може мати такий вигляд:

Rp.: Aspers. Ac. borici 2 % 50,0

D. S. Присипати уражені ділянки шкіри

У педіатричній практиці неподілений порошок застосовують головним чином у вигляді присипки. Склад присипки визначається показаннями до її застосування. *Дитяча присипка* повинна бути у вигляді найдрібнішого порошку (Pulvis subtilissimus). Виписуючи дитячу присипку, лікар має ретельно дібрати концентрацію лікарської речовини, враховуючи високу чутливість і абсорбційну здатність дитячої шкіри.

Приклад. Для дитини 5 років виписати 50 г присипки, яка містить 1 % кислоти саліцилової (Acidum salicylicum). Призначити для нанесення на уражені ділянки шкіри.

Rp.: Ac. salicylici 0,5

Amyli Triticum ad 50,0

M. f. pulv.

D. S. Присипати уражені ділянки шкіри

3.5.1.3. Капсули (Capsulae, -arum).

Капсула (capsula, -ae; capsule, -s; capsule, -s; capsule, -s) — це оболонка для дозованих порошків, гранульованих, пастоподібних, напіврідких або рідких лікарських речовин для приймання всередину. Застосування капсул дає змогу уникнути відчуття неприємних властивостей (смак, запах) або подразнювальної дії речовин на слизові оболонки.

Капсули *виготовляють з желатину, води і гліцерину* (Capsulae gelatinosae). Желатинові капсули можуть бути твердими, з покришкою і м'якими, або еластичними, закритими. *Вміст* капсул від 0,1 до 1,5 г лікарської речовини.

Виписуючи лікарську речовину в капсулах, після Recipe пишуть її назву (у родовому відмінку однини), дозу на одне приймання. В Subscriptio зазначають: — D. t. d. N... in caps. (Дай таких доз кількістю ... в капсулах).

Приклади. Виписати 50 капсул прокарбазину (Procarbazinum) по 0,05 г. Призначити всередину по 2 капсули тричі на день.

Rp.: Procarbazini 0,05

D. t. d. N. 50 in caps.

S. Приймати всередину по 2 капсули тричі на день

Виписати 15 капсул рицинової олії (Oleum Ricini) по 1 г. Призначити всі капсули протягом 15 хв.

Rp.: Ol. Ricini 1,0

D. t. d. N. 15 in caps.

S. Прийняти всередину всі капсули протягом 15 хвилин

Не слід застосовувати лікарські речовини в капсулах для дітей, тяжкохворих і хворих у непритомному стані.

1.5.1.4. Кахети (Cacheta, -arum)

Кахета (cachetum, -i; cachet, -s; cachet, -s; sello, -s.), або **облатка**. Отримують шляхом спресовування суміші з пшеничної муки, крохмалю і води поміж нагрітими металевими пластинками. Використовують для порошків. Кахети мають масу (до 1 г порошку, легко проковтуються (після попереднього зволоження водою) і швидко розчиняються у шлунку.

Приклад.

Rp.: Cachetarum Natrii aminosalicylatis et Isoniasidi N. 50

D. S. Приймати всередину по 2 кахети 4 рази на добу

3.5.1.5. Таблетки (Tablettae, -arum).

Таблетка (tabletta, -ae; tablet, -s; comprime, -s; tableta, -s) — тверда дозована лікарська форма, що виготовляється шляхом пресування лікарських речовин або суміші лікарських і допоміжних (**цукор, молочний цукор, глюкоза** тощо) речовин. *Таблетки приймають* усередину (Tablettae ad usum internum), під язик (Tablettae sublinguals), зовнішньо (Tablettae ad usum externum), для підшкірної імплантації (Tablettae implantatae). Таблетки виготовляють промисловим способом. Вони можуть бути вкриті оболонкою, для чого використовують пшеничне борошно, крохмаль, цукор, порошок какао, барвники, харчові лаки.

У таблетках випускають різні за агрегатним станом речовини. Таблетки — зручна лікарська форма: мають приємний вигляд, зберігаються тривалий час, маскують неприємний смак багатьох лікарських засобів, портативні. Таблетки дають змогу досить точно дозувати лікарські речовини (помилка $\pm 5\%$). При застосуванні багатошарових таблеток досягають послідовної абсорбції (всмоктування) кількох лікарських речовин, а також подовження їх дії. Сучасна промислова технологія виготовлення таблеток гарантує високу якість і швидкість їх випуску. Проте таблетки мають і деякі *недоліки*: іноді відбуваються хімічні перетворення їх складових частин, змінюється колір, у разі тривалого зберігання вони можуть втрачати розчинність і проходити через систему травлення у незміненому вигляді. **Маса таблеток** — від 0,1 до 1 г. Виписуючи лікарську речовину в таблетках, потрібно зазначити назву лікарської речовини та її дозу на один прийом. У Subscriptio пишуть, скільки таблеток потрібно видати — Dentur tales doses N... in tabulettis, або D. t. d. N... in tab. Обов'язково слід зазначити виписувану форму — таблетки. У сигнатурі зазначають спосіб приймання. При оформленні рецепта на таблетки ніколи не зазначають формоутворювальні речовини, оскільки їх виготовляють виключно промисловим способом, і до аптеки вони надходять у вигляді готової лікарської форми. Магістральних таблеток немає.

Приклади. 1. Виписати 50 таблеток резерпіну (Reserpinum) по 0,00025 г. Призначити всередину по 1 таблетці двічі на день.

Rp.: Reserpini 0,00025

D. t. d. N. 50 in tab.

S. Приймати всередину по 1 таблетці двічі на день

2. Виписати 50 таблеток кислоти фолієвої (Acidum folicum) по 0,0008 г і кислоти аскорбінової (Acidum ascorbinicum) по 0,1 г. Призначити всередину по 1 таблетці тричі на день.

Rp.: Ac. folici 0,0008

Ac. ascorbinici 0,1

D. t. d. N. 50 in tab.

S. Приймати всередину по 1 таблетці 3 рази на день

При скороченій формі виписування після Rp. пишуть назву лікарської форми — Tabulettarum (у родовому відмінку множини), назву лікарської речовини, її дозу на один прийом і загальну кількість таблеток. Припис закінчують сигнатурою.

Приклад. Виписати 100 таблеток преднізолону (Prednizolonum) по 0,005 г. Призначити всередину по 2 таблетки 3 рази на день.

Rp.: Tabulettarum Prednizoloni a 0,005 N. 100

D. S. Приймати всередину по 2 таблетки 3 рази на день

Деякі таблетки, до складу яких входить кілька лікарських речовин, мають спеціальні (офіційні) назви, наприклад «Алохол», «Аспаркам», «Вікалін» та ін. Виписуючи рецепт на офіційні таблетки, після Rp. зазначають назву лікарської форми — Tabulettas (у знахідному відмінку множини), далі назву таблеток (у лапках), їх кількість, вказівку фармацевтові — Da. Signa. (Видай. Познач) і спосіб приймання.

Приклад. Виписати 50 таблеток «Алохол» (Allocholum). Призначити всередину по 1 таблетці тричі на день до їди.

Rp.: Tabulettas «Allocholum» N. 50

D. S. Приймати по 1 таблетці 3 рази на день до їди

Не слід призначати таблетки всередину малим дітям, хворим з розладами ковтання, тяжкохворим, психічно хворим і хворим у непритомному стані.

У *педіатричній практиці*, особливо дітям старшого віку, таблетки призначають досить часто. Не всі лікарські речовини в таблетках випускають у дозах для дітей. У таких випадках виписують таблетки, призначені для дорослих, а в сигнатурі зазначають, яку частину таблетки належить дати дитині відповідно до її віку і маси тіла. Дітям молодшого віку таблетку (або її частину) розтирають на порошок і дають з водою. Дітям молодшого віку лікарські речовини краще виписувати в порошках.

Виписуючи рецепт на таблетки дітям, в Inscriptio зазначають вік дитини і роблять позначення «Дитячий».

Приклад. Для однорічної дитини виписати 10 таблеток сульфадимезину (Sulfadimezinum) по 0,5 г. Призначити всередину по 1/2 таблетки через кожні 4 години.

Rp.: Sulfadimezini 0,5

D. t. d. N. 10 in tab.

S. Приймати всередину по 1/2 таблетки через кожні 4 години

3.5.1.6. Глосети (Glossetae, -arum)

Глосета (glosseta, -ae; glossete, -s; glossete, -s; glossett, -s), або **лінгвета** — невелика таблетка, призначена для сублінгвального (під язик) застосування. Вони легко розчиняються, а звільнена активна речовина швидко абсорбується (всмоктується) крізь слизову оболонку. Глосети виписують як звичайні таблетки.

Приклад.

Rp.: Glossetarum Nitroglycerins 0,0005 N. 10

D. S. Приймати по 1 глосеті під язик під час болю в ділянці серця

3.5.1.7. Пастилки (Trochisci, -arum)

Пастилка (trochisci, -orum; lorenge, -s; pastilla, -s; pastila, -s) — це тверда маса звичайно плоскої форми, яку отримують шляхом змішування лікарських речовин з **цукром** і **слизом** (пастилки — коржики), їх застосовують у стоматології для лікування хворих з патологією слизової оболонки рота. Пастилки повільно розчиняються у слині і діють на слизову оболонку протягом тривалого часу. Призначають також усередину при захворюваннях травного каналу.

Приклад.

Rp.: Trochiscorum Bronchici N. 10

D. S. По 1 настилці тримати в роті до повного розчинення

3.5.1.8. Карамелі (Carameles, -turn).

Карамель (caramel, -i; caramel, -s; cara-melo, -s) — тверда дозована лікарська форма, виготовлена у вигляді цукерок змішуванням лікарських речовин з цукром, патокою і з додаванням смакових ароматичних речовин, барвників. Карамелі призначені для лікування хворих із запальним процесом слизової оболонки порожнини рота та ясен. Їх затримують у роті до повного розчинення. Карамелі виписують, як таблетки.

Приклад.

Rp.: Caramelum Decaraini a 0.00015 N. 20

D. S. По 1 карамелі під язик 4 рази на день

3.5.1.9. Драже (Dragee, -ee).

Драже (dragee, -ee; sugar coated pill, -s; dragee, -s; gragea, -s) — тверда дозована лікарська форма для приймання всередину. Отримують промисловим способом шляхом нашаровування (дражування) лікарських і додаткових речовин на гранули.

Допоміжними речовинами є цукор, крохмаль, пшеничне борошно, тальк, порошок какао, харчові лаки, барвники тощо.

Для захисту лікарських речовин від впливу шлункового соку драже вкриті оболонкою, яка розчиняється лише в тонкій кишці. Драже мають приємний вигляд, зручні для приймання.

Маса одного драже від 0,1 до 1 г.

Виписуючи рецепт, після Rp. зазначають назву лікарської форми (Dragee), далі назву лікарської речовини (у родовому відмінку однини), дозу на одне приймання, загальну кількість драже та сигнатуру — спосіб вживання.

Приклад. Виписати 20 драже діазоліну (Diazolinum) по 0,1 г. Призначити всередину по 1 драже двічі на день

Rp.: Dragee Diazolini 0,1

D. t. d. N. 20

S. Приймати всередину по 1 драже 2 рази на день після їди

Цей рецепт можна виписати так:

Rp.: Dragee Diazolini a 0,1 N. 20

D. S. Приймати всередину по 1 драже 2 рази на день після їди

3.5.1.10. Мікродраже (Microdragee, ee).

Мікродраже (microdragee, -ee; micro-sugar-coated pill, -s; microdragee, -s; micro-gragea, -s) утворюються нанесенням лікарської речовини і цукрового сиропу (склеювальна речовина) на зернятка цукру або утворенням суспензії порошкоподібної лікарської речовини в розтопленій суміші покривних речовин (**віск, кислота стеаринова** тощо).

Мікродраже мають **діаметр** 30 — 50 мкм, можуть бути з оболонкою або без неї. Залежно від співвідношення лікарської та покривної речовини, отримують препарат з різною тривалістю вивільнення діючих речовин.

Додання *емульгаторів* (**лецитин, твін**) дає змогу значно змінити швидкість вивільнення лікарської речовини.

3.5.1.11. Спансули (Spansulae, -arum).

Спансули — це капсули для приймання всередину, які містять у собі мікродраже лікарських речовин з різною тривалістю дії. У спансулі може бути три, чотири і навіть більше п'яти типів мікродраже з різною тривалістю вивільнення і абсорбування (всмоктування) діючих речовин.

Спансула може вмістити від 50 до 400 мікродраже, а також суміші лікарських речовин і рідин.

Приклад.

Rp.: Spansularum (Spansulas) Feosfani N. 100

D. S. Приймати всередину по 1 спансулі 3 рази на день

3.5.1.12. Гранули (Granula, -arum).

Гранула (granula, -ae; granule, -s; granule, -s; granulo, -s) — тверда лікарська форма у вигляді однорідних частинок округлої, циліндричної або неправильної форми для застосування всередину.

До складу гранул входять лікарські й допоміжні речовини. Як *допоміжні* використовують **тростинний, буяковий або молочний цукор, натрію гідрогенкарбонат, кислоту виннокам'яну, крохмаль, декстрин, глюкозу, тальк, цукровий сироп, спирт, воду, харчові барвники** тощо.

При зберіганні гігроскопічних речовин у гранулах зростає їх стійкість, поліпшується смак, розчинність. **Розмір** гранул 0,2 — 3 мм. Вони повинні бути однорідно забарвлені. Гранули - це офіцинальна лікарська форма. Їх виготовляють промисловим способом.

Виписуючи рецепт, після Recipe зазначають назву лікарської форми (у родовому відмінку множини): гранул (Granu-larum), назву лікарської речовини (у родовому відмінку однини) і загальну масу. Далі: Da. Singa. (Видай. Познач.) і спосіб приймання.

Приклад. Виписати 100 г гранул уродану (Urodanum). Призначити всередину по 1 чайній ложці в 1/2 склянки води тричі на день.

Rp.: Granularum Urodani 100,0

D. S. Приймати всередину по 1 чайній ложці на 1/2 склянки води 3 рази на день

3.5.1.13. Супозиторії (Suppositoria, -um).

Супозиторій (suppositorium, -i; suppository, -ries; suppositoire, -s; suppositorio, -s), (**мильця**) — дозована лікарська форма, при кімнатній температурі твердий, при температурі тіла розплавляється або розчиняється. Призначають для введення в порожнини тіла. Розрізняють *три види супозиторіїв*: супозиторії прямокишкові (ректальні), піхвові (вагінальні) і палички.

Прямокишкові (ректальні) супозиторії (suppositoria rectalia) мають циліндричну або конусоподібну форму. **Маса** ректального супозиторія — від 1,1 до 4 г. Якщо лікар не зазначає цього параметру, то їх виготовляють масою близько 3 г.

Піхвові (вагінальні) супозиторії (suppositoria vaginalia) мають сферичну, яйцеподібну або плоску форму із заокругленим кінцем. Маса піхвового супозиторія 1,5— 6 г. Якщо лікар не зазначає маси, їх виготовляють масою близько 4 г.

Палички (bacilli) мають вигляд циліндрів із загостреним кінцем, від 2 до 5 мм завтовшки і до 10 см завдовжки. Палички використовують для введення у сечівник, норицеві ходи.

Супозиторії **складаються** з лікарської речовини та основи. Як *основу* використовують **масло какао** (oleum Cacao), **бутирол** (Butyrolum), **желатино-гліцеринову суміш** (massa gelatinosa), синтетичну масу — **поліетиленоксид** (polyaethylenoxydum) та ін.

Ректальні супозиторії мають широке застосування. З прямої кишки лікарські речовини абсорбуються у кров швидше, ніж при їх введенні через рот. При цьому на них не впливають ферменти системи травлення, неприємний смак та інші подібні властивості не мають суттєвого значення.

Супозиторії виписують розгорнутим способом. Після Rp. зазначають назву кожної речовини — основної, формоутворювальної (родовий відмінок однини) і дозу на один супозиторій. В Subscriptio зазначають: Misce fiat suppositorium rectale (vaginale) — m. fiat supp. rectale.

Слід також написати, скільки супозиторіїв потрібно видати хворому — D. t. d. N... . Далі сигнатура — спосіб вживання.

Приклад. Виписати 10 ректальних супозиторіїв по 0,015 г екстракту беладонни (Ext-ractum Belladonnae). Призначити по 1 супозиторію у пряму кишку тричі на день.

Rp.: Extr. Belladonnae 0,015

Olei Cacao 3,0

M. f. suppositorium rectale

D. t. d. N. 10

S. По 1 супозиторію у пряму кишку 3 рази на день (попередньо зняти обгортку)

Виписати 10 вагінальних супозиторіїв по 0,05 г трихомонациду (Trichomonaacidum). Призначити по 1 супозиторію в піхву двічі на день.

Rp.: Trichomonaacidi 0,05

Olei Cacao 4,0

M. f. suppositorium vaginale

D. t. d. N. 10

S. По 1 супозиторію в піхву 2 рази на день (попередньо зняти обгортку)

Більшість супозиторіїв виготовляють на підприємствах фармацевтичної промисловості. При випусканні

рецепта можна користуватись також скороченою формою. При цьому після Rp. зазначають назву лікарської форми — Suppositorium (знахідний відмінок однини). Далі, після прийменника з (cum) пишуть назву лікарської речовини (орудний відмінок однини) та її дозу на одне приймання. Зазначають, скільки супозиторіїв потрібно видати — D. t. d. N... Далі — сигнатура.

Приклад. Виписати 10 ректальних супозиторіїв по 0,2 г іхтіолу (Ichthyolum). Призначити по 1 супозиторію у пряму кишку.

Rp.: Suppositorium cum Ichthyolo 0,2

D. t. d. N. 10

S. По 1 супозиторію у пряму кишку (попередньо зняти обгортку)

Цей рецепт можна написати інакше. Після Rp. назву лікарської форми пишуть у родовому відмінку множини (Suppositorium), прийменник (cum), назву лікарської речовини (орудний відмінок однини), дозу на одне приймання і кількість. Після того пишуть D. S. і спосіб застосування.

Rp.: Suppositorium cum Ichthyolo 0,2 N. 10

D. S. По 1 супозиторію у пряму кишку (попередньо зняти обгортку)

Деякі офіційні супозиторії мають спеціальні назви. Їх виписують без зазначення окремих речовин і їх доз. Після Rp. пишуть назву лікарської форми в родовому відмінку множини (Suppositorium), далі назву супозиторію в називному відмінку в лапках і зазначають кількість. Після того пишуть D. S. і спосіб застосування.

Приклад. Виписати 10 супозиторіїв «Анузолу».

Rp.: Suppositorium «Anusolum» N. 10

D. S. По 1 супозиторію у пряму кишку (попередньо зняти обгортку)

3.5.2. М'які лікарські форми (Formae medicamentorum molles).

3.5.2.1. Мазі (Unguenta, -urn).

Мазь (unguentum, -i; ointment, -s; pom-made, -s; pomada, -s) — м'яка недозована лікарська форма в'язкої консистенції для зовнішнього застосування. Це одна з найдавніших лікарських форм; призначена для місцевого або резорбтивного ефекту.

Мазь є нестійкою лікарською формою. Вона **складається** з основи (Constituens) і рівномірно розподіленої в ній лікарської речовини. Як *основу* для мазей використовують: **вазелін** (Vaselinum), **ланолін** (Lanolinum), який може бути **водним** (Lanolinum hydricum) і **безводним** (Lanolinum anhydricum), або **свинячий очищений смалець** (Adeps suillus depuratus seu Axungia porcina depurata). Крім того, як *формуотворювальні речовини* використовують вуглеводи, жири, емульсійні, безводні, силіконові, поліетиленгліколеві та інші синтетичні основи.

Якщо лікар не зазначає назву основи, то мазь виготовляють на вазеліні. Мазі, виготовлені на свинячому смальці, мають обмежений термін зберігання — не більше 2 тижнів (свинячий смалець окиснюється — гіркне). Для очних мазей як основу використовують суміш із 10 частин безводного ланоліну і 90 частин вазеліну для очних мазей. Ці суміші сплавляють, фільтрують і в розтопленому стані стерилізують.

Мазь виписують загальною **масою** 20 — 100 г, а **очні мазі** — від 5 до 10 г. Найраціональнішою формою випуску мазі є **тюбики**, які забезпечують зберігання максимальної їх стерильності.

Розрізняють **просту** і **складну мазь**. Проста мазь складається з двох речовин: лікарської і формуотворювальної. Мазь, яка містить більше двох речовин, називається складною.

Рецепт на мазь можна оформити двома способами — скороченим і розгорнутим. Скороченим способом виписують прості мазі, виготовлені на вазеліні. Після Rp. пишуть назву лікарської форми в родовому відмінку однини (Unguenti), назву лікарської речовини (родовий відмінок однини), її концентрацію (у відсотках або співвідношенні мас) і загальну масу.

Приклад. Виписати 30 г 2,5 % мазі гідрокортизону (Hydrocortisonum).

Rp.: Ung. Hydrocortisoni 2,5 % 30,0

D. S. Змазувати уражені ділянки шкіри

Розгорнутий спосіб виписування: після Rp. зазначають назву (родовий відмінок однини) і масу лікарської речовини й наповнювача в грамах, після чого пишуть: «Misce, fiat unguentum (M. f. ung.)» і сигнатуру — спосіб вживання.

Приклад. Виписати 50 г мазі з 5 % метилурацилу (Methyluracilum) та 0,2 % фурациліну (Furacilinum).

Rp.: Methyluracili 2,5

Furacilini 0,1

Vasellini ad 50,0

M. f. ung.

D. S. Змазувати уражені ділянки шкіри

Існують офіційні мазі, склад яких зазначено у Фармакопеї. До них належать: **цинкова мазь** (unguentum Zinci), **нафталанова мазь** (unguentum Naphthalani) та ін.

Виписуючи рецепт на офіційну мазь, після Rp. зазначають лікарську форму (Unguenti), назву лікарської речовини (родовий відмінок однини) і загальну масу. Далі пишуть сигнатуру — спосіб вживання.

Приклад. Виписати 30 г цинкової мазі.

Rp.: Ung. Zinci 30,0

D. S. Змазувати уражені ділянки шкіри

Деякі офіційні мазі (**спермацетова** — unguentum Cetacei, **нафталанова** — unguentum Naphthalani,

гліцерина — unguentum Glycerini) використовують як формоутворювальні (Constituens) для інших мазей.

Приклад. Виписати 20 г 10 % мазі дерматолу (Dermatolum) на основі нафталанової мазі (ung. Naphthalani).

Rp.: Dermatoli 2,0

Ung. Naphthalani ad 20,0

M. f. ung.

D. S. Змазувати уражені ділянки шкіри

Призначаючи мазь малим дітям, слід пам'ятати про досить високу абсорбційну здатність дитячої шкіри, що значно збільшує можливість резорбтивної дії лікарських речовин.

3.5.2.1.1. Очні мазі (oculenta, -orum).

Очну мазь (oculentum, 4; eye ointment, -s; pommade, -s; ophtalmique, -s; pomada, -s; oftalmica, -s) найчастіше виписують скороченим способом.

Приклад. Виписати 5 г 1 % очної мазі атропіну сульфату (Atropini sulfas).

Rp.: Uuig. Atropini sulfatis 1 % 5,0

D. S. Очна мазь. Закладати під повіку правого ока на ніч

3.5.2.2. Паста (Pastae, -arum).

Паста (paste, -ae; paste, -s; paste, -s; pasta, -s) — це різновид мазі тістоподібної консистенції з вмістом 25 — 65 % порошкоподібних речовин.

Паста довше, ніж мазь, утримується на місці прикладання.

Завдяки більшому вмістові порошкоподібних речовин паста має значні адсорбуючі і підсушувальні властивості.

Жирові основи для паст такі самі, як для мазей: Vaselinum, Lanolinum, Adeps suillus depuratus, unguentum Naphthalani, unguentum Glycerini, unguentum Cetacei.

Якщо порошкоподібних речовин у складі паст менше 25 %, потрібно додавати *індиферентні наповнювачі*. Ними можуть бути: **тальк** (Talcum), **біла глина** (Bulus alba), **пшеничний крохмаль** (Amylum Triticum), **рисовий крохмаль** (Amylum Oryzae), **лікоподій, або спори плауна** (Lycopodium).

Пасту виписують у розгорнутому вигляді, зазначаючи назви всіх речовин та їх кількість, після чого вказують: Misce, fiat pasta (M. f. pasta).

Приклад. Виписати 50 г пасту, яка містить 5 % анестезину (Anaesthesinum).

Rp.: Anaesthesini 2,5

Talci 10,0

Vasellini ad 50,0

M. f. pasta

D. S. Прикладати до уражених ділянок шкіри

Виписуючи пасту скороченим способом, після Rp. зазначають лікарську форму (Pastae), назву лікарської речовини, її вміст у відсотках і загальну масу пасту. Далі пишуть: D. S. і спосіб застосування. Написаний вище рецепт можна виписати скороченим способом:

Rp.: Pastae Anaesthesini 5 % 50,0

D. S. Прикладати до уражених ділянок шкіри

Для введення у порожнину зуба застосовують стоматологічну пасту. **Стоматологічна паста** повинна бути густішої консистенції (порошкоподібних речовин не менше 75 %), щоб нею можна було щільно заповнювати вузькі зубні канали. Як основу в стоматологічних пастах використовують гліцерин (Glycerinum). Його додають краплями, кількість яких у рецепті зазначають словами: quantum satis (q. s.) — скільки потрібно.

Приклад. Виписати стоматологічну пасту з трикрезолем (Tricresolum) та формаліном (Formalinum).

Rp.: Tricresoli 4,0

Formalini 1,0

Boli albae 8,0

Glycerini q. s. Ut. f. pasta

D. S. Закладати в порожнину зуба

3.5.2.3. Лініменти (Linimenta, -orum).

Лінімент, або **рідка мазь** (linimentum, -i; liniment, -s; liniment, -s; linimento, -s) — м'яка лікарська недозована форма для зовнішнього застосування. Це драглиста маса або густа рідина, що розріджується при температурі тіла. *Лініменти можуть мати вигляд:*

1) прозорих сумішей взаєморозчинних речовин (наприклад, **жирних олій з ефірними оліями, хлороформом, метилсаліцилатом**);

2) драглистих сумішей (розчин **мила у спирті** з додаванням лікарських речовин);

3) емульсій;

4) суспензій.

Основою для лініментів можуть бути *рідкі олії*: **вазелінова** (oleum Vasellini), **ляляна** (oleum Lini), **соняшникова** (oleum Helianthi), **рицинова** (oleum Ricini) та ін.

Лініменти використовують при опіках шкіри, у випадках обморожень, тріщин, а також як косметичні засоби. *Недоліками* лініментів є їх низька стійкість; вони погано зберігаються, тому їх виготовляють на короткий термін.

Лінімент у вигляді емульсії або суспензії перед вживанням потрібно збовтувати.

Лінімент як недозовану лікарську форму виписують розгорнутим способом, зазначаючи назви лікарських

речовин (родовий відмінок однини), їх масу. Після цього пишуть: *Misce, fiat linimentum* — *M. f. lin.* і сигнатуру — спосіб вживання.

Приклади.1. Виписати 100 г рідкої мазі з вмістом ксероформу (*Xeroformium*) і дьогтю (*Pix liquida, Picis liquidae*) по 3 г на рициновій олії.

Rp.: *Xeroformii*

Picis liquidae aa 3,0

Olei Ricini ad 100,0

M. f. lin.

D. S. Змазувати уражені ділянки шкіри

2. Виписати 20 г рідкої мазі, що містить розчин аміаку (*Sol. Ammonii caustici*) і соняшникову олію (*oleum Helianthi*) у співвідношенні 1 : 3.

Rp.: *Sol. Ammonii caustici 5 ml*

Ol. Helianthi 15 ml

M. f. lin.

D. S. Розтирати в ділянці уражених суглобів

3.5.2.4. Пластирі (*Emplastra, -orum*).

Пластир (*emplastrum, -i; plaster, -s; emplastre, -s; emplastro, -s*) — лікарська форма у вигляді пластичної маси, що здатна розм'якшуватися при температурі тіла і щільно прилипати до шкіри. Цю масу можна наносити, наприклад, на тканину. Пластирі призначені для зовнішнього застосування. *Розрізняють* пластирі **тверді** при кімнатній температурі, які розм'якшуються при температурі тіла, та **рідкі**, або **шкірні клеї** — рідини, що здатні утворювати на шкірі еластичну плівку.

На відміну від інших м'яких лікарських форм, пластир досить щільно прилипає до шкіри, швидше мацрує її. Він зберігає тепло і сприяють глибшому проникненню і дії лікарських речовин. Щоб пластир прилипав, як основи використовують жири, віск, парафін та ін. Пластирі використовують для захисту ушкодженої шкіри від зовнішнього впливу, для фіксації пов'язок, стягання країв рани, для місцевої дії лікарських речовин на шкіру та ін.

Більшість пластирів виготовляє фармацевтична промисловість.

Пластир виписують скороченим способом.

Приклад. Виписати 50 г простого свинцевого пластиру для застосування на ураженій ділянці шкіри.

Rp.: *Plumbi simplicis 50,0*

D. S. Підігріти, нанести на тканину і прикласти до ураженої ділянки шкіри „ми

3.5.2.5. Аплікації (*Applicationes, -num*).

Аплікація (*applicatio, -onis; application, -s; applicatio, -s; applicacion, -s*) — це офіційна лікарська форма мазеподібної (або рідкої) консистенції. Призначена для нанесення на шкіру для лікування при ушкодженнях або для знищення паразитів.

Приклад.

Rp.: *Applicationis Dicosphani 100,0*

D. S. Втирати у шкіру голови по 1 столовій ложці. Протягом двох діб голову не мити

3.5.2.6. Припарки (*Cataplasmata*).

Припарка (*cataplasmatum, -is; poultivhe, -s; cataplasme, -s; cataplasma, -s*) — це напівтверда форма для нанесення на шкіру. Викликає поверхневу гіперемію, поліпшує кровообіг у ділянках застосування. Припарки застосовують для захисту шкіри від подразнення. Тривале їх використання може спричинити втрату еластичності шкіри.

Приклад.

Rp.: *Cataplasma Kaolini 100,0*

D. S. Нанести на уражену ділянку шкіри

3.5.3. Рідкі лікарські форми (*Formae medicamentorum fluidae*)

Розчина (*solutio, -onis; solution, -s; solution, -s; solution, -s*) — універсальна рідка лікарська форма, що призначена для зовнішнього, внутрішнього або парентерального (ін'єкційного) застосування. Їх отримують розчиненням однієї чи кількох лікарських речовин у воді, спирті, ефірі, олії тощо. Розчини є гомогенною системою з молекулярним або йонним ступенем дисперсності розчиненої речовини (розмір частинок < 1 мкм).

Безсумнівною їх перевагою порівняно з іншими лікарськими формами є те, що дія лікарських речовин, введених в організм у рідкому стані, настає швидше, а фармакологічний ефект препарату є найбільш повним.

Розчин *складається* з основної, діючої, речовини (*basis*) і формоутворювальної — розчинника (*constituens*). Простий розчин містить одну розчинену лікарську речовину, складний — кілька.

Залежно від розчинника розчини можуть бути **водні, спиртові, ефірні, олійні**. Як розчинники найчастіше використовують **дистильовану воду** (*aqua distillata*), **спирт етиловий** (*spiritus aethylicus*), а також **рідкі олії**, наприклад **мигдалеву** (*oleum Amygdalarum*), **персикову** (*oleum Persicorum*), **соняшкову** (*oleum Helianthi*), **вазелинову** (*oleum Vaselini*) та ін. Інколи як розчинник використовують **ефір медичний** (*Aether medicinalis*), **гліцерин** (*Glycerinum*).

3.5.3.1. Розчини для зовнішнього застосування (*Solutiones ad usum externum*).

Розчини для зовнішнього застосування *використовують*: для промивання, полоскання, обмивання, спринцювання, змазування, для тампонів, компресів, пульверизації, інгаляції, клізм, примочок, а також у вигляді очних, вушних або носових крапель.

Особливістю рідких лікарських форм для зовнішнього застосування є широке використання для їх виготовлення крім **води** таких розчинників, як **спирт етиловий, гліцерин, жирні олії**.

Випишуючи розчини для зовнішнього застосування, слід знати потрібну концентрацію діючої речовини і загальну кількість розчину. *Розчин для зовнішнього застосування* випишують у кількості 10 — 20 мл, для лікувальних клізм — 50 — 100 мл, для примочок, полоскань, спринцювань — 50 — 500 мл, для промивання шлунка і дезінфекції — 3 — 5 л.

Розчини можна виписувати двома способами — розгорнутим або скороченим. Випишуючи розгорнутим способом, зазначають назви всіх інгредієнтів і їх масу. Спочатку пишуть назви лікарських речовин, а потім — розчинника (родовий відмінок однини). Масу порошку — у грамах, об'єм рідини — в мілілітрах. Далі пишуть: *Misce. Da. Signa.* — *M. D. S.* і зазначають спосіб застосування.

Приклад. Виписати 500 мл 2 % розчину хлораміну (*Chloraminum*).

Rp.: Chloramini 10,0

Aq. distillatae ad 500 ml

M. D. S. Для дезінфекції рук

Частка «ad» означає «до», її пишуть у розгорнутій формі припису. Вона означає, що розчинник слід додати до розчинюваної речовини в кількості, потрібній для отримання загального об'єму випишуваного розчину.

Випишуючи розчин скороченим способом, після *Rp.* зазначають назву лікарської форми — *Solutionis* (родовий відмінок однини), лікарської речовини, її концентрацію і об'єм усього розчину. Концентрацію позначають у відсотках, у вигляді співвідношень об'ємів або маси.

Той самий рецепт, виписаний скороченими способами, матиме такий вигляд:

Rp.: Sol. Chloramini 2 % 500 ml

D. S. Для дезінфекції рук

або:

Rp.: Sol. Chloramini (1 : 50) 500 ml

D. S. Для дезінфекції рук

або:

Rp.: Sol. Chloramini (ex) 10,0-500 ml

D. S. Для дезінфекції рук

Випишуючи розчин скороченим способом, воду як розчинник у рецепті не зазначають. Якщо розчинниками мають бути спирт або олія, то після назви лікарської форми (*Solutionis*) та лікарської речовини вказують, у чому потрібно її розчинити, тобто яким буде розчин — **спиртовим** (*Sol. spirituosae*), **олійним** (*Sol. oleosa*) або іншим. Далі зазначають концентрацію і об'єм розчину.

Приклади. Виписати 100 мл 1 % спиртового розчину кислоти саліцилової (*Acidum salicylicum*).

Rp.: Sol. Acidi salicylici spirituosae 1 % 100 ml

D. S. Для протирання уражених ділянок шкіри

Виписати 100 мл 1 % олійного розчину ментолу (*Mentholum*) — краплі для носа.

Rp.: Sol. Mentholi oleosae 1 % 10 ml

D. S. Краплі для носа. По дві краплі в кожен ніздрю 2 рази на день

Розчини для зовнішнього застосування широко використовують у *педіатричній практиці*.

Дитяча шкіра дуже ніжна, тому концентрації розчинів, не шкідливі для дорослих, можуть викликати у дитини подразнення або опіки. Нанесені на шкіру у вигляді примочок, компресів, обмивань лікарські речовини здатні виявляти шкідливу резорбтивну або навіть токсичну дію.

Полоскання призначені для старших дітей, не можна призначати дітям молодшого віку.

Випишуючи лікарські засоби у *вигляді клізм*, потрібно враховувати чутливість і підвищену абсорбційну здатність слизової оболонки прямої кишки дитини. Об'єм рідин, які вводять ректально, повинен відповідати віковій дитини (але не перевищувати 50 мл).

3.5.3.1.1. Очні краплі (*Oculoguttae, -arum*).

Очні краплі (*eye-drop; goutte, -s; ophtal-mique, -s; gota, -s; oftalmica, -s*) — це розчини лікарських речовин, призначені для введення в кон'юнктивальні щілини очей. Зазвичай у формі очних крапель використовують справжні розчини, рідко — колоїдні (наприклад, колоїдний розчин препарату срібла — **коларгол**). Ці розчини повинні бути ізотонічними відносно слезової рідини.

Існують деякі особливості випишування і виготовлення очних крапель. Їх готують в асептичних умовах. Розчинником для очних крапель найчастіше є **вода для ін'єкцій** (*Aqua pro injectionibus*), рідше — **олії** (*Oleum Persicorum, oleum Amygdalarum*).

Вода для ін'єкцій — це безбарвна прозора рідина без запаху і смаку, двічі дистильована, позбавлена йонів солей, стерильна й апірогенна. Для ін'єкцій використовують свіжовиготовлену воду.

Очні краплі випишують розгорнутим або скороченим способом.

Приклад. Виписати очні краплі — 10 мл 1 % розчину атропіну сульфату (*Atropini sulfas*).

Розгорнутий спосіб:

Rp.: Atropini sulfatis 0,1

Aq. pro injectionibus ad 10 ml

M. D. S. Очні краплі. По 2 краплі у праве око 3 рази на день

Скорочений спосіб:

Rp.: Sol. Atropini sulfatis 1 % 10 ml

D. S. Очні краплі. По 2 краплі у праве око 3 рази на день
Очні краплі зберігають не більше 2 діб. Особливої уваги потребує виписування очних крапель для дитини.

3.5.3.1.2. Примочки для очей (Collyria, -orum).

Примочка для очей (collirium, -ii; eye-wash, -s; collyre, -s; colirio, -s) — це офіцинальний розчин лікарських речовин, призначений для примочок і промивання очей. Їх готують в асептичних умовах і ретельно фільтрують. Як примочки для очей застосовують виключно водні розчини лікарських речовин, ізотонічні щодо слезової рідини, для чого використовують натрію хлорид, натрію нітрат, натрію сульфат та ін.

Приклад.

Rp.: Collyrii Acidi borici 100 ml

D. S. Перед застосуванням розвести у 2 рази у теплій воді (примочка для очей).

3.5.3.1.3. Краплі для носа (Nasistillae, -arum).

Краплі для носа (nasal drop, -s; goutte, -s; nasale, -s; gota, -s; nasale, -s) — це рідка форма призначена для закапування в ніс. У формі крапель для носа найчастіше використовують водні та олійні розчини деяких лікарських засобів (**ефедрину, антибіотиків** тощо), суспензії, емульсії та їх суміші.

Приклад.

Rp.: Naristillarum Ephedrini hydrochloridi 10 ml

D. S. По 1—2 краплі в обидві ніздрі 2 рази на день

3.5.3.1.4. Вушні краплі (Auristillae, -arum)

Вушні краплі (auristillae, -arum; eardrop, -s; goutte, -s auriculaire, -s); gota, -s; otica, -s) можна розглядати як окремий різновид крапель. Вони призначені для введення (інстиляції) у зовнішній слуховий прохід, є готовою лікарською формою. Їх виписують як офіцинальні розчини, найчастіше — скороченим способом.

Приклад.

Rp.: Auristillarum laevomysetini 10 ml

D. S. По 2 краплі в обидва вуха 3 рази на день

3.5.3.1.5. Полоскання для рота (Collutoria, -orum)

Полоскання для рота (collutorium, -ii; collutory, -ries; collutoire, -s; colutorio, -s) — це офіцинальні рідини для промивання рота, до складу яких входять антисептичні або в'язучі засоби, різні ароматичні речовини та харчові барвники. Ця лікарська форма призначена для фармакотерапії захворювань слизової оболонки рота і ясен, а також для дезінфекції рота. Їх не належить ковтати.

Приклад.

Rp.: Collutorii Glycerini et Thymoli compositi 100 ml

D. S. Перед промиванням рота розвести у 3 рази теплою водою

3.5.3.1.6. Полоскання для рота (Gargarismata, -tis).

Полоскання для горла (gargarismatum, -is; gargle, -s; gargarisme, -s; gargara, -s). До складу рідин, призначених для полоскання горла, входять антисептичні і в'язучі засоби, а з коригуючих компонентів — смакові і ароматичні речовини.

Приклад.

Rp.: Gargarismatis Oxychinolini 60 ml

D. S. Для полоскання горла 20 — 30 крапель препарату розчинити в одній склянці теплої води

3.5.3.1.7. Зрошення (Nebulae, -arum).

Зрошення (nebula, -ae; spray, -s; arrosage, -s; regar, -s) — офіцинальна лікарська форма у вигляді водного або олійного розчину. Зрошення призначені для розпилювання (інгалятором) на поверхні слизової оболонки носа або горла.

Приклад.

Rp.: Nebulae Isoprenalini 20 ml

D. S. Для зрошування горла

3.5.3.1.8. Обмивання (Irrigationes, -um).

Обмивання (irrigatio, -onis; irrigation, -s; lavement, -s; irrigacion, -s) — це готова рідка лікарська форма. До складу обмивань звичайно входять антисептичні, в'язучі, пом'якшувальні та інші речовини, призначені для обмивання поверхні шкіри й ран.

Приклад.

Rp.: Irrigationis Zinci sulfatis 100 ml

D. S. Одну чайну ложку препарату розвести в 500 мл теплої води. Обмивати уражені ділянки шкіри

3.5.3.1.9. Лосьйони (Lotiones, -um).

Лосьйон (lotio, -onis; lotion, -s; locion, -s) — це рідка лікарська форма для нанесення на шкіру і слизові оболонки. Це тонка завись лікарських речовин у воді. Як лосьйони використовують також емульсії і розчини. Іноді до них додають спирт або спиртові розчини біологічно активних речовин. Звичайно до складу лосьйонів входять антисептичні, охолоджувальні та ароматичні речовини. Лосьйони застосовують у дерматологічній практиці і в косметичі. Перед застосуванням їх належить збовтувати.

Приклад.

Rp.: Lotionis Zinii spirituosae 100 ml

D. S. Для нанесення на ушкоджену ділянку шкіри (перед застосуванням збовтати)

3.5.3.1.10. Спирти (Spiritus, -us).

Спирт (spiritus, -us; spirit, -s; esprit, -s; alcohol, -s) — це розчин летких олій або інших летких речовин

(наприклад, камфори) у спирті (прості спирти) або рідини, отримані шляхом дистиляції різних рослинних продуктів (складні спирти).

Приклад.

Rp.: Spiritus Camphorati 50 ml

D. S. Для протирання уражених ділянок шкіри

3.5.3.1.11. Гліцерини (Glycerina, -ni).

Гліцерин (glycerinum, -i; glycerina, -ni) — офіційний розчин різних, головним чином антисептичних і в'язучих лікарських засобів у гліцерині. Розчини олій у гліцерині добре зберігаються і не псуються протягом тривалого часу.

Приклад.

Rp.: Glycerini boraxati 20 ml

D. S. Для змазування ясен

3.5.3.1.12. Колодії (Collodion, -orum).

Колодій (collodium, -ii; collodion, -s; collodion, -s; collodion, -s) — це офіційна лікарська форма — розчини нітроцелюлози (піроксиліну) у суміші спирту з ефіром (1 : 7), до якого додають різні лікарські речовини. При нанесенні на шкіру утворює тонку плівку.

Приклад.

Rp.: Collodii salicylates 20 ml

D. S. Для змазування мозолів

3.5.3.1.13. Креми (Cremores, -rum).

Крем (crem, -oris; cream, -s; creme, -s; crema, -s) — це напіврідкий препарат, менш в'язкий, ніж мазь. До їх складу входять деякі лікарські речовини (наприклад, **етилнікотинат**, **метилсаліцилат**), олії, жири тощо. Креми застосовують переважно місцево, для догляду за шкірою (як косметичні засоби) або для усунення подразнення шкіри. Деякі креми приймають усередину, наприклад крем **алюмінію гідроксиду** (водна завись колоїдного алюмінію гідроксиду), який застосовують для лікування хворих з пептичною виразкою шлунка. *Приклад.*

Rp.: Cremoris Transvasini 30,0

D. S. Для втирання у шкіру

3.5.3.2. Розчини для застосування всередину (Solutiones ad usum internum)

3.5.3.2.1. Мікстури (Mixture, -arum)

Мікстура (mixture, -ae; mixture, -s; mixture, -s; mixture, -s) — рідка лікарська форма, суміш лікарських засобів, розчинених або суспендованих у рідині. Її виготовляють на дистильованій воді. Мікстури, призначені для застосування всередину, дозують градуйованими склянками або ложками. Столова ложка містить 15 мл, десертна — 10 мл, чайна — 5 мл водного розчину. Дітям до 3 років мікстури призначають чайними, від 4 до 10 років — десертними, а від 11 років — столовими ложками. Мікстури виписують на 10 — 12 приймань, тобто на 3 — 4 дні.

Мікстури широко використовують для приймання всередину. Їх перевага перед твердими лікарськими формами полягає в тому, що розчинні або суспендовані в рідині речовини легше абсорбуються (всмоктуються), швидше діють і менше подразнюють тканини. Разом з тим мікстурам властиві деякі *недоліки*: менша точність дозування, недостатня портативність, а також те, що розчинені речовини швидше втрачають свою активність.

Для виписування мікстури, призначеної для вживання всередину, потрібно знати одноразову дозу лікарської речовини, об'єм розчинника, в якому її потрібно розчинити, і загальну кількість приймань.

Після Rp. пишуть назви лікарських речовин і розчинників (родовий відмінок однини) і масу кожної речовини, розрахованої на 12 приймань. Далі зазначають: *Misce. Da. Signa* — M. D. S. і спосіб застосування.

Приклад. Виписати мікстуру кофеїну-бензоату натрію (*Coffeinum-natrii benzoas*) у дозі 0,1 г та натрію броміду (*Natrii bromidum*) у дозі 0,5 г. Призначити всередину по 1 столовій ложці тричі на день.

Розрахунок. Оскільки мікстуру виписують на 12 приймань, то компоненти слід взяти в кількості: кофеїн-бензоат натрій 0,1 г • 12 = 1,2 г, а натрію бромід — 0,5 г • 12 = 6 г.

Розчинником для мікстури є дистильована вода. Якщо мікстуру призначити по одній столовій ложці, то на одне приймання потрібно 15 мл води. Оскільки мікстуру виписують на 12 приймань, то загальна маса розчинника становитиме: 15 мл • 12 = 180 мл. Отже, припис матиме такий вигляд:

Rp.: Coffeini-natrii benzoatis 1,2

Natrii bromidi 6,0

Aq. distillatae ad 180 ml

M. D. S. Приймати всередину по 1 столою ложці 3 рази на день

Мікстури широко застосовують у педіатричній практиці, що зумовлено зручністю індивідуального дозування лікарських речовин, простотою та легкістю приймання, швидкістю виникнення резорбтивного ефекту. Разом з тим менше виявляється подразнювальна дія лікарських речовин на слизову оболонку травного каналу.

Приклад. Для дитини 3 років виписати у мікстурі калію бромід (*Kalii bromidum*) у дозі 0,1 г. Призначити всередину по 1 десертній ложці тричі на день.

Розрахунок. Калію бромід на 12 приймань — 0,1 г • 12 = 1,2 г. На одне приймання мікстури по одній десертній ложці потрібно взяти 10 мл, а на 12 приймань (10 мл • 12) — 120 мл води.

Rp.: Kalii bromidi 1,2

Aq. distillatae ad 120 ml

М. D. S. Приймати всередину по одній десертній ложці 3 рази на день після їди

3.5.3.2.2. Краплі (Guttae, -arum).

Краплі (drop, -s; goutte, -s; gotam, -s) — це рідка лікарська форма для приймання всередину або для зовнішнього застосування. У краплях для приймання всередину призначають розчини, настойки, рідкі екстракти. Розчинником для крапель найчастіше є **дистильована вода**, рідше — **спирт етиловий** (Spiritus aethylicus). В окремих випадках використовують ефір медичний або рідкі олії.

Краплі — портативна зручна лікарська форма, тому у вигляді крапель виписують лікарські засоби на тривалий час. Проте дозування краплями недостатньо точне.

У формі крапель не слід виписувати нерозчинні і погано розчинні лікарські речовини, які можуть утворювати осад.

Виписуючи краплі, слід мати на увазі їх неоднакову кількість в однаковому об'ємі різних рідин. При температурі + 20 °C 1 г (1 мл) **дистильованої води** містить 20 крапель, **спиртового розчину** — 55 — 60 крапель, **спиртової настойки** — 45 — 60 крапель, **олії** — 30 крапель.

Для дозування краплями лікарський засіб виписують у кількості 5 — 50 мл. Найчастіше дозу лікарської речовини на одне приймання призначають у 10— 20 краплях розчину. Краплі виписують звичайно на 30 приймань.

Краплі для приймання всередину виписують переважно розгорнутим способом. Після Rp. вказують назви лікарської речовини і розчинника (родовий відмінок однини) та їх масу. Далі зазначають: Misce. Da. Signa. — М. D. S. і спосіб приймання.

Приклад. Виписати папаверину гідрохлорид (Papaverini hydrochloridum) у разовій дозі 0,02 г в краплях для приймання всередину.

Розрахунок: Краплі виписують на 30 приймань. Папаверину гідрохлориду потрібно взяти: $0,02 \text{ г} \cdot 30 = 0,6 \text{ г}$.

Дозу папаверину гідрохлориду на 1 приймання призначають у 10 краплях розчинника (води). Отже води належить взяти: $10 \text{ крапель} \cdot 30 = 300 \text{ крапель}$. Один мілілітр води містить 20 крапель, отже 300 крапель — це $(300 : 20) 15 \text{ мл}$ води. Це означає, що для виготовлення виписаного розчину потрібно взяти 15 мл води.

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,6

Aq. distill, ad 15 ml

М. D. S. Приймати всередину по 10 крапель 3 рази на день

3.5.3.2.3. Настойки (Tincturae, -rarum).

Настойка (tinctura, -ae; tincture, -s; teinture, -s; tintura, -s) — це спиртова, спиртоводна, спиртоєфірна прозора витяжка з лікарської рослинної сировини. Її отримують без нагрівання і видалення екстрагента. Настойки призначені для приймання всередину або для зовнішнього застосування.

Настойки — більш або менш забарвлені (лат. tingere — забарвлювати) рідини. Із однієї частини рослинної сировини при виготовленні сильнодіючих настоек отримують 10 об'ємних часток, а не сильнодіючих — 5 об'ємних часток настойки. Цю форму виготовляють методами настоювання (мацерації), витискування (перколяції) або шляхом розчинення екстрактів.

Настойки належать до галенових препаратів. Це стійка лікарська форма, яка при кімнатній температурі може зберігатися тривалий час.

Настойки приймають краплями і виписують зазвичай в кількості від 5 до 30 мл на 10 днів, тобто найчастіше — на 30 приймань. Настойки — офіційна лікарська форма. При їх виписуванні частини рослин, з яких вони виготовлені, а також концентрація діючих речовин у рецепті не зазначаються. Настойки виготовляють переважно на 70 % етиловому спирті, проте в рецепті цього не зазначають. Призначаючи ефірну настойку, потрібно писати: Tincturae ... aethereaе.

Виписуючи настойку, після Rp. вказують назву лікарської форми (Tincturae), лікарської рослини (родовий відмінок однини), з якої вона виготовлена, і загальну кількість препарату в мілілітрах. Далі вказують: Da. Signa. — D. S. і спосіб вживання.

Приклад. Виписати настойку беладонни (Belladonna). Призначити по 10 крапель для приймання всередину тричі на день.

Розрахунок. Настойку виписують на 30 приймань, а її доза на одне приймання — 10 крапель. Отже, загальна маса настойки: $10 \text{ крапель} \cdot 30 = 300 \text{ крапель}$. Один мілілітр спиртової рідини містить 50 крапель, отже, 300 крапель $(300 : 50 = 6 \text{ мл})$ — це 6 мл настойки.

Rp.: Tincturae Belladonnae 6 ml

D. S. Приймати всередину по 10 крапель 3 рази на день

3.5.3.2.4. Екстракти (Extracts, -orum)

Екстракт (extractum, -i; extract, -s; extract, -s; extracto, -s) — це концентрована витяжка з лікарської рослинної сировини для приймання всередину або для зовнішнього застосування.

За консистенцією розрізняють екстракти:

- 1) рідкі (extracta fluida) — забарвлені рухомі рідини;
- 2) густуваті (extracta tenua) — рідини консистенції свіжого меду або патоки з вмістом вологи понад 25 %;
- 3) густі (extracta spissa) — в'язка маса з вмістом вологи менше 25 %;
- 4) сухі (extracta sicca) — легка пориста губчаста маса або порошок із вмістом вологи не більше 5 %.

Екстракти виготовляють методами мацерації (настоювання), перколяції (витискування), реперколяції, протитокової, циркуляційної екстракції та ін.

Для екстрагування діючих речовин з лікарської рослинної сировини найчастіше використовують воду, іноді

спирт різної концентрації. Екстракти — це стійка лікарська форма, яка може зберігатися досить довго.

Сухі екстракти дозують в одиницях маси (грамах) і виписують у капсулах, порошках, супозиторіях, таблетках.

При виготовленні рідких екстрактів з однієї частини сировини отримують екстракту в об'ємних частках 1 або 2 %, і тому екстракт, на відміну від настойки, є більш концентрованою лікарською формою. Рідкі екстракти, як і настойки, дозують краплями.

Як усі офіційні лікарські форми, рідкі екстракти виписують скороченим способом. Після *Rp.* пишуть назву лікарської форми (екстракту — *extracti*), назву лікарської рослини (родовий відмінок однини), з якої вона виготовлена, загальну кількість препарату в мілілітрах, вказівку провізорів — *Da. Signa.* — *D. S.* і спосіб приймання.

Рідкого екстракту виписують стільки мілілітрів, скільки крапель призначено на одне приймання. Виписуючи рецепт, обов'язково зазначають консистенцію екстракту.

Приклад. Виписати 25 мл рідкого екстракту крушини ламкої (*Frangula*), призначити всередину по 25 крапель тричі на день.

Rp.: Extr. *Frangulae fluidi* 25 ml

D. S. Приймати всередину по 25 крапель 3 рази на день

У педіатричній практиці рідкі екстракти використовують рідко.

3.5.3.2.5. Настої, відвари (*Infusa, -orum et decocta, -orum*).

Настій (*infusum, -i; infusion, -s; infusion, -s; infusion, -s*) — рідка лікарська форма, водна витяжка з лікарської рослинної сировини або водний розчин екстрактів. Настої виготовляють як для приймання всередину, так і для зовнішнього застосування.

Відвар (*decoctum, -i; decoction, -s; decoction, -s; cocimiento, -s*) — рідка лікарська форма, водна витяжка з грубої лікарської рослинної сировини. Відвар відрізняється від настою режимом екстракції.

Настої виготовляють з ніжних частин рослинної сировини, що легко віддає біологічно активні речовини: трави (*herba*), листя (*folia*), квіток (*flores*) та ін., а також сировини, що містить леткі чи нестійкі речовини, які легко випаровуються або руйнуються під час тривалого нагрівання. *Відвари виготовляють* з твердих частин рослини: коріння (*radix*), кореневища (*rhizoma*), бульби (*tuber*), кори (*cortex*) тощо або з сировини, діючі речовини якої важко піддаються екстрагуванню.

Для приготування настоїв і відварів подрібнену лікарську рослинну сировину кладуть у порцелянову (заздалегідь прогріту протягом 15 хвилин на водяній бані), емальовану або з нержавіючої сталі інфундирку, заливають водою кімнатної температури, взятої з урахуванням коефіцієнта водопоглинання, закривають кришкою і нагрівають на водяній бані, (відвари — протягом 30 хв, настої — 15 хв), часто помішуючи. Після зняття з водяної бані посудину охолоджують при кімнатній температурі (відвари протягом 10 хв, настої не менше 45 хв). Вміст посудини проціджують, решту рослинного матеріалу відтискають і додають воду до приписаного об'єму витяжки.

Настої і відвари використовують у медичній практиці досить широко. Вони містять у собі біологічно активні лікарські речовини в розчиненому вигляді, що полегшує і прискорює транспортування (всмоктування) крізь слизову оболонку травного каналу. Настої і відвари призначають усередину або для зовнішнього застосування (для примочок, компресів, обмивань, полоскань), а також для клізм. Ці лікарські форми нестійкі, тому їх виписують на 3 — 4 дні, тобто на 10—12 приймань. Для приймання всередину їх призначають столовими, десертними або чайними ложками.

Для виготовлення настоїв або відварів співвідношення лікарської рослинної сировини і екстрагента (води) становить найчастіше 1 : 30, рідше 1 : 10 і, як виняток, 1 : 300 (**наперстянка, термопсис, іпекакуана**).

Рецепти на настої і відвари виписують тільки скороченим способом. Після *Rp.* пишуть назву лікарської форми — *Infusi seu decocti* — *Inf. seu dec.* у родовому відмінку однини. Далі зазначають частину рослини (трава, корінь, квітки тощо), з якої слід виготовити настій чи відвар, і назву рослини. Після цього зазначають кількість рослинної сировини в грамах на весь об'єм настою або відвару і загальну масу готової лікарської форми. Завершує рецепт звернення до провізора — *Da. Signa.* і спосіб приймання.

Приклад. 1. Виписати настій з трави горицвіту (*Adonis vernalis*), по 0,5 г трави на одну дозу. Призначити по 1 столовій ложці настою всередину тричі на день.

Розрахунок. Трави горицвіту для виготовлення настою потрібно на 12 приймань: $0,5 \text{ г} \cdot 12 = 6 \text{ г}$.

Щоб розрахувати весь об'єм настою для приймання столовими ложками, потрібно об'єм однієї столової ложки (15 мл води) помножити на 12 приймань: $15 \text{ мл} \cdot 12 = 180 \text{ мл}$.

Rp.: Inf. *herbae Adonidis vernalis* 6,0-180 ml

D. S. Приймати всередину по 1 столовій ложці 3 рази на день

2. Виписати відвар кореневища синюхи блакитної (*Polemonium coeruleum*), по 0,5 г кореневища на одну дозу. Призначити всередину по 1 столовій ложці тричі на день.

Розрахунок. Кореневища синюхи на 12 приймань потрібно взяти: $0,5 \text{ г} \cdot 12 = 6 \text{ г}$. Весь об'єм відвару становитиме: $15 \text{ мл} \cdot 12 = 180 \text{ мл}$.

Rp.: Dec. *rhizomatis Polemonii coerulei* 6,0-180 ml

D. S. Приймати по 1 столовій ложці 3 рази на день. Виписуючи настій або відвар для зовнішнього застосування, враховують потрібну концентрацію, що в рецепті виражається співвідношенням маси лікарської сировини (в грамах) і загальної маси лікарської форми (в мілілітрах).

Приклад. Виписати відвар кори дуба у співвідношенні 1 : 10 для полоскання горла.

Рр.: Dec. Corticis Quercus 20,0-200 ml

D. S. По 1/2 склянки в підігрітому вигляді для полоскання горла

Настої і відвари видають з аптеки свіжоприготовленими. Якщо до настою або відвару потрібно додати якісь інші лікарські речовини, що виправляють смак чи запах (солі, сиропи, настойки, екстракти тощо), то їх додають до охолодженої рідини. У таких випадках суміші (мікстури), які утворилися, виписують за встановленими правилами.

Приклад. Виписати настій із кореня валеріани (Valeriana) — по 0,5 г кореня на прийом. До настою додати натрію бромід (Natrii bromidum) — по 0,1 г на прийом і настойку конвалії (Convallaria) — по 10 крапель на приймання. Призначити всередину по 1 столовій ложці тричі на день.

Розрахунок. Для приготування настою потрібно взяти кореня валеріани: $0,5 \text{ г} \cdot 12 = 6 \text{ г}$; води: $15 \text{ мл} \cdot 12 = 180 \text{ мл}$; натрію броміду: $0,1 \text{ г} \cdot 12 = 1,2 \text{ г}$; настойки конвалії: $10 \text{ крап.} \cdot 12 = 120 \text{ крапель}$. Один мілілітр настойки містить 60 крапель, 120 крапель: $60 \text{ крапель} = 2 \text{ мл}$. Отже, рецепт виглядатиме так:

Рр.: Inf. rad. Valerianae 6,0—180 ml

Natrii bromidi 1,2

T-rae Convallariae 2 ml

M. D. S. Приймати всередину по 1 столовій ложці 3 рази на день

Настої і відвари широко застосовують у педіатрії. Приймати рідкі лікарські форми дитині зручніше, ніж порошки чи таблетки.

Приклад. Для дитини 2 років виписати настій кореня алтеї лікарської (Althaea) — по 0,15 г кореня на приймання. Додати простий сироп (Sirupus simplex). Призначити всередину по 1 чайній ложці 4 рази на день.

Рр.: Inf. rad. Althaeae 1,8-50 ml

Sirupi simplicis ad 60 ml

M. D. S. Приймати всередину по 1 чайній ложці 4 рази на день

Для виготовлення настоїв і відварів для приймання всередину, для полоскань, припарок, ванн (для зовнішнього застосування) або для куріння застосовують збори.

3.5.3.2.6. Збори (Species, -erum).

Збір (species, -ei; species, -s; especes, -s) — це суміш кількох видів подрібненої або цільної лікарської рослинної сировини, до якого іноді додають лікарські речовини (солі, ефірні олії та ін.). Збори як недозовану лікарську форму виписують по 50 — 200 г. У складі зборів не слід виписувати сильнодіючі речовини, враховуючи неточність дозування цієї лікарської форми.

Виписуючи рецепт, після Рр. пишуть спочатку Specierum (родовий відмінок множини), далі — назву збору і загальну його кількість. У сигнатурі дають докладну вказівку про спосіб виготовлення препарату і його приймання.

Приклад. Виписати 100 г иротиастматичного збору. Призначити по 1/2 чайної ложки для спалювання і вдихання диму.

Рр.: Specierum antiasthmaticum 100,0

D. S. По 1/2 чайної ложки для спалювання і вдихання диму

3.5.3.2.7. Слизи (Mucilagines, -urn).

Слиз (mucilago, -inis; mucilage, -s; mucilage, -s; mucilago, -s) — це дисперсні системи, в яких найдрібніші частинки (високомолекулярних рідких речовин в'язко: тягучої консистенції) або гідрофільні біоколоїди (**камеді, крохмалю**) утворюють з водою стійкі комплекси. Слизи отримують обробленням водою слизуватих речовин рослинного походження: **слизу крохмалю** (Mucilago Amyli), **аравійської камеді** (Mucilago Gummi arabici), **абрикосової камеді** (Mucilago Gummi Armenicae), **насіння льону** (Mucilago seminum Lini), **кореня алтеї** (Mucilago radices Althaeae), **бульби салепа** (Mucilago tuberis Salep).

Рослинні слизи — це безазотисті органічні речовини, що належать до класу вуглеводів (полісахаридів).

Слизи використовують найчастіше як обволікаючі речовини для пом'якшення подразнювальної дії речовин, які призначають у мікстурах або клізмах.