

Міністерство охорони здоров'я України

Івано-Франківський національний медичний університет

**КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ**  
**Підручник для студентів**  
**фармацевтичних факультетів**

за редакцією професорів  
**В. П. Черних, І. А. Зупанця,**  
**І.Г.Купновицької**

# MedTerms.com.ua

Українська електронна медична бібліотека



## Шановний читачу!

Якщо Ви копіюєте файл, Ви повинні негайно видалити його відразу після ознайомлення зі змістом.

Копіюючи і зберігаючи файл Ви приймаєте на себе всю відповідальність, згідно чинному міжнародному законодавству.

Всі авторські права на даний файл зберігаються за правовласником. Будь-яке комерційне і інше використання окрім попереднього ознайомлення заборонено!

Публікація цього документа не переслідує ніякої комерційної вигоди. Але такі документи сприяють якнайшвидшому професійному і духовному зростанню читачів і є рекламою паперових видань таких документів.

Якщо Ви є автором цього документа і хочете доповнити його або змінити, уточнити реквізити автора або опублікувати інші документи, будь ласка, зв'яжіться з нами через форму зворотнього зв'язку - ми будемо раді почути ваші побажання.

*З повагою адміністрація медичного порталу [MedTerms.com.ua](http://MedTerms.com.ua)*

**ТИСНИ НА СТОРІНКУ :)**

Колектив авторів:

*І.Г.Купновицька, Я.С.Гудивок, С.М.Калугіна, О.Ф.Дзвіняцька,  
Н.В.Губіна, В.І.Клименко, А.Л.Сапатий, Р.І.Белегай, І.П.Кутинська,  
І.В.Мартинів, Н.М.Романишин, М.І.Ванчуляк, О.І.Саварин, Л.А.Дронь*

Рецензенти:

У підручнику на сучасному рівні представлені основні симптоми й синдроми патології внутрішніх органів, «загрозливі» симптоми, які потребують корекції лікаря, етіологія, патогенез і клінічна картина захворювань, які можуть лікувати безрецептурними лікарськими препаратами на підставі відповідального самолікування хворі з допомогою провізора, представлені сучасні підходи до медикаментозного лікування і профілактики цих патологічних станів.

Дана порівняльна характеристика і клінічна фармакологія сучасних лікарських засобів для корекції патології внутрішніх органів. Визначено місце провізора при відпуску препаратів, т.з. фармацевтична опіка.

Третій розділ підручника присвячений фармацевтичній опіці і відповідальному самолікуванню при найпоширеніших симптомах у патології внутрішніх органів для всіх вікових категорій населення.

Підручник відповідає навчальній програмі з клінічної фармації відповідно до вимог Болонського процесу, призначений для студентів фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів, провізорів, клінічних провізорів, фармацевтів.

## Зміст

Вступ

### РОЗДІЛ I

- Глава 1. Основні положення клінічної фармації та клінічної фармакології. Побічна дія ліків. Принципи належної клінічної практики.....
- .....
- 1.1. Клінічна фармація як предмет. Етика й деонтологія в фармації.....
- .....
- 1.2. Оригінальні та генеричні лікарські препарати. Самолікування й фармацевтична опіка.....

- 1.3. Основні види медичної документації.....  
.....
- 1.4. Види лікарської терапії. Вступ до клінічної фармакології. Клінічні аспекти фармакокінетики й фармакодинаміки. Впливи на фармакодинамічний ефект. Контроль ефективності лікарських препаратів.....  
.....
- 1.5. Взаємодія лікарських речовин. Комбіновані ліки.....
- 1.6. Побічна дія лікарських засобів.....
- 1.7. Вплив лікарських препаратів на клініко-лабораторні показники та результати функціональних проб.....
- 1.8. Профілактика виникнення та шляхи корекції негативного впливу ЛП. Роль провізора у зменшенні небажаної дії ЛП.....
- 1.9. Лікарський анамнез.....
- 1.10. Психологічні аспекти взаємовідносин між провізором та пацієнтом. Комплайєнс.....  
.....
- 1.11. Належна клінічна практика (GCP) - міжнародні правила та стандарти проведення клінічних випробувань ЛП.....

Тести для самоконтролю.....

Еталони  
відповідей.....

## РОЗДІЛ II

Глава 1. Клінічна фармація в  
кардіології.....

- 1.1. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях  
серцево-судинної  
системи.....
- 1.2. Захворювання серцево-судинної системи, які потребують  
обов'язкового нагляду  
лікаря.....
- 1.3. Клінічна фармакологія антиангінальних та гіпотензивних  
лікарських  
препаратів.....
- 1.4. Клінічна фармакологія гіполіпідемічних лікарських  
препаратів...
- 1.5. Клінічна фармакологія фібринолітиків, антикоагулянтів,  
антиагрегантів.....  
.....
- 1.6. Клінічна фармакологія лікарських препаратів, які  
поліпшують мозковий  
кровообіг.....
- 1.7. Комбіновані лікарські препарати для лікування артеріальної  
гіпертензії.....  
.....
- 1.8. Клінічна фармакологія серцевих глікозидів і  
антиаритмічних  
засобів.....

.....

1.9. Підходи до раціонального вибору лікарських препаратів для лікування захворювань серцево-судинної системи.....

1.10. Побічна дія ЛП, які застосовуються в кардіології.....

1.11. Сучасні спеціальні лікарські форми, які використовуються в кардіології, їх клініко-біофармацевтичні особливості, принципи раціонального застосування.....

1.12. Критерії ефективності та безпечності медикаментозної терапії в кардіології.....  
.....

1.13. Принципи фармацевтичної опіки хворих кардіологічного профілю.....  
.....

Тести для самоконтролю.....

Еталони відповідей.....

Глава 2. Клініко-фармацевтичні аспекти використання ліків при інфекційних захворюваннях.....  
.....

2.1. Основні принципи антибактеріальної терапії.....

2.2.	Клінічна фармакологія антибактеріальних засобів.....
2.2.1.	Пеніциліни поділяють на природні і напівсинтетичні.....
2.2.2.	Цефалоспорини.....
2.2.3.	Тетрацикліни.....
2.2.4.	Аміноглікозиди.....
2.2.5.	Макроліди.....
2.2.6.	Амфеніколи.....
2.2.7.	Карбапенеми.....
2.2.8.	Глікопептиди.....
2.2.9.	Клінічна фармакологія сульфаніламідів, похідних нітрофурану, оксихіноліну, фторхінолонів.....
2.2.10.	Клінічна фармакологія противірусних препаратів.....



- 2.3. Побічна дія антибактеріальних лікарських препаратів. Специфічні побічні ефекти, їх прояви і профілактика, шляхи усунення.....
- 2.4. Комбіноване застосування антибактеріальних лікарських препаратів. Взаємодія їх з іншими препаратами.....
- 2.5. Принципи вибору антибактеріальних засобів при інфекційних захворюваннях. Умови, які впливають на клінічний ефект антибактеріальних препаратів.....

Тести для самоконтролю.....

Еталони відповідей.....  
...

Глава 3. Клінічна фармація в ревматології.....

- 3.1. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях суглобів і м'язів.....  
.....
- 3.2. Захворювання суглобів і системи захворювання сполучної тканини, які потребують обов'язкового нагляду лікаря.....
- 3.3. Підходи до медикаментозного лікування захворювань опорно-рухової системи лікування.....

- 3.4. Біцилінопрофілактика та біцилінотерапія в лікуванні гострої ревматичної лихоманки та хронічної ревматичної хвороби серця...
- 3.5. Клінічна фармакологія стероїдних і нестероїдних протизапальних ЛЗ, базисних протизапальних лікарських  
.....
- 3.6. Клінічна фармакологія коректорів метаболізму сполучної тканини, препаратів урикозуричної дії та препаратів кальцію.....
- 3.7. Підходи до раціонального вибору ЛП для лікування захворювань суглобів.....  
.....
- 3.8. Побічна дія ЛП, що застосовуються у ревматології. Поняття про НПЗП – гастропатії. Синдром Рея.....
- 3.9. Сучасні спеціальні лікарські форми для лікування захворювань опорно-рухової системи.....
- 3.10. Критерії ефективності й безпечності лікарської терапії при лікуванні захворювань опорно-рухової системи.....
- 3.11. Принципи фармацевтичної опіки хворих з патологією опорно-рухової системи, котрі одержують ЛП за призначенням лікаря....

Тести для самоконтролю.....

Еталони відповідей  
.....

- Глава 4. Клінічна фармація в пульмонології.....
- 4.1. Симптоми та синдроми при захворюваннях органів дихання.....
- 4.2. Захворювання дихальної системи, які потребують обов'язкового нагляду лікаря.....
- 4.3. Клінічна фармакологія антимікробних засобів, які використовуються для лікування захворювань органів дихання .....
- 4.4. Клінічна фармакологія бронходилататорів.....
- 4.5. Клінічна фармакологія відхаркувальних і протикашлевих засобів...
- 4.6. Клінічна фармакологія глюкокортикостероїдів і стабілізаторів мембран опасистих клітин.....
- 4.7. Спільне застосування ЛП, які використовуються при захворюваннях органів дихання. Взаємодія з ЛП інших фармакологічних груп.....
- 4.8. Комбіновані ЛП для лікування бронхообструктивного синдрому.....
- 4.9. Побічна дія ЛП, які застосовуються для лікування захворювань дихальної системи.....
- 4.10. Сучасні спеціальні лікарські форми в пульмонології.....

- 4.11. Критерії ефективності та безпечності лікарської терапії в пульмонології.....  
.....
- 4.12. Принципи фармацевтичної опіки хворих  
пульмонологічного  
профілю.....  
.....

Тести для  
самоконтролю.....  
....

Еталони  
відповідей.....  
.....

Глава 5. Клінічна фармація в  
нефрології.....

5.1. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях  
сечовидільної  
системи.....  
.....

5.2. Захворювання нирок і сечовивідних шляхів, які вимагають  
обов'язкового втручання  
лікаря.....

5.3. Клінічна фармакологія основних ЛП, що застосовуються для  
лікування інфекційних та імунозапальних захворювань  
сечовидільної  
системи.....  
.....

5.4. Сумісне застосування ЛП, які впливають на функцію нирок  
та сечовидільних шляхів. Взаємодія з ЛП інших  
фармакологічних

груп.....  
.....

5.5. Принципи лікування ускладнень захворювань  
нирок.....

5.6. Побічна дія ЛП, які застосовуються в нефрології.  
Прогнозування, клінічні прояви, профілактика та шляхи  
усунення.....

5.7. Критерії ефективності та безпеки лікарської терапії в  
нефрології...

5.8. Принципи фармацевтичної опіки хворих нефрологічного  
профілю...

Тести для  
самоконтролю.....  
....

Еталони  
відповідей.....  
.....

Глава 6. Клінічна фармація в  
гастроентерології.....

6.1. Симптоми та синдроми при основних захворюваннях ШКТ і  
підшлункової  
залози.....

6.2. Захворювання ШКТ та підшлункової залози, які вимагають  
обов'язкового нагляду лікаря  
.....

6.3. Клінічна фармакологія ЛП, які використовуються при  
гіпоацидних станах. ЛП замісної і стимулюючої  
терапії.....

- 6.4. Клінічна фармакологія антацидних та анти секреторних лікарських засобів.....  
.....
- 6.5. Клінічна фармакологія лікарських препаратів, які підвищують захисні властивості слизової оболонки шлунка та сприяють її регенерації.....
- 6.6. Клінічна фармакологія лікарських препаратів для ерадикації *Helicobacter pylori* (Hp)  
.....
- 6.7. Клінічна фармакологія ЛП, які підвищують тонус і стимулюють моторику ШКТ, протиблювотних, антидіарейних і проносних ЛП.....  
.....
- 6.8. Клінічна фармакологія поліферментних ЛЗ  
.....
- 6.9. Клінічна фармакологія лікарських засобів для усунення больового синдрому при захворюваннях ШКТ.....
- 6.10. Підходи до раціонального вибору ЛП при захворюваннях ШКТ та підшлункової залози.....
- 6.11. Побічна дія ЛП, які застосовуються при захворюваннях ШКТ і підшлункової залози. Прогнозування, клінічні прояви, профілактика і шляхи усунення.....
- 6.12. Сучасні спеціальні лікарські форми, які використовуються при захворюваннях ШКТ і підшлункової залози, їх клініко-біофармацевтичні особливості, правила та умови раціонального

застосування

.....

6.13. Критерії ефективності та безпеки лікарської терапії в гастроентерології

.....

.....

6.14. Принципи фармацевтичної опіки хворих гастроентерологічного профілю.....

.....

Тести для

самоконтролю.....

...

Еталони

відповідей.....

.....

Глава 7. Клінічна фармація в

гематології.....

7.1. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях гепатобіліарної

системи.....

.....

7.2. Захворювання гепатобіліарної системи, які вимагають обов'язкового втручання

лікаря.....

7.3. Клінічна фармакологія гепатопротекторів, жовчогінних засобів, холелітітиків,

вітамінів.....

7.4. Клінічна фармакологія імунодепресивних (глюкокортикостероїдів) і гіпоамоніємічних

ЛП.....

- 7.5. Клінічна фармакологія ЛП для лікування вірусних та бактеріальних інфекцій гепатобіліарної системи.....
- 7.6. Клінічна фармакологія засобів дезінтоксикаційної терапії.....
- 7.7. Клінічна фармакологія ЛП для усунення больового синдрому.....
- 7.8. Підходи до раціонального вибору ЛП при захворюваннях гепатобіліарної системи.....  
.....
- 7.9. Побічна дія ЛП, які застосовуються в гепатології. Прогнозування, клінічні прояви, профілактика та шляхи усунення.....
- 7.10. Сучасні спеціальні лікарські форми, які використовуються при захворюваннях гепатобіліарної системи, їх клініко-біофармацевтичні особливості, правила та умови раціонального застосування.....
- 7.11. Критерії ефективності та безпеки лікарської терапії в гепатології.....
- 7.12. Принципи фармацевтичної опіки хворих з патологією гепатобіліарної системи.....  
.....

Тести для самоконтролю.....  
.....

Еталони відповідей.....  
.....



Глава 8. Клінічна фармація в гематології.....

- 8.1. Синдроми при основних захворюваннях кровотворної системи.....
- 8.2. Захворювання кровотворної системи, які вимагають обов'язкового втручання лікаря.....
- 8.3. Клінічна фармакологія препаратів заліза та інших антианемічних ЛП.....  
.....
- 8.4. Клінічна фармакологія ЛП, які стимулюють або пригнічують лейкопоез.....  
.....
- 8.5. Підходи до раціонального вибору ЛП при захворюваннях кровотворної системи.....
- 8.6. Побічна дія лікарських препаратів, що використовуються в гематології.....  
.....
- 8.7. Сучасні спеціальні лікарські форми препаратів заліза.....
- 8.8. Критерії ефективності та безпечності фармакотерапії гематологічних захворювань.....  
.....
- 8.9. Принципи фармацевтичної опіки хворих з патологією кровотворної

системи.....  
.....

Тести для  
самоконтролю.....  
...

Еталони  
відповідей.....  
.....

Глава 9. Клінічна фармація в  
ендокринології.....

9.1. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях в  
ендокринології.....  
.....

9.2. Захворювання ендокринної системи, що потребують  
обов'язкового  
втручання лікаря. Характеристика ускладнень. Підходи до  
медикаментозного  
лікування.....

9.2.1. Цукровий  
діабет.....

9.2.3. Гіпотиреоз.....  
.....

9.2.4. Стани та умови, при яких припустиме застосування  
безрецептурних препаратів в межах відповідального  
самолікування при консультативній допомозі  
провізора.....

- 9.2.5. Підходи до медикаментозного лікування захворювань ендокринної системи.....  
.....
- 9.3. Клінічна фармакологія препаратів інсуліну.....
- 9.4. Клінічна фармакологія пероральних гіпоглікемізуючих ЛП.....
- 9.5. Принципи лікування ускладнень цукрового діабету.....
- 9.6. Клінічна фармакологія препаратів гормонів щитоподібної залози, антитиреоїдних ЛП, препаратів йоду.....
- 9.7. Побічна дія ЛП, які використовуються в ендокринології.....
- 9.8. Сучасні лікарські форми, що використовуються в ендокринології...
- 9.9. Критерії ефективності та безпеки лікарської терапії в ендокринології.....  
.....
- 9.10. Принципи фармацевтичної опіки хворих ендокринологічного профілю.....  
.....

Тести для самоконтролю.....

Еталони відповідей.....

..

# Глава 10. Клінічна фармація в

алергології.....

10.1. Симптоми і синдроми при  
алергозах.....

10.2. Захворювання алергічної природи, які вимагають  
обов'язкового втручання лікаря. Підходи до  
медикаментозного лікування алергічних  
станів.....  
.....

10.3. Клінічна фармакологія лікарських засобів, які  
застосовуються для лікування  
алергозів.....

10.4. Підходи до раціонального вибору ЛП при захворюваннях  
алергічної природи. Спільне застосування протиалергічних  
засобів, взаємодія ліків з іншими фармакологічними  
групами.....

10.5. Побічна дія ЛП, які застосовуються в  
алергології.....

10.6. Сучасні лікарські форми для лікування місцевої  
алергії.....

10.7. Критерії ефективності та безпечності лікарської терапії в  
імуноалергології.....  
.....

10.8. Принципи фармацевтичної опіки хворих з  
алергозами.....

10.9. Лікарська  
хвороба.....

Тести для  
самоконтролю.....

Еталони	
відповідей.....	
..	

### **РОЗДІЛ ІІІ**

Глава 1. Загальні положення фармацевтичної	
опіки.....	

- 1.1. Фармацевтична опіка як відповідальність фармацевта за ефективність терапії лікарськими препаратами перед конкретним індивідуальним пацієнтом. Практичні функції провізора, необхідні для здійснення опіки.....  
.....
- 1.2. ОТС-препарати. Критерії рецептурних і безрецептурних ЛП.....
- 1.3. Заміна ліків: генерична й терапевтична заміна.....
- 1.4. Фармацевтична опіка як відповідальність провізора за ефективність терапії перед пацієнтом. Опіка осіб похилого й літнього віку, дітей, новонароджених, вагітних і лактуючих жінок.....
- 1.5. Категорії проблем, які виникають у пацієнта при прийомі ЛП. Роль провізора і лікаря при цьому.....

Тести для	
самоконтролю.....	

Еталони	
відповідей.....	
...	

Глава 2.	Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних ЛП для симптоматичного лікування захворювання розладів травлення.....
2.1.	Основні симптоми розладів травлення, які можна лікувати без рецептурними ЛП в межах відповідального самолікування.....
2.2.	Напрямки та засоби симптоматичної лікарської терапії розладів травлення..... .....
2.3.	Сучасні лікарські форми для лікування розладів травлення..... .....
2.4.	Взаємодія безрецептурних ЛП для симптоматичного лікування розладів травлення з їжею, алкоголем і з іншими препаратами. Критерії ефективності терапії безрецептурними засобами для симптоматичного лікування розладів травлення..... .....
2.5.	Немедикаментозні методи усунення симптомів розладів травлення..... .....
Тести для самоконтролю.....	
Еталони відповідей.....	
..	
Глава 3.	Фармацевтична опіка при симптоматичному лікуванні порушень діяльності нервової системи.....

- 3.1. Основні симптоми порушень діяльності нервової системи, які можна лікувати безрецептурними ЛП в межах відповідального самолікування.....  
.....
- 3.2. Напрямки симптоматичного лікування хворих з тривогою, астенією й безсонням.....  
.....
- 3.3. Сучасні лікарські форми для лікування порушень діяльності нервової системи. Взаємодія безрецептурних ЛП для лікування порушень діяльності нервової системи з алкоголем.....
- 3.4. Немедикаментозні методи усунення симптомів порушень діяльності нервової системи.....

Тести для самоконтролю.....

Еталони відповідей.....

Глава 4. Фармацевтична опіка при симптоматичному лікуванні уражень шкіри.....  
.....

- 4.1. Ураження шкірних покривів, які можна лікувати без рецептурними ЛП у межах відповідального самолікування.....
- 4.2. Алгоритм здійснення фармацевтичної опіки пацієнта з симптомами ураження шкіри. Напрямки симптоматичного

лікування ураження шкірних  
покривів.....

4.3. Алгоритм надання провізором належної інформації про  
безрецептурний ЛП під час здійснення фармацевтичної опіки  
при симптоматичному лікуванні уражень  
шкіри.....

Тести для  
самоконтролю.....

Еталони  
відповідей.....  
..

Глава 5. Фармацевтична опіка пацієнтів з місцевими розладами  
кровообігу.....  
.....

5.1. Варикозне розширення вен нижніх  
кінцівок.....

5.2.  
Геморой.....  
.....

5.3. Сучасні лікарські форми для лікування місцевих розладів  
кровообігу.....  
.....

5.4. Немедикаментозні методи усунення симптомів місцевих  
розладів  
кровообігу.....  
.....

Тести для  
самоконтролю.....



Еталони

відповідей.....

..

Глава 6. Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних лікарських препаратів для симптоматичного лікування та профілактики застуди.....

.....

6.1. Основні симптоми застуди і роль провізора у визначенні тактики лікування.....

.....

6.2. Напрямки та засоби симптоматичної терапії простудних захворювань.....

.....

6.3. Сучасні лікарські форми для лікування застуди й особливості їх використання. Взаємодія безрецептурних ЛП для лікування простуди з їжею й алкоголем.....

6.4. Немедикаментозні методи усунення симптомів застуди.....

6.5. Підходи до профілактики простудних захворювань.....

Тести для

самоконтролю.....

Еталони

відповідей.....

...

Глава 7. Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних лікарських препаратів для симптоматичного лікування суглобового та м'язового

болю.....  
.....

7.1. Основні симптоми порушень функції кістково-м'язової системи, які можна лікувати без рецептурними ЛП в межах відповідального самолікування.....  
.....

7.2. Напрямки і засоби симптоматичної лікарської терапії суглобового та м'язового болю.....  
.....

7.3. Сучасні лікарські форми для лікування порушень функції кістково-м'язової системи і особливості їх використання, взаємодія з їжею й алкоголем.....  
.....

7.4. Немедикаментозні методи усунення болю в м'язах і суглобах.....

Тести для самоконтролю.....

Еталони відповідей.....  
...

Глава 8. Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних ЛП для симптоматичного лікування болю голови.....

8.1. Поняття про первинний і вторинний (симптоматичний) біль голови.....  
.....

- 8.2. Типи болю голови, які можна лікувати у рамках відповідального самолікування. Загрозливі” симптоми при головних болях.....
- 8.3. Напрямки та засоби симптоматичної медикаментозної терапії болю голови.....  
.....
- 8.4. Сучасні лікарські форми для лікування болю голови. Взаємодія безрецептурних засобів з алкоголем і їжею. Особливості лікування людей у різні вікові періоди.....
- 8.5. Немедикаментозні методи усунення болю голови.....

Тести для самоконтролю.....  
.

Еталони відповідей.....  
...

Глава 9. Фармацевтична опіка при відпуску без рецептурних лікарських препаратів для усунення та профілактики вітамінної недостатності.....  
.....

- 9.1. Патологічні стани і фактори, сприяючі розвитку вітамінної недостатності. «Загрозливі» симптоми при вітамінній недостатності.....  
.....

- 9.2. Напрямки та засоби усунення й профілактики вітамінної недостатності.....  
.....
- 9.3. Сучасні лікарські форми для усуненні профілактики вітамінної недостатності, особливості їх застосування. Взаємодія вітамінних препаратів з їжею й алкоголем. Застосування препаратів у населення різних контингентів.....  
...
- 9.4. Вимоги до зберігання вітаміновмісних лікарських препаратів у домашніх умовах. Критерії ефективності терапії безрецептурними лікарськими препаратами для усунення і профілактики вітамінної недостатності. Ознаки передозування, шляхи його профілактики та лікування.....  
.....

Тести для самоконтролю.....  
...

Еталони відповідей.....  
....

Глава 10. Взаємодія лікарських препаратів їжею та алкоголем.....

10.1. Взаємодія лікарських препаратів та їжі, клініко-фармакологічні аспекти.....  
.....

10.2. Клініко-фармакологічні аспекти застосування алкоголю в медицині. Клініко-фармакологічна характеристика етилового спирту. Взаємодія ЛП з

алкоголем.....

...

10.3. Роль провізора і місце фармацевтичної опіки в попередженні  
небажаної взаємодії ліків з їжею й  
алкоголем.....

Тести для самоконтролю

.....

Еталони

відповідей.....

....

*Світлій пам'яті нашого Учителя –  
академіка АМН України,  
доктора медичних наук  
професора Є.М.Нейка присвячуємо.*

**Від авторів**

***Шановний колего!***

Ви починаєте вивчати новий предмет – клінічну фармацію. Ви вже познайомилися з основними принципами фармакотерапії захворювань людського організму. Ви вже знаєте основні лабораторні й

функціональні показники органів і систем здорової людини і при різноманітній патології.

Зараз перед Вами стоять завдання:

- 1) засвоїти ознаки основних захворювань, основні симптоми і синдроми, які характеризують захворювання, і приблизитися до діагнозу патології, з якою прийшов хворий в аптеку;
- 2) систематизувати знання з фармакології, вивчити клінічну фармакологію з умінням вибрати препарат, ефективний і безпечний для індивідуальної терапії конкретного хворого, виходячи з поєднання та взаємодії ліків між собою, взаємозаміни препаратів;
- 3) навчитись здійснювати фармацевтичну опіку пацієнтів при лікуванні рецептурними і безрецептурними ліками, контроль за самолікуванням пацієнтів;
- 4) придбати навички проведення інформаційної роботи серед медичних працівників і населення з широкого кола питань, що стосуються лікарських препаратів.

Крок за кроком, Ваш кругозір буде розширюватись в цьому напрямку.

Ви, майбутні провізори, будете навчені основним принципам ефективної й безпечної терапії на основі знань фармакодинаміки, фармакокінетики, взаємодії ліків між собою і з харчовими продуктами, їх можливих побічних дій.

Об'єм підручника не дозволяє детально викласти всі аспекти пропедевтики внутрішніх органів, клінічної фармакології всіх груп препаратів в повному об'ємі, як і фармакологічної опіки пацієнтів при самолікуванні і придбанні медикаментів, та і автори собі такої мети не ставили.

Колектив авторів буде вдячний всім, хто зробить зауваження і побажання з метою удосконалення процесу підготовки провізорів з

високим рівнем компетенції в галузі проведення ефективної й безпечної фармакотерапії.

Від колективу авторів

доктор медичних наук, професор

завідувач кафедри клінічної фармації з курсами фармакології

й клінічної фармакології ДВНЗ

«Івано-Франківський національний

медичний університет»

І.Г.Купновицька

## Вступ

Клінічна фармація покликана служити теоретичною і практичною базою для провізора при здійсненні консультативної роботи серед лікарів та населення з питань раціональної медикаментозної терапії у професійній діяльності. Участь провізора у проведенні медикаментозної терапії буде сприяти своєчасному доведенню до хворого вискоелективних лікарських засобів, доброї якості, встановленню максимально раціональних шляхів та режимів уведення, попередженню призначення несумісних лікарських препаратів, зниженню до мінімуму побічної дії ліків, а також зменшенню поліпрагмазії. Знання симптомів і синдромів найосновніших і найчастіших захворювань людського організму дозволить якнайефективніше здійснювати провізором фармацевтичну опіку.

За умов тісного співробітництва у зв'язці лікар-хворий-провізор і лікар-провізор-хворий стає актуальним питання підготовки спеціаліста зі знанням «Правил виписування рецептів і вимог-замовлень на лікарські засоби і вироби медичного призначення», «Порядку відпуску лікарських засобів» та «Інструкції про порядок зберігання лікарських засобів», затверджених Наказом МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р., Постанови Кабінету Міністрів України № 1570 від 17.11.2004 р., що затверджує Правила торгівлі лікарськими засобами в аптечних закладах, Закону України № 662-1У від 03.04.2003 р. і Постанови Кабінету Міністрів України № 58 від 18.01.2004 р. «Про порядок



відпуску наркотичних засобів, психотропних, отруйних речовин і прекурсорів в державних і комунальних закладах органів охорони здоров'я України», спеціаліста, який відповідає професійним і соціально-професійним завданням, передбаченим освітньо-кваліфікаційною характеристикою.

Традиційна вимога медицини «Лікувати хворого, а не хворобу (М.Мудров)» є актуальною не лише для лікарів, але і для провізорів, оскільки практична медицина переходить на формулярну систему, що потребує, незважаючи на це, індивідуального підходу до підбору медикаментів. Нові знання патогенезу багатьох захворювань, нові стандарти медичних технологій з діагностики, профілактики й лікування за останні 10 років потребують спеціалістів з систематизованою інформацією про найважливіші захворювання, які зустрічаються в практиці фармацевта. З такою метою створено підручник, перша глава якого присвячена теоретичним основам клінічної фармації й фармакології, поняттям «брендові й генеричні препарати», методам обстеження хворого, факторам, що впливають на ефективність лікування, взаємодії ліків і поняттю побічних ефектів.

Друга глава підручника присвячена захворюванням внутрішніх органів, частка яких займає велике місце в структурі захворюваності й смертності населення України і складає основну масу відвідувачів аптек. У цій главі враховані всі рекомендації Національних центрів кардіології, пульмонології, гастроентерології, нефрології, гематології, ендокринології і провідних учених України – академіків Є.М.Нейка, Г.В.Дзяка і Л.А.Пиріга, членів-кореспондентів АМН України В.М.Коваленка, К.М.Амосової, В.З.Нетяженка, професорів О.Я.Бабака, Л.В.Глушка, Н.М.Шуби, Н.М.Середюка і багатьох інших, стандарти доказової медицини, прийняті в Україні. Розділи цієї глави знайомлять читача з «загрозливими» симптомами, які потребують негайного і планового втручання лікаря, з принципами діагностики і лікування ведучих захворювань внутрішніх органів та з безрецептурними препаратами, які можна використати для фармакотерапії в межах відповідального самолікування.

У третій главі підручника мова йде про фармацевтичну опіку провізора в цілому як відповідальність фармацевта за ефективність фармакотерапії лікарськими препаратами перед конкретним пацієнтом, проблеми, які мають пацієнт і провізор для вирішення перед призначенням відповідального самолікування, про генеричну й терапевтичну заміну, про фармацевтичну опіку осіб, котрі потребують особливої уваги при відповідальному самолікуванні. Окремі розділи цієї глави присвячені фармацевтичній опіці певних захворювань (шкіри, місцевих розладів кровообігу тощо), симптомів, що найчастіше зустрічаються в практиці провізора і можуть лікуватися під його опікою хворим самотійно (розлади травлення, м'язовий, головний, сугавний болі), також взаємодії лікарських препаратів з їжею й алкоголем. При написанні цієї глави використані і враховані роботи, лекції й рекомендації члена-кореспондента НАН України професора В.П.Черних, професорів І.А.Зупанця, С.М.Дроговоз, С.Б.Попова і колективу опорної кафедри - кафедри клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, члена-кореспондента НАН і АМН України професора І.С.Чекмана, професорів Б.А.Самури, О.В.Крайдашенка й багатьох інших відомих вчених.

До кожного розділу всіх глав написані тести для самоконтролю з визначеними еталонами відповідей. Підручник відповідає навчальній програмі з клінічної фармації відповідно до вимог Болонського процесу

Ми сподіваємось, що підручник буде корисним для студентів старших курсів фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів, провізорів, клінічних провізорів, інтернів, фармацевтів.

*Професор І.Г.Купновицька*

## **РОЗДІЛ I**

### **Глава 1. Основні положення клінічної фармації та клінічної фармакології. Побічна дія ліків. Принципи належної клінічної практики**

#### **1.1. Клінічна фармація як предмет. Етика й деонтологія в фармації**

Стратегічним напрямком розвитку охорони здоров'я в усьому світі є фокусування всіх галузей медицини на потребах пацієнта. Це положення закріплене в документах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і лежить в основі Програми дій з основних лікарських препаратів (ЛП), затвердженої Європейським Регіональним Бюро ВООЗ.

У 1994 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняла резолюцію “Роль фармацевта у здійсненні переглянутої стратегії ВООЗ в галузі лікарських засобів”. У ній відзначена ключова роль провізора у суспільній охороні здоров'я й, особливо, в лікарських засобах і їх призначенні. Асамблея закликала фармацевтів і їх професійні асоціації в усьому світі “надавати інформативну й об'єктивну консультативну допомогу по лікарських засобах і їх використанню населенням”.

**Клінічна фармація** — це інтегративна прикладна наука, що поєднує фармацевтичні і клінічні аспекти лікознавства, головною задачею якої є створення надійних теоретичних основ і методологічних підходів раціонального застосування лікарських препаратів.

Участь провізора в проведенні медикаментозної терапії сприяє вчасному доведенню до хворого лікарських засобів оптимальної якості, встановленню максимально раціональних шляхів та режимів введення, попередженню призначення несумісних лікарських препаратів, зведенню до мінімуму побічної дії ліків, а також зменшенню поліпрагмазії.

Клінічна фармація як предмет має своєю метою підготовку спеціалістів-провізорів, що володіють достатнім обсягом теоретичних знань та практичних навичок для проведення сумісно з лікарем роботи із забезпечення максимально раціональної лікарської терапії у конкретного хворого, а також для здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів в аптеці.

Роль клінічного провізора набуває особливого значення з впровадженням формулярної системи в заклади охорони здоров'я. На нього покладено здійснення моніторингу ефективності й безпечності застосування лікарських засобів (ЛЗ) у стаціонарі.

### **Задачі вивчення дисципліни:**

- засвоєння синдромів та клінічних симптомів найпоширеніших захворювань в клініці внутрішніх хвороб;
- засвоєння основних принципів симптоматичної медикаментозної терапії захворювань і патологічних станів, при яких можливе самолікування;
- засвоєння загальної методології та принципів вибору лікарських препаратів для ефективної та безпечної медикаментозної терапії, враховуючи функціональний стан хворого та фармакологічні особливості препарату;

- придбання необхідних теоретичних знань та навичок для здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів;
- вивчення факторів ризику розвитку та клінічних проявів побічної дії лікарських засобів та їх комбінацій;
- засвоєння принципів оцінки ефективності та безпечності застосування конкретних фармакологічних груп та лікарських препаратів під час проведення їх клінічної апробації;
- засвоєння навичок придбання, аналізу та подання інформації про фармакологічні властивості лікарських препаратів;
- ознайомлення з принципами медичної деонтології, етичними нормами поведінки провізора в клініці, взаємовідносинами провізора та лікаря, провізора та хворого;
- ознайомлення з основними видами медичної документації та методами клінічного обстеження хворих.

Клінічна фармація як навчальна дисципліна базується на вивченні студентами біології з основами генетики, нормальної фізіології, анатомії людини, мікробіології з основами імунології, патологічної фізіології, фармакології. Вона закладає основи теоретичних знань та практичних навичок в клінічній медицині та клінічній фармакології для проведення корекції лікарської терапії, здійснення вибору найраціональніших лікарських препаратів та їх комбінацій для конкретного хворого, сприяє формуванню уміння застосувати знання з клінічної фармації для здійснення фармацевтичної опіки у професійній діяльності. Крім того, дисципліна закладає основи здорового способу життя та профілактики порушення функцій організму в процесі життєдіяльності.

На сьогоднішній день на світовому фармацевтичному ринку представлено більше 500 тис лікарських препаратів, з них на початок 2009 року більше 13 тис. зареєстровано в Україні. Щорічно росте число препаратів на ґрунті нових субстанцій. У середньому - 29 субстанцій на рік.

Ріст виробництва тісно пов'язаний з вжитком. Об'єм продажу ліків на 13 ведучих лікарських ринках світу щорічно зростає. Такі глобальні зміни в сфері економіки, фармації і психології споживача змінили

У 1950 – 1960 рр. вся відповідальність за лікування лежала на лікареві. Пацієнт терпеливо чекав допомоги, повністю йому довіряв, пасивно відносився до свого здоров'я. Престиж провізора не був високим. У 1970 р. надається увага факторам ризику - потрібно уникати всього: нікотину, цукру і т.д. У 1980 р. спрямовується активний підхід до здоров'я - біг, дієта, мінеральні води, вітаміни, часник і т. д. У 1990 р. появляється тенденція до збереження балансу між впливом несприятливих факторів сучасного життя і оздоровчих заходів. Зростає зацікавлення методами оздоровлення, профілактичними лікарськими заходами, люди захоплюються фіто- і гомеопатією. Зменшилась доля екстемпоральних засобів, з'явилась категорія безрецептурних ліків. Зросла роль провізора.

З однієї сторони, лікар не встигає оволодіти колосальним об'ємом інформації і проявляє вимушений консерватизм у фармакотерапії. З іншого боку, грамотний, вимогливий до свого здоров'я, насичений засобами масової інформації пацієнт, що не має лишнього часу для лікаря, все частіше звертається до провізора, минаючи лікаря. Провізор починає займати ключову позицію в системі самолікування.

Тому кожен фармацевтичний працівник повинен бути знайомий як із загальною етикою, так і з професійною *медичною і фармацевтичною етикою та деонтологією.*

Найважливіший принцип медичної етики бів сформульований майже 2500 років тому Гіппократом у його клятві, де було написано, що медик зобов'язується робити все відповідно до його можливостей і знань на користь хворого й утримуватися від того, що принесе шкоду.

Вимоги медичної деонтології мають важливе значення при клінічних випробуваннях лікарських засобів, бо проводяться на людях. Тому медико-юридичні й медико-деонтологічні проблеми мають особливе значення в клінічній фармакології. Саме тому для захисту

прав людини розроблений ряд етичних кодексів, які керуються в першу чергу інтересами пацієнта. Ще у 1947 році Міжнародний військовий трибунал розробив Нюрнбергський кодекс, у 1964 році – Хельсінська декларація з рекомендацій для лікарів по біомедичних дослідженнях на людях і цілий ряд інших документів. Зараз у кожній державі існують Комітети з етики при відповідних вищих органах охорони здоров'я, у кожному лікувальному закладі – спеціальні комісії з біоетики клінічних досліджень.

На теперішній час обговорюється етичність дослідження тератогенної дії ЛЗ на здоров'я вагітних-добровольців, що планують переривання вагітності, бо участь у такому дослідженні робить неможливим для жінки змінити свою думку про переривання вагітності. Серйозно обговорюється етичність використання плацебо при проведенні клінічних випробувань, бо плацебо недопустиме у хворих з тяжкими захворюваннями (онкохворі, пацієнти з колагенозами).

Фармацевтична етика як частина загальної етики є наукою про моральну цінність вчинків фармацевтичних працівників всіх ланок, їх поведінку у сфері своєї діяльності. Це обумовлюється особливостями їх практичної діяльності, положенням і роллю в суспільстві.

Фармацевтична етика відрізняється як від лікарської, так і від торгової. Особливо це торкається відносин з хворим, виробництва і збуту лікарських препаратів. Специфіка фармацевтичної етики полягає в тому, що аптечні працівники не лікують хворого, не роблять призначень, а лише прагнуть допомогти йому швидким і точним приготуванням і відпуском потрібних ліків, психотерапією, вселяючи у хворого віру в одужання, в позитивну дію препарату, фармацію і медицину в цілому.

Деонтологія (deon - належне, logos - вчення) - це розділ етики, в якому розглядаються проблеми обов'язку і належної поведінки як специфічної для моральності форми прояву соціальної необхідності. Фармацевтична деонтологія вивчає норми поведінки провізора,

спрямовані на максимальне підвищення ефективності медикаментозної терапії й створення сприятливого клімату у взаєностосунках з хворим, лікарем, колегами по роботі. Вона розглядає вимоги і правила поведінки фармацевтичного працівника, що забезпечують виконання ним професійного обов'язку, питання його совісті, честі й гідності, які служать показником високої цивільної відповідальності.

Важливими проблемами фармацевтичної етики й деонтології є розробка етичних основ управління аптечним колективом і вдосконалення морально-психологічного клімату в ньому, вивчення специфіки етичних відносин в аптечних колективах, суперечностей, які виникають в них, і пошук шляхів їх вирішення.

Витоки становлення фармацевтичної етики і деонтології нерозривно пов'язані з лікарською етикою і деонтологією, оскільки на певному історичному етапі функції лікування і приготування ліків були нероздільні один від одного.

Враховуючи важливість проблеми, у 1997 році Радою Міжнародної фармацевтичної федерації був прийнятий Етичний кодекс фармацевтів. У ньому сформульовані принципи, які визначають зобов'язання і відповідальність фармацевтичних працівників.

До основних принципів етики фармацевта слід віднести наступні: його головний обов'язок - піклуватися про благополуччя кожного клієнта (пацієнта), однаково ставитися до кожного з них, поважати право особи на свободу вибору виду лікування. Фармацевт повинен поважати й гарантувати право особи на конфіденційність. У професійних відносинах він повинен поводитися відкрито і чесно, служити потребам людини, громадськості і суспільства.

Важливим елементом фармацевтичної етики і деонтології є етичні правила, регулюючі *взаєностосунки провізорів і лікарів*, які повинні виходити з принципів гуманізму і високого усвідомлення кожним свого громадянського обов'язку. Ці відносини повинні будуватися на основі взаєморозуміння і взаємоповаги, підтримки авторитету один



одного в очах хворого, бути дружніми, діловими, у формі товариської співпраці і взаємодопомоги.

Головним у взаємостосунках медичних і фармацевтичних працівників є загальна мета - збереження здоров'я і благополуччя пацієнтів. При цьому лікар несе навантаження, пов'язане з постановкою діагнозу і призначенням ліків. Задачею ж провізора є допомога лікарю у виборі необхідного препарату, надання повної інформації про його властивості, синоніми і аналоги, сумісність з іншими ліками й ін. Таким чином, лікар і провізор повинні працювати як колеги, з повагою відноситися до досвіду і знань один одного.

Лікарі і фармацевтичні працівники не повинні допускати нетактовних висловів на адресу один одного, принижувати гідність один одного, допускати негативні вислови на адресу один одного у присутності хворого.

В обов'язки провізора входить систематична інформація лікарів про лікарські препарати, їх наявність, використовувані аналоги, інформація про нові лікарські препарати.

При зверненні в аптеку лікаря провізор зобов'язаний дати йому професійно-вичерпну інформацію про лікарський препарат. Неповна або неправильна відповідь може підірвати авторитет провізора у лікаря.

Аптечні працівники згідно своєї професійної діяльності постійно спілкуються з хворими і їх родичами. Необхідність прояву по відношенню до них особливої чуйності, увага і терпіння диктуються тим, що йдеться про здоров'я і навіть життя хворого, а також тим, що у хворого порушене адекватне сприйняття оточуючого. Звідси і витікає основне завдання *провізора* - укріпити віру *хворого* в необхідності прийому ліків відповідно до розпоряджень лікаря, вселити надію на одужання. Слід пам'ятати, що оптимістична інформація беззастережно приймається хворим на віру. Для цього провізор повинен мати високі професійні й моральні якості, правильно будувати й регулювати свої

взаємовідносини з відвідувачами аптеки, використовуючи методи психологічного впливу на хворого.

Моральні й правові аспекти взаємостосунків провізора і хворого вимагають збереження в таємниці деяких несприятливих відомостей про захворювання, а також про те, при якому захворюванні застосовуються ті чи інші ліки. Це сприяє збереженню психічної рівноваги хворого, сприятливо впливає на лікування, даючи можливість мобілізувати фізичні і духовні сили на боротьбу з хворобою.

Таким чином, дотримання принципів фармацевтичної етики і деонтології є свого роду мистецтвом перемагати хвороби не тільки ліками, але і словом, співчутливим відношенням. А щоб серце і відчуття не підвели і підказали правильне рішення, є хороше правило деонтології, сказане в XVII столітті англійським лікарем Сейднемом: треба поставити себе в положення хворого і обходитися з ним так, як би ти хотів, щоб відносилися до тебе в аналогічній ситуації.

## **1.2. Оригінальні та генеричні лікарські препарати.**

### **Самолікування й фармацевтична опіка**

**Лікарські засоби (ЛЗ)** – це речовини або їх суміші природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, які застосовуються з метою запобігання вагітності, лікування, попередження чи діагностики захворювання у людини або тварини або зміни стану й функцій організму. Це фармакологічні засоби, дозволені уповноваженим на те органом відповідної країни (Державним фармакологічним центром МОЗ України) в установленому порядку для застосування. Для позначення речовин, ще не дозволених до застосування в якості лікарських препаратів, використовують термін *«фармакологічна речовина»* - речовина з фармакологічною активністю, яка досліджується.

ЛЗ характеризуються наступними поняттями: *«хімічна назва»* - це хімічна назва діючої речовини (субстанції). Діючими речовинами

(субстанціями) є біологічно активні речовини, які можуть змінювати стан та функції організму і мають профілактичну, лікувальну або діагностичну дію й використовуються для виробництва готових лікарських засобів. За своєю суттю вона є «міжнародною непатентованою назвою» засобу, затвердженою ВООЗ. На сьогоднішній день для позначення ЛЗ використовують міжнародну непатентовану назву, яка використовується у національних і міжнародних фармакопеях – збірниках стандартів і положень, що є нормативами якості лікарських засобів. Для точного позиціонування фармацевтичних препаратів також прийняті коди міжнародної Анатомо-Терапевтично-Хімічної системи класифікації (коди АТХ). По-англійськи це звучить Anatomical Therapeutic Chemical (АТС). Але ядром інформації про фармацевтичний препарат є МНН (Міжнародна Непатентована Назва) його активної речовини (або речовин). Використання МНН (INN - International Nonproprietary Names) значно допомагає лікарям і фармацевтам орієнтуватися в асортименті фармацевтичної продукції, що постійно збільшується, полегшує процес відбору лікарських препаратів і проведення фармакоекономічних і маркетингових досліджень з метою закупівлі лікарських препаратів медичними установами. Кожен лікарський засіб як продукт певної фармацевтичної фірми може мати свою *торгову і фірмову назву*, які є їхньою комерційною власністю.

Сучасний ринок фармацевтичної продукції України характеризується надзвичайною різноманітністю. Тому під час вибору необхідного ЛЗ споживач орієнтується насамперед на його назву. Так, наприклад, парацетамол має таку ж МНН, у США торгова назва його ацетамінофен, а у Великобританії – парацетамол, інші (торгові) назви його – тайленол, панадол, панамакс, пердолан і ряд інших, а хімічна назва субстанції N-(4-гідроксифеніл)-ацетамід.

Провізор повинен враховувати не тільки фармакологічні властивості препарату, але і його вартість. Тому провізор повинен мати чітку уяву про характерні особливості оригінальних (брендових) і генеричних препаратів.

**Оригінальний або брендовий препарат** – це власність компанії, що його розробила, або компанії-володаря і ліцензії на його продаж. Активна речовина має патент, одержаний в установленому законом порядку. До закінчення терміну дії патенту ніяка інша фармацевтична компанія не має права синтезувати і використовувати цю активну речовину в комерційних і некомерційних цілях.

Не слід сплутувати з цим поняттям інше – „оригінальна (торгова) назва лікарського препарату” – запатентовану назву з метою захисту права його виключного використання тільки компанією, що володіє торговою маркою або патентом на назву (але не активну речовину). За назвою можна ідентифікувати певний препарат.

На відміну від патенту на активну речовину, власність на оригінальну торгову назву зберігається і по закінченні терміну дії патенту на активну речовину. Навіть законодавством багатьох держав дозволяється зберігати торгову марку при заміні допоміжних речовин і навіть активних речовин у комбінованих препаратах .

Брендові препарати – найбільш вивчені препарати. Фірма зацікавлена у зборі повної інформації про них. Це дуже дорогі препарати.

Український ринок лікарських засобів - це ринок генериків.

**Генеричні ліки** - це еквіваленти оригінальних лікарських препаратів, які можуть надійти на ринок після закінчення терміну їх патентної охорони. Генеричні ліки включають тотожну діючу речовину, яка відповідає тотожним вимогам при розробці, виробництві і при контролі безпечності, мають таку ж якість, безпечність і ефективність, як оригінальні марочні ліки.

Генеричні ліки можуть виходити на ринок як фірмові, з власною зареєстрованою торговою маркою, наприклад: Ібалгін®, який включає діючу речовину - ібупрофен, або як немарочні, які в назві вживають спрощену назву діючої речовини (наприклад: диклофенак чи метформін), мають ту ж лікарську форму.

В чому полягає головне значення генеричних еквівалентів? Генеричні ліки дешевші, а тому вони доступніші для всіх. Генеричні еквіваленти реалізуються за ціну, яка на 20% - 80% нижча, ніж оригінальні ліки. Причому якість, ефективність і безпечність у генеричних ліків відповідає якості, ефективності і безпечності оригінальних препаратів. Еквіваленти сприяють інновації і змаганням, чим створюють конкуренцію оригінальним продуктам. Якби оригінальні ліки займали постійну монополію, не було б причин для інновації.

Між генеричними і оригінальними ліками немає суперечності. Ширше використання генеричних еквівалентів приводить до економії коштів, які потім можна використати на дорожчі оригінальні ліки там, де це дійсно потрібно.

Чому генеричні еквіваленти дешевші, ніж оригінальні ліки? Оригінальні ліки знаходяться в монопольній позиції, коли охороняються патентом, а тому мають можливість утримання вищих цін. Для генеричних еквівалентів при розробці не треба знову повторювати всі доклінічні й клінічні випробування, але можна посилатися на існуючі клінічні дані оригінального препарату. А тому розробка препарату набагато дешевша.

Як гарантується безпечність і ефективність генеричних еквівалентів? Кожний препарат перед випуском на ринок повинен пройти процедуру державної реєстрації. На сьогоднішній день назва ЛЗ проходить реєстрацію в двох державних відомствах — МОЗ України та в Державному департаменті інтелектуальної власності. Причому реєстрація назви ЛЗ в МОЗ України відповідно до Закону «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. — одна з необхідних умов для подальшого виробництва та реалізації конкретного лікарського препарату в Україні, тоді як мета реєстрації назви ЛЗ в Державному департаменті інтелектуальної власності полягає в перетворенні її на торгову марку, правова охорона якої здійснюється згідно з

Господарським кодексом України та Законом України «Про охорону прав на знаки для товарів і послуг» від 15.12.1993 р.

Реєстрація лікарського засобу здійснюється ДФЦ МОЗ України. Протягом процедури реєстрації, згідно з Наказом МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 "Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення", контролюються якість, безпечність та ефективність лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб видається терміном на 5 років. Протягом дії реєстраційного посвідчення виробник несе відповідальність за безпечність та якість препарату. Однією з умов щодо перереєстрації лікарського засобу в Україні є надання регулярно обновлювального звіту з безпечності лікарського засобу під час дії реєстраційного посвідчення.

Оскільки у світі докорінно змінилася роль фармацевта в системі охорони здоров'я, основною метою його професійної діяльності стає не стільки збільшення асортименту й якості лікарських препаратів на ринку, скільки підвищення ефективності і безпечності медикаментозної терапії конкретного хворого. Для здійснення цієї мети Міжнародна фармацевтична федерація (МФФ) зобов'язує всіх практикуючих фармацевтів забезпечити кожному хворому належну якість фармацевтичної опіки.

Зміни в професійній діяльності провізора тісно пов'язані з розвитком концепції самолікування.

**Самолікування** – це використання споживачем лікарських препаратів, що є у вільній продажі, для профілактики і лікування порушень самопочуття і симптомів, розпізнаних ним самим. На практиці поняття самолікування включає також лікування членів сім'ї і знайомих.

Таке визначення самолікування дане в документах ВООЗ. Ключовою характеристикою його є відповідальність хворого за своє здоров'я, тому у 1994р. Європейська асоціація виробників безрецептурних препаратів (AESGP) термін самолікування перетворила у “відповідальне самолікування”.

Важливо зазначити, що вживання ліків, які не є у вільному продажі, під власну відповідальність, але без кваліфікованого контролю (за порадою друзів), не слід вважати самолікуванням, а є цілком недопустимим явищем, хоча і дуже розповсюдженим у реальному житті.

Поняття “самодопомога” передбачає випадки, коли необхідно полегшити свій стан при недомаганнях у момент загострення хронічного захворювання до відвідин лікаря, здійснити до прибуття лікаря першу медичну допомогу.

**Самопрофілактика** захворювань полягає у прийнятті населенням заходів щодо зменшення ризику виникнення захворювання, виявленні симптомів захворювання на дуже ранній стадії для попередження розвитку хвороби або для легшого його перебігу, заходів із попередження рецидивів захворювання, покращення якості життя хворого.

Об'єктивними причинами розвитку концепції самолікування в сучасних умовах є зменшення участі держави в питаннях охорони здоров'я населення у зв'язку з подорожчанням системи охорони здоров'я, збільшення тривалості життя, а, отже, переважання хронічних захворювань і збільшення частки людей похилого віку. Важливе значення має подорожчання медичних послуг і ріст загальноосвітнього й життєвого рівня людей, а також збільшення номенклатури безрецептурних лікарських препаратів і їх активна реклама в засобах масової інформації.

З однієї сторони, лікар не встигає оволодіти колосальним об'ємом інформації і проявляє вимушений консерватизм в фармакотерапії. З

другої сторони, грамотний, вимогливий до свого здоров'я, насичений засобами масової інформації пацієнт, що не має лишнього часу для лікаря, все частіше звертається до провізора, минаючи лікаря. Провізор починає займати ключову позицію в системі самолікування.

Самолікування – це не альтернатива лікарській терапії. Воно має межу там, де картина хвороби і її причини незрозумілі для непрофесіонала, а використання ліків на свій страх і ризик може нанести шкоду.

Людині треба пояснити, коли можна займатися самолікуванням, а коли – звертатися до лікаря. Якщо шляхом самолікування через 2-3 дні симптоми не усунулись, звертатися до лікаря необхідно. Або звертання необхідне при появі „загрозливих” симптомів, інформацію про які пацієнт повинен одержати у провізора, коли одержує ліки.

### **Позитивними моментами самолікування є:**

- економія часу і грошей пацієнтів;
- зменшення навантаження поліклінік;
- запотребованість спеціаліста нового покоління – клінічного провізора;
- активне впровадження в практику аптек фармацевтичної опіки;
- збільшення прибутку аптек;
- активна участь лікарів і провізорів у формуванні номенклатури ОТС-препаратів.

### **Від'ємні сторони самолікування:**

- небезпека несвоєчасного звернення до лікаря;
- високий ризик ускладнень захворювань;
- високий ризик побічних дій.

**Препарати безрецептурного відпуску** – ОТС – препарати (від англ. over the counter) - це обширна група ліків, які пацієнт може купити для самолікування прямо в аптеці без рецепта лікаря. Це невід'ємна складова частина й необхідна умова успішного розвитку концепції самолікування.



**ОТС-препарати** - це різні фармакологічні групи: анальгетики, жарознижувальні, антациди, антигістамінні, протикашльові тощо, які можуть давати серйозні побічні ефекти.

Перелік препаратів відрізняється в кожній державі, але критерії відбору їх повинні бути загальними для всіх і базуватися на достовірних даних, терапевтичній широті й вартості.

У відповідності з положеннями Директиви Європейської Ради 92/26/ЕЕС (на даний час ввійшла в Директиву Європейського парламенту і Ради ЄС 2001/83/ЕС від 6.11.2001 р. „Кодекс Європейської співдружності по лікарських препаратах для людини” – частини VI, статті 70-75) всі препарати доступні для відпуску без рецепта, крім випадків, коли вони можуть □ представляти пряму або дотичну небезпеку навіть при правильному вживанні, але без спостереження лікаря; □ звичайно виписуються лікарем для парентерального вживання; □ вживаються часто і в більшості випадків неправильно, в зв'язку з чим небезпечні для здоров'я людини, і містять субстанції чи інгредієнти, активність чи побічні ефекти яких потребують подальшого вивчення.

Остаточне рішення, до рецептурного чи безрецептурного розряду відноситься лік, приймається компетентними органами кожної держави. Тим не менш, 29. 09. 1998 р. Європейська комісія видала рамочні правила – „Посібник по змінах категорії відпуску лікарських препаратів для людини”, де були детально описані вимоги до ОТС-препаратів”.

Державний Фармакологічний Центр України щороку переглядає „Перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які випускаються за рецептами (без рецептів) з аптек і аптечних пунктів”, який затверджується відповідними наказами МОЗ України.

**Призначення ОТС-препаратів.** В основному - це засоби симптоматичної терапії, оскільки не впливають на причину і механізм розвитку хвороби. Розраховані на короткочасний проміжок часу і

лікування нетяжких станів, що не потребують втручання лікаря. Основна мета їх застосування: швидко зменшити симптоми захворювання; обійтися без лікаря, що зменшить навантаження на медичну службу; підвищити доступність лікувальної служби для населення, що проживає у віддалених районах.

**Фармацевтична опіка** – це комплексна програма взаємодії провізора і пацієнта протягом всього часу медикаментозної терапії від відпуску препарату до закінчення його дії. Це відповідальність провізора перед конкретним пацієнтом.

Поняття “фармацевтичної опіки” містить у собі, у першу чергу, залучення фармацевта разом з лікарем до активної діяльності для збереження здоров’я і запобігання захворюваності населення. На фармацевта покладається обов’язок забезпечити пацієнта не тільки якісними ліками й виробами медичного призначення, але й сприяти їхньому раціональному використанню. Для цього фармацевт повинен надати хворому повну інформацію про ліки, лікарські форми й особливості їх застосування, вплив на фармакодинамічні ефекти препарату віку, статі, захворювань нирок, печінки тощо, взаємодію ліків з іншими лікарськими препаратами та їжею, можливий несприятливий вплив ліків на організм хворої людини.

Для здійснення належної фармацевтичної опіки необхідно, щоб провізор володів достатнім обсягом медичних знань, що дозволить взаємодіяти з лікарем на рівні “рівноправного терапевтичного партнерства”, здійснювати контрольну функцію із виявлення серед відвідувачів аптеки осіб з “загрозливими” симптомами, які вимагають обов’язкового скерування до лікаря, надавати консультативну допомогу хворому при відпуску безрецептурних препаратів для самолікування.

Теоретичною базою при проведенні консультативної роботи серед лікарів та населення з питань раціональної лікарської терапії й при здійсненні провізорами фармацевтичної опіки пацієнтів є клінічна фармація.

Основою для фармацевтичної опіки є професійні знання, досвід провізора, норми професійної фармацевтичної етики, відношення провізора до хворого, своїх обов'язків. При відпуску ОТС-препаратів для здійснення фармацевтичної опіки провізор повинен здійснити наступний алгоритм:

- встановити, для якого симптома потрібен лік;
- з'ясувати, чи не потрібен лікар для ліквідації симптомів;
- визначити фармакологічну групу;
- вибрати з групи препарат.

### **1.3. Основні види медичної документації**

Важливе значення має при виборі препарату *медикаментозний анамнез* – збір відомостей про попередню терапію, адже попереднє лікування може бути причиною симптомів, проти яких призначається нова терапія.

Після вибору безрецептурного препарату фармацевтична опіка включає рекомендації:

- вибір оптимальної лікарської форми й шляху введення;
- особливості індивідуального дозування;
- особливості взаємодії між препаратами, їжею, алкоголем;
- час доби прийому препарату;
- про несприятливий вплив на органи;
- про умови зберігання.

Для виконання фармацевтичної опіки *провізор повинен вміти* ініціювати діалог з пацієнтом; задавати ключові питання; знати симптоми основних поширених захворювань; прийняти рішення про можливість самолікування; переконати хворого на консультацію у лікаря при появі несприятливих „загрожуючих” симптомів; забезпечити конфіденційність інформації; добре орієнтуватися в номенклатурі ОТС-препаратів; добре знати хімічні, фармацевтичні, фармакологічні властивості ОТС-препаратів; представити об'єктивну інформацію про ліки в доступній формі; допомагати пацієнтам

здійснювати самолікування; надавати консультації споживачам для здійснення ними свідомої турботи про своє здоров'я.

Оскільки пацієнт приходить в аптеку без діагнозу лікаря, при самолікуванні вихідним моментом є самодіагноз пацієнта. Отже, провізор - ніким не замінний консультант пацієнта, що хоче приступити до лікування.

**Контрольна функція провізора** знаходить своє відображення в спілкуванні, коли він через консультативну бесіду одержує інформацію, необхідну для початку лікування. При цьому провізор – не конкурент лікаря, він диференційовано підбирає пацієнтів для колеги-лікаря.

Крім того, контрольна функція провізора поширюється на:

- профілактику застосування невідповідних за показаннями ліків;
- вказівки про умови раціонального застосування;
- пояснення ризику небажаних побічних ефектів;
- обмеження застосування окремих категорій ліків.

Провізор повинен знати, що в медичних закладах на кожну особу (хворого) заводиться медична документація – в поліклініках – *амбулаторна карта*, у стаціонарах (лікарнях, диспансерах) – *історія хвороби з доданим до неї листом лікарських призначень* на кожне окреме стаціонарне поступлення. В амбулаторних картах відображається згідно дат звертання причина звертання до лікаря, скарги пацієнта, дані його обстеження, діагноз і призначене лікування. Історія хвороби стосується окремої хвороби чи комплексу захворювань на певний відрізок часу, де щоденно, а іноді і погодинно описується стан хворого, думки щодо діагнозу й обґрунтування призначеного лікування, де відображені результати всіх лабораторних й інструментальних методів дослідження пацієнта.

## 1.4. Види лікарської терапії. Вступ до клінічної фармакології.

### Клінічні аспекти фармакокінетики й фармакодинаміки. Впливи на фармакодинамічний ефект. Контроль ефективності лікарських препаратів.

#### Види лікарської терапії:

1. *етіотропна* – коли медикаментозне лікування направлене на корекцію або ліквідацію причини захворювання (антибіотики при пневмонії);

2. *патогенетична* – коли здійснюється вплив на механізм розвитку захворювання (вплив сечогінних засобів + інгібіторів ангіотензинперетворюючих ферментів + антагоністів кальцію при артеріальній гіпертензії);

3. *симптоматична* – коли не вдається вплинути на причину чи патогенез захворювання (температурознижуючі засоби при інфекційному захворюванні, наркотичні засоби при інфаркті міокарда);

4. *замісна* – коли є недостатність природних біологічно активних речовин і виникає потреба в їх призначенні (інсулін при цукровому діабеті);

5. *профілактична* – коли препарат призначають з метою попередження виникнення захворювання (аспірин для попередження інфаркту міокарда чи інсульту хворим похилого віку при атеросклерозі).

**Клінічна фармація, як і клінічна фармакологія, займається вивченням лікарських засобів, їх ефективністю й безпекою, оптимізацією медикаментозної терапії. Час від поступлення препарату в організм до розвитку терапевтичної дії ділиться на кілька етапів, які вивчають різні розділи фармакології. Вивільнення активної речовини з наповнювача і поступлення її в організм – це *фармацевтичний процес*.**

**Фармакокінетика** (грец. *Pharmakon* – лікарська речовина і *kinetikos* – те, що стосується руху) вивчає абсорбцію, розподіл, біотрансформацію й екскрецію лікарських препаратів в організмі.

Розрізняють експериментальну та клінічну фармакокінетику. Головне завдання *експериментальної фармакокінетики* – вивчення процесів трансформації лікарських речовин у живому організмі тварин

у нормі і при моделюванні хвороб. *Клінічна фармакокінетика* досліджує процеси надходження, розподілу, біотрансформації та екскреції лікарських речовин, а також залежність фармакотерапевтичного ефекту від концентрації лікарської речовини та її метаболітів у біологічних рідинах і тканинах. Ці дослідження лежать в основі визначення дозування лікарських препаратів, що забезпечує їх необхідну концентрацію в середовищах організму для досягнення оптимального лікувального ефекту.

Впровадження в медичну та фармацевтичну галузь високочутливих (радіоімунних, імуносорбентних, хроматографічних, мас-спектрометричних та ін.) методів кількісного визначення вмісту лікарських речовин у біологічних середовищах сприяло розробці методів математичного моделювання фармакокінетичних процесів.

Фармакокінетичні дослідження завжди проводяться при створенні нових лікарських препаратів: доклінічному випробуванні нових фармакологічних речовин та при проведенні першої фази клінічних досліджень.

З метою контролю за підтримкою ефективної та безпечної кількості лікарського препарату в організмі застосовують терапевтичний моніторинг його концентрацій при лікуванні. Удосконалення методів аналітичних технологій вже дозволяє включати моніторинг деяких лікарських засобів (аміноглікозиди, циклоспорин, дигоксин, фенітоїн та ін.) до стандартного обстеження пацієнтів.

Знання основних положень фармакокінетики, уміння ними користуватися на практиці має важливе значення у випадках, коли незрозумілі причини неефективності проведеної фармакотерапії, чи є поганим перенесення лікарського препарату при лікуванні хворих із захворюваннями печінки й нирок, при призначенні декількох лікарських препаратів і ін.

**Фармакодинаміка** – розділ фармакології, що вивчає дію ЛЗ на організм, включаючи функціональні зміни органів і систем, біохімічні процеси, механізми дії ЛЗ, виявлення *клінічних* (головних) і *побічних*

*ефектів*, токсичних явищ тощо. Відомості про фармакодинаміку ЛР необхідні для раціональної фармакотерапії.

Переважає більшість ліків спричиняє лікувальну дію шляхом зміни функції клітин, взаємодіючи з їх структурними елементами: мембранами, мітохондріями, ферментами, нуклеїновими кислотами й іншими субклітинними структурами. При цьому під дією ЛР, як правило, в організмі не виникає нового, неприродного типу діяльності клітин. Змінюється тільки інтенсивність (збуджується або гальмується) специфічних функцій клітин. Завдяки гальмуванню чи посиленню функції клітин лікарськими речовинами досягається бажаний лікувальний ефект, який нерідко супроводжує і побічна (небажана) дія (ПД).

Залежно від місця застосування ЛЗ і всмоктування його в кров розрізняють *місцеву* і *резорбтивну* дію ЛР. У свою чергу резорбтивна дія може бути зумовлена *прямим* або *непрямим* (рефлекторним) впливом ЛР на ефектор (наприклад, етимізол стимулює дихальний центр прямо, а цитітон – рефлекторно). Специфіка структур клітинних рецепторів визначає пряму *вибіркову* (специфічну) дію ЛР. Якщо речовина не має вибіркової дії, то її називають *неспецифічною*. Деякі із засобів неспецифічної дії пригнічують функцію будь-якої живої клітини; їх відносять до засобів загальноклітинної дії.

З фармакотерапевтичної точки зору слід розрізняти головну й побічну дію ліків. Головною є дія, за допомогою якої досягається терапевтичний ефект, решта всіх фармакологічних реакцій – *побічні явища*. Залежно від цілей лікування головна й побічна дії ЛЗ можуть мінятися ролями. Наприклад, при лікуванні артеріальної гіпертензії головною дією бета-адреноблокаторів є зниження АТ, але при цьому може порушуватися функція органів дихання (бронхоспазм). При лікуванні бронхообструктивних станів головна дія бета-адреностимуляторів пов'язана з впливом на специфічні бета-адренорецептори, але виникає побічна дія – підвищення артеріального тиску.

До негативних побічних явищ відносяться: алергічні реакції, ембріотоксична, тератогенна, мутагенна, канцерогенна дії, ідіосинкразія тощо.

Під *зворотною дією* ЛР мають на увазі повне відновлення функцій органу або організму після фармакологічної дії (наприклад, пробудження після наркозу). *Незворотна дія* обумовлена деструкцією клітин і тканин.

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

У клініці вибірковість дії визначають непрямым шляхом. Підсумовують усі випадки небажаної дії й 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 зменшується екскреція, печінки – біотрансформація, внаслідок чого дія таких лікарських засобів підвищується.

## **Дія лікарських препаратів здійснюється різними механізмами**

**Вплив ліків на специфічні рецептори.** Рецепторами є функціональні макромолекулярні структури, вибірково чутливі до



певних хімічних сполук: природних медіаторів або екзогенних речовин.

ЛР, що збуджують рецептори, називають *агоністами*, а речовини, що перешкоджають дії специфічних агоністів, – *антагоністами*. Антагонізм може бути конкурентним і неконкурентним. При *конкурентному* антагонізмі ЛР вступає у конкурентні відносини з природним медіатором або іншим агоністом за місця зв'язування в специфічних рецепторах. Блокада рецептора, викликана конкурентним антагоністом, може бути знята великими дозами агоніста.

До теперішнього часу ідентифікована безліч різних типів рецепторів. Їх класифікують за чутливістю до природних медіаторів або ендогенних метаболітів. Наприклад, рецептори, чутливі до ацетилхоліну, називають *холінорецепторами*, чутливі до норадреналіну – *адренорецепторами*, чутливі до гістаміну – *рецепторами гістаміну*. Визначені дофамінові, серотонінові, опіюїдні рецептори тощо. Відомі різні підтипи рецепторів. Наприклад, М-холінорецептори, Н-холінорецептори;  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -адренорецептори;  $H_1$ -

$H_2$ -,  $H_3$ -гістамінові рецептори тощо.

Унаслідок розвитку рецепторної теорії на основі вивчення ролі циклічних нуклеотидів (АМФ, ГМФ тощо) останнім часом виникло уявлення про вторинні передавачі (медіатори). Доведено, що у дії багатьох медіаторів, гормонів і ЛР беруть участь циклічні нуклеотиди. Наприклад, адреналін стимулює фермент аденілатциклазу, яка збільшує синтез цАМФ, а остання активує фосфорилазу.

**Вплив ЛР на активність ферментів.** Дія деяких ЛР базується на активації (індукції) або пригніченні (інгібуванні) активності певних ферментів. Наприклад, барбітурати, особливо фенobarбітал, викликають індукцію мікросомних ферментів печінки, що веде до прискорення їх метаболізму і розвитку звикання до них. Крім того, це

відображається і на швидкості біотрансформації сполук з інших хімічних груп.

Серед ЛР нерідко зустрічаються специфічні інгібітори ферментів. Наприклад, фізостигмін, прозерин й інші антихолінестеразні засоби пригнічують активність *ацетилхолінестерази*, яка руйнує ацетилхолін, і тим самим підвищують збудливість холінергічної системи. Інгібітори моноамінооксидази (ніаламід) перешкоджають руйнуванню катехоламінів (адреналіну, норадреналіну), що веде до збудження адренергічної системи.

**Фізико-хімічний вплив ЛР на мембрани клітин** лежить в основі змін транспорту різних іонів через клітинні мембрани. Наприклад, верапаміл, ніфедипін – «антагоністи іонів кальцію» - гальмують проходження іонів кальцію через «повільні» канали клітинних мембран. Це істотно відбивається на функції серцево-судинної системи.

**Пряма хімічна взаємодія ЛР з молекулами або іонами організму** (або що потрапили в організм) лежить в основі корекції явищ ацидозу або алкалозу, нейтралізації соляної кислоти антацидними засобами, утворення хелатних сполук з антидотами при отруєнні деякими хімічними речовинами.

Повторне вживання ЛЗ може приводити до *посилення* або *ослаблення* їх дії, а також до розвитку явищ медикаментозної залежності.

**Посилення ефектів** може бути наслідком *кумуляції* (накопичення) самої речовини в організмі (матеріальна кумуляція) чи кумуляції його ефектів. Матеріальна кумуляція виникає при повторному введенні ЛР, що повільно виводяться з організму (броміди, дигітоксин тощо). Накопичення ЛР в організмі може привести до токсичних явищ. Для попередження отруєння дозування таких препаратів і режим їх застосування повинні проводитися з урахуванням кумулятивних

властивостей. При захворюваннях печінки і нирок явища кумуляції можуть посилюватися.

**Ослаблення ефектів ЛР** при повторному їх застосуванні називається *звиканням* або *толерантністю*. Гостра форма звикання (в межах декількох годин) носить назву *тахіфілаксія*. Яскравим прикладом тахіфілаксії може служити значне зменшення гіпертензивної дії ефедрину при повторних введеннях протягом декількох годин. Причиною цього є те, що ефедрин – адреноміметик непрямого типу дії.

**Медикаментозна залежність** (пристрасть) виникає при повторному введенні деяких ЛЗ й інших речовин, що викликають ейфорію. Медикаментозна залежність може бути психічною або фізичною, або їх поєднанням. Речовини, що викликають залежність, часто називають *наркотиками*, а саме явище – *наркоманією*. При психічній залежності утримання від приймання наркотика супроводжується неприємними відчуттями душевного дискомфорту. При фізичній залежності дискомфорт посилюється фізичними розладами (синдром абстиненції). Чергова порція наркотика тимчасово усуває явище абстиненції.

**Сенсибілізація** (*sensibilis* лат. чутливий) – це підвищення чутливості при повторному введенні. У механізмі цього явища – утворення міцних зв'язків з білками (гаптен - антиген) з наступним розвитком *медикаментозної алергії*– через 7-12 днів або при повторному лікуванні на перше введення. Можливий розвиток *перехресної алергії* до речовин з подібною хімічною будовою (новокаїн – сульфаніламід, дикаїн, анестезин; бензилпеніцилін – пеніциліновий ряд і цефалоспорини, карбапенеми, монобактами).

**Ідіосинкразія** (*idios* - інший) – це спотворена чутливість організму до ЛР, зумовлена генетичними порушеннями, дефіцитом ферментів.

При застосуванні більшої частини антибактеріальних засобів, як і при вживанні імунодепресантів, глюкокортикостероїдів можливі

*пригнічення імунітету, дисбактеріоз* – порушення природного складу шкіри і слизових, *розвиток суперінфекції і хіміорезистентності мікроорганізмів*, тобто появляються штами мікроорганізмів, нечутливі до антибіотиків.

При повторних введеннях можливі прояви специфічних побічних ефектів як от від тетрацикліну – гепатотоксичність, від клонідину – сухість слизових.

**Віддалені шкідливі наслідки:** У перші дні – тижні вагітності для ембріона шкідливі багато препаратів, особливо гормони, цитостатики, сульфаніламід, нікотин, аспірин, тетрациклін (*ембріотоксичність*). *Тератогенність* можлива у 5 тиж - 3-4 міс вагітності, коли фармакологічні агенти порушують процеси ембріогенезу й органогенезу, тому характерна аномаліями розвитку плода від багатьох препаратів, у т.ч. гіпоглікемічних засобів, етилового спирту, індометацину, фенобарбіталу. *Фетотоксичність* може розвинути під впливом ЛЗ від 4 місяців вагітності до її завершення. Це порушення життєдіяльності органів плода в результаті дії ліків на нього (передчасне зарощення артеріальної протоки під впливом нестероїдних протизапальних ЛЗ, пригнічення дихання від дії резерпіну).

**Мутагенністю** називають вплив ЛЗ (найчастіше цитостатиків) на статеві клітини в процесі життя людини і навіть у період розвитку ембріона, що може привести до аномалій розвитку у дітей і в наступних поколіннях, бо успадковується. *Канцерогенними* називають лікарські речовини, які через певний відрізок часу можуть викликати ріст злоякісних пухлин.

На *клінічну ефективність* лікарських препаратів впливають властивості самої лікарської речовини, стан організму і зовнішнє середовище.

Мають значення **фізичні властивості ЛР:** її агрегатний стан, молекулярна маса, ступінь дисоціації (від цього залежить характер та швидкість дії), *шлях введення, лікарська форма*. Відіграє роль *розчинність* ЛР в різних середовищах (неполярні сполуки добре

розчиняються в ефірі, етанолі й мало у воді, полярні – розчинні у воді; недостатньо йонізовані, не проникають у кров, через бар'єри). Клінічна ефективність найбільше залежить від *дозы* препарату й *концентрації*, в якій його вводять.

Має значення при визначенні фармакодинамічної ефективності ЛЗ стан організму – *вид тварин* (для визначення ефективності серцевих глікозидів використовують серця жаб і голубів) і *раса* людини (чорношкірі люди мають іншу чутливість до певних речовин – гіпотензивний ефект у сечогінних засобів недостатній); *маса тіла і стать*; *вік і спадкові чинники* (знижена активність або повна відсутність ферментів, які приймають участь у біотрансформації ЛЗ; *індивідуальна чутливість* (алергічні реакції) і хворобливість організму (при патології печінки і нирок активність і токсичність ЛР підвищується).

З факторів зовнішнього середовища на клінічну ефективність ЛЗ впливають чинники, які змінюють *стан нервової системи* хворого, *температура* оточуючого середовища, *гіпоксія* (підвищення токсичності серцевих глікозидів, снодійних), *іонізуюче випромінювання і фотосенсибілізація*. Важливу роль відіграють *добові (циркадні ритми)*, які можуть підвищувати ефективність ліків в менших дозах. *Режим харчування і вживання ліків* у залежності від прийому їжі можуть знижувати ефективність ліків, як і *водне навантаження*, яке сприяє швидшому виведенню ліків.

**Анатомо-фізіологічні особливості організму людини різних вікових періодів, які впливають на фармакокінетику й фармакодинаміку ЛП.**

Вплив віку на фармакокінетику і фармакодинаміку ЛЗ виявляється в основному у новонароджених дітей і осіб літнього віку (старших 60 років). Особливості реакції дитячого організму на ЛЗ є предметом *педіатричної фармакології*, а в літньому віці – *геріатричної фармакології*.

### **Особливості фармакокінетики ЛР у новонароджених:**

- всмоктування ЛР з ШКТ відбувається повільніше, ніж у старших дітей;
- через тонку, добре васкуляризовану шкіру легко всмоктуються жиророзчинні препарати;
- всмоктування ЛР після ін'єкцій залежить від периферійної

вазомоторної нестабільності, відносно невеликої маси скелетних м'язів і підшкірного жиру з високим відсотком води;

– у новонароджених менше білків в плазмі крові, що обумовлює збільшення вільної фракції ЛР в крові;

– під впливом ЛР легко утворюється метгемоглобін і може мати місце гемоліз еритроцитів;

– гістогематичні бар'єри, особливо гематоенцефалічний, значно проникніші;

– інактивація ЛР в печінці й інших органах відбувається значно повільніше у зв'язку з недосконалістю багатьох ферментів;

– виведення ЛР значно повільніше, ніж у дорослих, у зв'язку з низькою фільтраційною й секреторною здатністю нирок.

**Особливості фармакодинаміки ЛР у новонароджених.** У дітей часто зустрічається зміна чутливості рецепторів до різних ЛР. Крім того, існують великі індивідуальні відмінності стосовно стандартних дозувань ЛЗ. Частота непрогнозованих реакцій на введення ЛЗ у новонароджених у 3-5 разів вища, ніж у дорослих.

У дітей (особливо у новонароджених) сильніше виявляються ефекти, властиві стимуляції парасимпатичних нервів, особливо блукаючого нерва, і слабше – з боку симпатичних нервів. У ряді випадків побічні реакції на ЛЗ у новонароджених обумовлені генетичними порушеннями.

У житті дитини умовно можна виділити декілька періодів, під час яких виявляються значні відмінності фармакокінетики і фармакодинаміки. Це перинатальний період (з 28 до 40 тижнів внутрішньоутробного розвитку) і ранній неонатальний (від народження до кінця 1-го тижня). Неонатальний період обмежується 4 тижнями життя дитини. Має значення ступінь доношеності дитини та її маса. Потім виділяють періоди до одного року, від 1 до 3 років. У дітей старших за 5-річний вік основні клініко-фармакологічні параметри мало відрізняються від тих же параметрів дорослих..

**Особливості фармакотерапії в похилому і старечому віці.** При фармакотерапії осіб похилого і старечого віку необхідно враховувати вікові особливості функціонування основних органів і систем,

відповідальних за всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення ЛР. У хворих цього віку змінюється чутливість рецепторних систем до ЛР, збільшується число побічних явищ. У зв'язку з цим необхідно враховувати можливість зміни як фармакокінетики, так і фармакодинаміки більшості препаратів.

Відомо, що з віком значно змінюються секреторна і моторна функції шлунково-кишкового тракту: підвищується рН в шлунку, сповільнюються абсорбція й евакуація, що призводить до зниження біодоступності багатьох ЛР.

Особливо важливе значення для метаболізму ЛР має зниження з віком активності ферментів печінки. Змінюється також елімінація ЛР у зв'язку із зменшенням ниркового кровотоку і числа функціонуючих клубочків, сповільнюється канальцева екскреція.

У літньому віці необхідно уникати великих навантажень лікарськими препаратами, недопустима поліпрагмація. Слід обмежуватися як можна меншою кількістю ЛЗ, початкові дози яких рекомендується зменшувати в 2 рази у порівнянні з дозами для осіб середнього віку.

Головним чином це відноситься до серцевих глікозидів, седативних, антигіпертензивних препаратів, нейролептиків, наркотичних анальгетиків. У той же час антибіотики й інші протимікробні засоби призначають у звичайній дозі за загальною схемою.

Для попередження медикаментозної інтоксикації необхідно слідкувати за водним і сольовим режимом хворих, добовим діурезом. Підвищення ефективності фармакотерапії можна досягти призначенням комбінацій ЛЗ в малих дозах із подібним лікувальним ефектом, проте з різними механізмами дії (що діють на різні ланки саморегуляції організму).

Для профілактики і лікування передчасного старіння застосовують так звані геріатричні засоби, до яких відносяться полівітаміни,

апілакотерапія (маткове молочко), адаптогени, новокаїнотерапія, тканинна терапія (суспензія плаценти).

**Сучасні методи контролю терапевтичної дії лікарських препаратів.** Сучасні лікарі й провізори постійно стикаються все з новими і новими ліками, досвід роботи з якими, на жаль, інколи обмежений, а в деяких випадках - відсутній. Причин тут декілька: кількісний номенклатурний «вибух» ліків в умовах формування ринку, інформаційні недоліки, труднощі організаційного, правового, регламентного й кадрового забезпечення на сучасному етапі й т. п. Все це вимагає розвитку і вдосконалення системи всестороннього контролю за ефективністю й безпечністю при вживанні вже зареєстрованих лікарських засобів (відповідно до вимог ВООЗ, регламентів Ради Європи, чинного законодавства України) як одного з магістральних напрямів здійснення державної політики в галузі ліків і, взагалі, охорони здоров'я населення України. Часто ризик настільки незначний, що його не слід приймати до уваги, але інколи він істотний. Тому лікарю завжди необхідно вирішувати питання користі/ризиків того лікарського засобу, який він вважає за доцільне призначити. Ризик не слід розглядати без врахування побічних ефектів лікарських засобів.

Рідкі, але серйозні, побічні ефекти, що можуть з'являтися вже після затвердження лікарського засобу, постійно підтверджують необхідність оцінки його безпечності, а також ефективності і адекватності вживання на різних рівнях системи охорони здоров'я після надходження у продаж.

У зв'язку з цим в останні 15 років інтенсивно розвивається фармакоепідеміологія, яка допомагає зрозуміти схеми і дози вживання ліків, а також їх реальний вклад в охорону здоров'я. Одним з її напрямів є вивчення побічної дії лікарських засобів. Для оцінки вірогідності того, що даний фармакологічний ефект пов'язаний з побічним ефектом, який спостерігається, використовують два критерії - ризик відносний і ризик неминучий (атрибутивний). Відносний



ризик - це відношення проявленої побічної дії в експериментальній групі до частоти її проявів у контрольній. Відносний ризик, рівний «1», означає, що зв'язок між фармакологічною дією і відповідними захворюваннями відсутній. Якщо відносний ризик більший ніж «1», то це означає, що серед осіб-учасників дослідження в експериментальній групі вірогідність розвитку захворювання вища, ніж у контрольній групі. Тому чим вищий відносний ризик, тим міцніший вказаний вище зв'язок. Відносний ризик менше «1» означає, що в учасників експериментальної групи вірогідність розвитку захворювання нижча, ніж в учасників контрольної групи. В останньому випадку ліки можуть проявляти лікувальний захисний ефект. Атрибутивний ризик дає уявлення про вплив ятрогенних захворювань населення в цілому на ефективність лікування. Доброякісні, але часті, ускладнення можуть мати значно більший вплив на загальну захворюваність і/або смертність, ніж серйозніші ускладнення, які виникають рідко.

### **Методами дослідження ефективності й безпечності лікування є:**

- офіційні клінічні випробування, які дозволяють виявляти лише часто виникаючі побічні реакції, тому що проводяться на обмеженому контингенті хворих (до 300); частота побічних реакцій складає 1:200;
- епідеміологічні дослідження, які проводяться після дозволу лікарського засобу до широкого вживання (включають 5000-10000 і більше хворих), виявляють побічні ефекти, які не очікуються;
- система реєстрації окремих повідомлень про побічні ефекти;
- загальнонаціональні статистичні дослідження;
- контрольовані клінічні дослідження (при вивченні нових лікарських засобів).

У спонтанній системі звітів про підозрювану побічну дію лікарями використовуються спеціально розроблені карти або звітні форми. Ці дані концентруються й аналізуються у національних або регіональних центрах. При цьому підході спеціально підготовлений медичний персонал проводить спостереження за пацієнтами, які госпіталізовані у відповідно підібрані палати, аналізує історії хвороби і проводить формалізоване опитування пацієнтів і лікарів. Обробка медичної

інформації й комп'ютерні бази даних у наш час існують у декількох варіантах технологій: у вигляді комп'ютеризованого збору й аналізу як медичної інформації, так і прописів призначень ліків у всіх хворих; відновлення зв'язків між даними при виписці із стаціонару і призначеннями у всіх хворих, що одержують фармакотерапію у відповідній галузі охорони здоров'я та у вигляді встановлення зв'язків між медичною інформацією і платіжними вимогами аптек.

У наш час не викликає сумніву, що багатьом побічним ефектам можна запобігти при вдумливішому відношенні лікарів до призначення препаратів. При цьому необхідно, щоб лікарі не лише дуже чітко знали особливості організму кожного хворого, але і максимально вичерпано розуміли специфічні особливості лікарських засобів.

Доцільним і правильним є запровадження у клініках посади клінічного провізора, котрий буде проводити *моніторинг медикаментозної ефективності й безпеки ЛЗ*. Він повинен здійснювати первинну експертизу фармакотерапевтичних призначень за критеріями відповідності показань, протипоказань, особливостей застосування і взаємодії ЛЗ, що вказані в Інструкції для медичного застосування ЛЗ протягом не пізніше 48 годин шляхом аналізу первинної документації. Аналогічно він здійснює таку саму заключну експертизу результатів лікування після вибуття хворого зі стаціонару (у випадку смерті – перед розтином) не пізніше 48 годин. Клінічний провізор в міру виявлення вносить інформацію щодо побічних реакцій чи відсутності ефективності ЛЗ до бази даних моніторингу, аналізує ці результати і звітує регулярно перед керівником лікувального закладу.

**Клініко-фармакологічні проби.** У медичній практиці використовується багато функціональних проб. Це методи дослідження, при яких на певну систему організму впливають зовнішні фактори, що змінюють організм людини, і внаслідок чого провокуються патофізіологічні стани й починає проявлятися скрита чи трудно діагностована патологія. Коли захворювання відоме, пробу

проводять для визначення ступеня її вираженості або для визначення компенсаторних можливостей певної системи організму. Наприклад, проба з фізичним навантаженням для діагностики ішемічної хвороби серця чи класу стабільної стенокардії, чи визначення ступеня серцевої недостатності.

Клініко-фармакологічні проби використовуються з тією ж метою, але при застосуванні лікарських засобів. Фармакологічні проби можуть також використовуватись з діагностичною метою. Наприклад, гістамінова проба викликає виділення шлункового соку і в залежності від введеної дози гістаміну на кг маси тіла відбувається максимальна чи субмаксимальна стимуляція слизової шлунка, що дозволяє відрізнити гастрит зі збереженою секреторною функцією від атрофічного гастриту. Іноді фармакологічні проби проводять для провокації певного патологічного стану – для провокації спазму коронарних артерій проводять ергометринову чи ацетилхолінову, дипиридамову проби. Підчас клініко-фармакологічних проб проводять детальне візуальне спостереження лікаря за хворим, крім того, кардіологічні проби проходять з ЕКГ- і/чи Ехо-КГ-контролем, контролем артеріального тиску, частоти серцевих скорочень.

**Дозування ліків.** Дія ЛР в дуже великій мірі визначається їх дозою. Доза – це та кількість речовини, яка потрапила в організм. Розрізняють дози терапевтичні (лікуючі), які поділяються на порогові, середні й максимальні. Дози ще бувають *разовими, добовими й курсовими*. При необхідності швидко створити високу концентрацію ЛР в організмі перша доза (ударна) перевищує подальші. Для порівняльної оцінки ЛР удаються до таких понять, як *середня ефективна доза (ЕД<sub>50</sub>)* – доза або концентрація речовини, що дає ефект 50% від максимального при градуйованих реакціях, а при альтернативних – у 50 % досліджуваних.

Мінімальні дози, в яких ЛР викликають початковий біологічний ефект, називають *пороговими* або *мінімальними діючими дозами*. У фармакотерапії найчастіше користуються середніми терапевтичними дозами. Якщо при їх призначенні ефект недостатньо виражений, дозу

підвищують до *вищої терапевтичної* дози. Подальше підвищення дози небезпечно токсичною дією (токсична і смертельна дози).

Для визначення межі безпечності ЛР використовують такі показники, як *терапевтичний індекс* або *широта терапевтичної дії*. Це діапазон між мінімальною терапевтичною і мінімальною токсичною дозою ЛЗ. Чим вона більша, тим безпечніший лікарський засіб. Зазвичай цей показник встановлюється в експериментах на тваринах і є відношенням середньої токсичної або середньої летальної дози (ЛД<sub>50</sub>) до середньої ефективної дози (ЕД<sub>50</sub>).

**Значення клінічних та лабораторно-інструментальних методів дослідження хворого як критеріїв ефективності та безпечності медикаментозної терапії.** Ефективність і переносимість ЛЗ, тривалість лікування залежать від патологічного процесу, який оцінюють за допомогою об'єктивних критеріїв. Призначаючи препарат, лікар повинен уявляти, яку дію він здійснює, за динамікою яких суб'єктивних і об'єктивних ознак, лабораторних чи інструментальних показників і через який час треба слідкувати, коли і які дослідження треба проводити.

Важливими є різні аспекти тривалого вивчення дії різних препаратів (регрес гіпертрофії лівого шлуночка під впливом гіпотензивних препаратів, вплив їх на ліпідний обмін через 6-9 місяців терапії). Важливе значення має визначення можливого терміну настання дії ЛЗ. Так, контроль за ефективністю антибіотика при лікуванні пневмонії ведуть за таким принципом - коли температура не знижується, стан хворого не покращується через 2-3 дні, препарат слід поміняти на інший у відповідності з результатами бактеріологічного дослідження мокротиння.

Існують різні критерії дослідження ефективності препаратів – контроль за величиною артеріального тиску при одноразовому вимірюванні чи добовому моніторингу, за ЕКГ-показниками при лікуванні антигіпертензивними і судинними препаратами, за діурезом, виділенням електролітів з сечею і кількість їх у крові при вживанні

діуретичних препаратів, за рівнем глюкози в крові й сечі, ацетонурією при лікуванні цукрового діабету.

## 1.5. Взаємодія лікарських речовин. Комбіновані ліки

Для лікування різних захворювань у клінічній практиці досить часто використовують одночасно (або по черзі) два і більше лікарських препаратів, які можуть вступати у взаємодію. При правильно підібраних поєднаннях ЛЗ ефективність комплексної фармакотерапії значно підвищується. В інших випадках взаємодія ліків може привести до небажаних, а іноді небезпечних наслідків.

Взаємодія (фізична, хімічна або фізико-хімічна) може мати місце на етапах приготування багатокомпонентних ліків в аптеці за прописами лікарів. Подібні взаємодії (несумісності) відносяться до розряду *фармацевтичних* і розглядаються в курсі технології лікарських форм. Взаємодія ЛЗ, що поступили в організм, називається *фармакологічною*.

Світова фармацевтична промисловість протягом останніх десятиліть накопичила великий досвід приготування багатокомпонентних ЛЗ, які проходять всебічну перевірку на сумісність всіх компонентів, що містяться у їх складі. Проте в клінічній практиці виникає ціла низка обставин, які необхідно враховувати у процесі лікування кожного хворого.

З клінічної точки зору виділяють *фармакокінетичну* і *фармакодинамічну* фази фармакологічної взаємодії ЛЗ.

**Фармакокінетична взаємодія.** Взаємодія ЛЗ може виявлятися в процесі їх всмоктування, метаболізму й екскреції. Всмоктування ЛЗ в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) може залежати не лише від взаємодії ЛЗ між собою, але й з їжею, а також з секретом шлунка й кишківника, залежить від рН середовища тощо. Зміни в швидкості

всмоктування важливі в гострих ситуаціях, коли необхідно швидко отримати максимальний ефект.

*Всмоктування ЛЗ з ШКТ* може бути змінене іншими ліками, якщо вони взаємодіють з ЛЗ хімічно, змінюють кислотність вмісту шлунка, кишок, впливають на швидкість проходження вмісту травним трактом або змінюють його флору. Так, наприклад, тетрациклін при взаємодії з катіонами алюмінію, кальцію, заліза, магнію утворює комплекси, які практично не всмоктуються. Засоби, що впливають на перистальтику ШКТ (послаблюючі, антихолінестеразні, спазмолітики, холінолітики), змінюючи швидкість просування вмісту по ШКТ, впливають на всмоктування ЛЗ.

Підвищення або зниження кислотності ШКТ можуть привести до зміни йонізації молекул ЛЗ і їх всмоктування. Тому антацидні засоби, збільшуючи йонізацію кислих ЛЗ, приводять до сповільнення їх всмоктування. До подібного результату приводить інгібування секреції шлункового соку ранітидином. Зниження рН шлункового соку сприяє дисоціації основ, що також затрудняє їх всмоктування.

Необхідно враховувати зміну рН шлункового соку в процесі травлення (рН до прийняття їжі – 7,3; під час травлення – 1,3-1,8). Великий вміст в їжі вітаміну К (капуста, шпинат тощо) знижує активність непрямих антикоагулянтів (неодикумарин, фенілін), оскільки вітамін К є антагоністом останніх. Відомо, що етиловий спирт змінює всмоктування, метаболізм і фармакологічну активність похідних фенотіазину, антигістамінних, антигіпертензивних, антиангінальних, антикоагулянтів, снодійних ЛЗ.

Одночасне використання ЛЗ може привести до зміни всмоктування одного з них не лише при ентеральному, але також і при парентеральному застосуванні. Наприклад, адреналін гальмує всмоктування новокаїну при інфільтраційній анестезії. Для пришвидшення всмоктування препаратів, які вводяться парентерально, використовують фермент гіалуронідазу.

*Розподіл ЛЗ* розпочинається з моменту їх надходження в кров. Багато ЛЗ вступають в оборотний зв'язок з білками плазми крові. При цьому слабкі основи швидше і міцніше зв'язуються з білками, а ЛЗ, що мають рН, менше 7,0, легко заміщаються іншими препаратами. Таким чином, можливе витіснення одного ЛЗ іншим. Наприклад, бутадіон і сульфаніламідні препарати здатні заміщати неодикумарин в його комплексі з білком і значно підвищувати антикоагулянтну дію останнього.

Останніми роками встановлено, що різні препарати можуть змінювати зв'язування деяких ліків тканинами, наприклад, хінідин витісняє дигоксин з місць його зв'язування в тканинах, у тому числі з міокарда. При сумісному застосуванні ЛЗ можлива їх хімічна взаємодія.

Для неврології важливим є факт зміни проникності гематоенцефалічного бар'єру при поєднаному застосуванні ЛЗ. Так, кофеїн і еуфілін підвищують проникнення в спинномозкову рідину пеніцилінів.

*Біотрансформація ЛЗ* зазвичай здійснюється у два етапи. На першому етапі ЛЗ перетворюються на метаболіти з різною активністю, а на другому етапі утворюються водорозчинні кон'югати, які легко виводяться з організму. Метаболізм ЛЗ здійснюється за допомогою мікросомних ферментів печінки, активність яких може змінюватися під впливом іншого препарату.

Серед препаратів, що беруть участь в біотрансформації інших ЛЗ, найбільш активними індукторами ферментів є фенобарбітал, дифеніл (фенітоїн), рифампіцин. Найяскравіше ефект взаємодії ЛЗ виявляється при комбінуванні антикоагулянтів з індукторами ферментів. Якщо, наприклад, хворий приймає антикоагулянт і одночасно фенобарбітал (як снодійний засіб), то пришвидшений метаболізм антикоагулянта змушує підвищувати його дозу. При відміні фенобарбіталу, не зменшуючи дозу антикоагулянта, метаболізм останнього сповільнюється, що може привести до кровотеч.

Відомо також, що індуктори ферментів мікросомного окиснення можуть прискорювати метаболізм ендогенних речовин. Так, фенобарбітал підвищує метаболізм вітамінів К і D, а також білірубіну. В останньому випадку це може бути використане при деяких захворюваннях печінки, жовтяниці новонароджених. Деякі ЛЗ здатні пригнічувати синтез і активність ферментів, які беруть участь в метаболізмі інших ліків, що приводить до уповільнення метаболізму останніх. Наприклад, ізоніазид пригнічує метаболізм дифенілу (фенітоїну), що сприяє прояву токсичної дії останнього.

Серед ЛЗ добре відомі інгібітори холінестерази, моноамінооксидази, фосфодистерази, ксантинооксидази, циклооксигенази й інших ферментів. Такі препарати, як тетурам, метронідазол, деякі антидіабетичні засоби несумісні з етанолом у зв'язку з порушенням окиснення останнього й утворення ацетальдегіду (інгібування ферменту альдегіддегідрогенази), що дозволило використовувати тетурам для лікування алкоголізму.

*Екскреція ЛЗ* і метаболітів з організму залежить певною мірою від їх взаємодії на стадії виділення, головним чином, нирками і печінкою. Теоретично можна передбачити, що ЛЗ, які виділяються переважно нирками, можуть блокувати елімінацію інших ЛЗ з близьким механізмом виділення шляхом пасивної дифузії або активного транспорту. Відомо, що тільки вільні (не зв'язані з білками) речовини фільтруються в клубочках нирок. Отже, конкуренція між ЛЗ за зв'язування з білками, безсумнівно, відіб'ється на швидкості екскреції ліків. Речовини, що впливають на процес секреції в нирках, можуть конкурентно пригнічувати активний транспорт інших ЛЗ.

Більшість ЛЗ є слабкими електролітами, і їх розчинність залежить від ступеня їх іонізації, обумовленої рН середовища. Підвищення рН сечі при застосуванні бікарбонату натрію або зниження цього показника при призначенні хлориду амонію може змінити швидкість і повноту виведення інших препаратів. Наприклад, залужнення сечі гідрокарбонатом натрію сприяє виведенню барбітуратів і саліцилатів,



що використовується при отруєнні цими препаратами. Хлорид амонію й інші речовини, підкисляючи сечу хворих, що отримують сульфаніламід, сприяють випаданню в осад останніх і ушкодженню нирок.

Всі види фармакокінетичної взаємодії ліків мають спільну характерну рису – зміну біодоступності препарату, тобто кількості ЛЗ, що потрапляє в ділянку специфічного рецептора, або часу його знаходження в ділянці рецептора. Якщо зміна ефекту ЛЗ при їх комбінованому застосуванні не супроводжується порушенням їх біодоступності, то в цьому випадку найімовірніше, що механізм взаємодії цих речовин є *фармакодинамічним*.

**Фармакодинамічний тип взаємодії ЛЗ** базується на особливостях їх фармакодинаміки, тобто локалізації й механізму дії, маніфестації основних ефектів.

Якщо взаємодія ЛЗ здійснюється на рівні *рецепторів*, то вона в основному стосується агоністів і антагоністів різних типів рецепторів. При цьому одна речовина може підсилювати або ослаблювати дію іншої.

Посилення ефекту взаємодіючих речовин називають *синергізмом*. Він може виявлятися простою сумациєю ефектів кожного з компонентів (*адитивний синергізм*) або *потенціюванням* ефектів. При потенційованому синергізмі введення двох речовин дає сильніший ефект, ніж при адитивному синергізмі (наприклад, нейролептики потенціюють дію наркозних засобів).

Синергізм може бути прямим (обидві речовини діють на одні й ті ж структури) або непрямий (різна локалізація дії речовин).

Під *антагонізмом* між ЛЗ розуміють здатність однієї речовини в тому або іншому ступені зменшувати ефекти іншої. За аналогією з синергізмом виділяють прямий і непрямий антагонізм.

Виділяють ще так званий *синергоантагонізм*, при якому одні ефекти комбінованих речовин посилюються, а інші ослаблюються.

Наприклад, на фоні  $\beta$ -адреноблокатора стимулююча дія адреналіну на  $\beta$ -адренорецептори зменшується, а на  $\alpha$ -адренорецептори посилюється.

Можлива взаємодія ЛЗ на рівні медіатора. Наприклад, взаємодія резерпіну й інгібіторів моноамінооксидази (МАО). Резерпін вивільняє катехоламіни, які руйнуються ферментом МАО, що приводить до виснаження їх запасів. Інгібітори МАО, пригнічуючи руйнування катехоламінів, збільшують їх концентрацію, що може привести до підвищення артеріального тиску. Прикладом подібного типу взаємодії може служити антагонізм між атропіном та інгібіторами холінестерази.

Взаємодія на різних рівнях регуляції може мати місце при незалежному один від одного впливі ЛЗ на різні органи і тканини, що утворюють частину фізіологічної системи. Так, сумісне застосування серцевих глікозидів, вазодилататорів і діуретиків у хворих з хронічною серцевою недостатністю є прикладом комплексної дії на різні ланки регуляції системи кровообігу. Широке розповсюдження в антигіпертензивній терапії отримало комплексне застосування міолітиків, адреноблокаторів і діуретиків.

Явище синергізму між ЛЗ широко використовується у фармакотерапії, оскільки це дозволяє ослабити побічні явища за рахунок зменшення доз взаємодіючих синергістів. Однак надмірно виражений синергізм між ЛЗ може спричинити токсичний ефект. Явища антагонізму між ЛЗ широко використовуються в токсикології.

При передозуванні або гострому отруєнні ЛЗ використовується також хімічна і фізико-хімічна взаємодія ЛЗ в середовищах організму. Наприклад, протаміну сульфат інактивує гепарин, комплексоутворюючі речовини (трилон Б, тетацін-кальцій, ЕДТА,  $\alpha$ -пеніциламін) зв'язують солі різних металів.

Теоретично різні аспекти взаємодії ліків не завжди можна науково обґрунтувати. Наприклад, підвищення чутливості міокарда до

адреналіну під час циклопропанового і фторотанового наркозу веде до небезпечних наслідків.

Якщо несумісність ЛЗ не доведена, доцільніше призначати їх всередину з невеликою (до 1 год) перервою. Вводити в одному шприці декілька ЛЗ можна лише після проведення спеціальних досліджень.

**Комбіновані лікарські засоби** використовують для підвищення терапевтичного ефекту, скорочення терміну лікування і запобігання ускладненням. При цьому, враховуючи різні механізми дії кожної зі складових цього засобу, потенціюється фармакодинамічний ефект невеликими (мінімальними) дозами двох чи трьох препаратів, при тому уникається виникнення побічних ефектів. Хворим на артеріальну гіпертензію в одну лікарську форму (таблетку) включають інгібітор ангіотензинперетворюючого фактора (АПФ) - еналаприл й сечогінний препарат (гідрохлортіазид). Такою комбінацією знижується артеріальний тиск і залишається без змін рівень калію в крові, який би відчутно знизився при застосуванні одного салуретика. Аналогічний синергізм є між антагоністом кальцію й інгібіторами АПФ тощо.

## **1.6. Побічна дія лікарських засобів**

Ускладнення лікарської терапії називають по-різному: побічною дією лікарських засобів, лікарською алергією, непереносимістю 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 кілька груп.

1. Алергічні реакції негативного і сповільненого типу найчастіше викликають препарати золота - 30-40 %; пеніцилін - 5-55 %; протитуберкульозні засоби - 8-45 % й інші. Клінічно вони виявляються дерматитом - у 45-50 % випадків; еозинофілією - 40-45 %; лейкоцитозом - 20-30 %; лейкопенією - 15-25 %; кропив'янкою - 10-20 % й ін. 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 пролонгованим терміном зберігання цей засіб може викликати активну алергічну реакцію (О.П.Вікторов, 2008).

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 тощо. Можливі прояви неспецифічних властивостей лікарського засобу, зокрема вплив на плід під час вагітності (ембріотоксичність, тератогенний ефект, фетотоксичність), а також канцерогенна, мутагенна дії.

3. Зміна імунобіологічних 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, сульфаніаміди, імунодепресанти, протипухлинні засоби.

Питанню про побічну й токсичну дію ліків присвячено чимало великих монографій як у нашій країні, так і за кордоном, написано багато інформаційних листів про ускладнення лікарської терапії. Ці листи складені на основі повідомлень із лікувальних установ про різні види побічної дії лікарських засобів. Аналіз отриманого матеріалу показав, що найчисельнішу групу препаратів, застосування яких викликало побічні дії, становлять протимікробні й протипаразитарні засоби (45,1-43,7%). Значну групу лікарських ускладнень викликають стероїдні гормони, анальгезуючі, жарознижуючі й протизапальні засоби.

До 1968 р. в англійській літературі повідомлялося про появу різних негативних реакцій при медикаментозному лікуванні в середньому у 15% людей. Але вже до 1972 року американські автори спостерігали негативні реакції при медикаментозній терапії у 55% осіб. Відбувається постійне збільшення смертельних випадків при введенні пеніциліну. У Франції за останні роки частота смертельних випадків при введенні пеніциліну зростає

в 16 разів. Виникає природне запитання: чи спостерігалися негативні дії ліків у попередні періоди розвитку медицини?

Уже в часи Гіппократа було відомо, що лікарські засоби за одних обставин забезпечують бажану лікувальну дію, а при інших - викликають небажані ефекти, які погіршують здоров'я людини. У 1881 році в Берліні Левін випустив книгу «Побічна дія ліків». В 80-і й 90-і роки ХІХ століття лікарі почали виробляти протипоказання для призначення медикаментів. До кінця ХІХ століття в лікарів склалося переконання про необхідність підбору відповідних ліків у відповідній дозі для даної людини.

На сьогоднішній день не існує точної класифікації побічних дій/ побічних реакцій ЛП. У 1967 р. було прийнято класифікацію небажаної дії лікарських засобів.

1. Передозування: а) абсолютне, б) відносне.
2. Непереносимість.
3. Побічна дія: а) специфічна, б) неспецифічна.
4. Вторинна дія.
5. Ідіосинкразія.
6. Алергічні реакції.

Тарєєв О.М. (1968 р.) запропонував схему етіологічних і патогенетичних чинників лікарського синдрому: токсичні, неспецифічні, тератогенні й мутагенні. Така класифікація проявів побічної дії ліків розкриває генез окремих його синдромів і тим самим визначає відповідне патогенетичне лікування. За механізмами виникнення несумісності організму з ліками виділяються медикаментозна алергія, лікарська токсичність і медикаментозна ідіосинкразія. Токсичні ефекти – результат застосування ліків у високих дозах. Ідіосинкразія – генетично обумовлена реакція організму. Лікарська алергія визначається імунологічними чинниками організму і ЛЗ.

ВООЗ виділяє такі основні групи *побічних реакцій*:

1. Алергічні, що не залежать від дози ЛЗ, – тип В.
2. Токсичні, що залежать від дози ЛЗ, – тип А.
3. Місцеві – у місцях введення.

4. Реакції при взаємодії ЛЗ – виникають при застосуванні кількох ЛЗ і є наслідком їх взаємовпливу на процеси фармакокінетики та/або фармакодинаміки.

5. Реакції на відміну ЛЗ.

6. Тератогенні ефекти – аномалії розвитку плода, пов'язані із застосуванням ЛЗ.

7. Канцерогенні ефекти – утворення пухлин, пов'язане із застосуванням ЛЗ.

**Побічна дія** – це будь-яка небажана реакція, обумовлена фармакологічними властивостями лікарського засобу, що спостерігається виключно при застосуванні в дозах, рекомендованих для медичного застосування ліку. Побічна реакція/дія - це сукупність або окремі прояви негативних властивостей лікарського засобу, які перешкоджають його ефективному та безпечному застосуванню у пацієнта або спричиняють негативний вплив на якість його життя.

Побічна реакція є ненавмисною та шкідливою для організму реакцією, яка виникає при застосуванні препарату в терапевтичних дозах з метою профілактики, лікування, діагностики захворювання, модифікації фізіологічної функції.

Прийом лікарського засобу завжди пов'язаний з певним ризиком. Причини ж неминучого ризику, як вважають Д. Лоуренс, П. Бенітт (1991), при проведенні фармакотерапії полягають в наступному:

1. Недостатня селективність дії лікарського засобу.

2. Деякі ефекти ліків, бажані в одній системі організму, можуть викликати небажаний ефект в інших.

3. У реалізації багатьох фізіологічних функцій беруть участь близькі аналогічні механізми.

4. Тривала дія на клітинні механізми може привести до постійних змін структури і функції клітин (у тому числі до канцерогенезу).

5. Обмеженість інформації про патологічні процеси.

6. Хворі генетично гетерогенні в дуже високій мірі, тому у них може виникнути непередбачена імунна відповідь на введення лікарської речовини.

7. Підбір необхідної дози неминуче неточний (цукровий діабет, депресія).

8. У випадках некомпетентного і випадкового призначення ліків.

Розрізняють *явні або очевидні* ПР з певною клінічною характеристикою (АГ при тривалому вживанні ГКС) і *рідкі й непередбачувані* (не описані в літературі і, можливо, не завжди пов'язані з дією ЛП). За *клінічним перебігом* розрізняють: легкі – без відміни препарату чи спеціального лікування (біль голови при вживанні нітратів); помірні, що потребують відміни препарату й призначення лікування (кропивниця); тяжкі - з загрозою для життя або інвалідизації пацієнта (анафілактичний шок) і смертельні. Тому ПР ділять на серйозні й несерйозні.

**Серйозні побічні реакції** – це такі, що створюють загрозу життю (незалежно від дози), приводять до смерті хворого, втрати працездатності, вимагають додаткової госпіталізації, сприяють аномалії розвитку плода або вродженим аномаліям, відбуваються внаслідок передозування ліків. Різниця між серйозними і важкими побічними явищами полягає в тому, що серйозні - передбачають значну шкоду для здоров'я хворого унаслідок розвитку ефектів, які вказані вище, а тяжкі - це міра прояву побічних явищ.

**Несерйозна побічна реакція** визначається як будь-яка з побічних реакцій, що не відповідає критеріям, які мають відношення до «Серйозних побічних реакцій».

Побічні реакції є передбачуваними і непередбачуваними.

*Передбачувана побічна реакція* описана в брошурі для лікаря-дослідника (при клінічних випробуваннях) або в загальновідомих довідниках, керівництвах, підручниках, монографіях, а також листках-

вкладишах (інструкціях по вживанню лікарських засобів). Розвиток очікуваної ПР не може бути причиною для судової справи проти лікаря.

*Непередбачувана побічна реакція* (за характером, тяжкістю перебігу або частотою виникнення) не очікується, не описана в брошурі для лікаря-дослідника (при клінічних випробуваннях) або в загальновідомих довідниках, керівництвах, підручниках, монографіях, інструкціях для медичного призначення.

Слід відрізнити ще і **побічний ефект** – реакцію, не пов'язану з терапевтичною метою, нешкідливу або таку, що шкодить, дію лікарського препарату в терапевтичних дозах, що виявляється поряд з основною специфічною дією (сонливість при введенні блокаторів рецепторів гістаміну H<sub>1</sub> першої генерації).

До виникнення ПД/ПР *викликають схильність* призначення ліків у високих терапевтичних концентраціях, призначення лікування в дозах без урахування індивідуальних особливостей хворого, його спадковості, тривале лікування, дитячий і похилий вік пацієнтів, а також поліпрагмазія.

Після встановлення зв'язку між бажаним фармакологічним і побічним ефектом виникає необхідність дати кількісну і якісну оцінку співвідношення користь/ризик, тобто, - вірогідність того, чи виявлений побічний ефект буде погіршувати перебіг захворювання й ефективність лікування.

При прийомі ЛП можливе виникнення небажаних «феноменів» - синдрому відміни («рикошету»), толерантності до терапії, лікарської залежності тощо. *Синдром відміни* виникає при раптовому припиненні прийомі ЛЗ (відміна клофеліну й гіпертензивний криз, антиангінальні засоби – приступ стенокардії).

**Толерантність до терапії** важко відрізнити від зниженої чутливості пацієнта до препарату і тільки тоді можна думати про неї, коли



відсутність ефекту від ЛПІ не можна подолати збільшенням дози або ефект проявляється у дозі, що викликає небажані, небезпечні ефекти.

Тривале повторне, не завжди регулярне, введення ліків, які змінюють психічні функції (психостимулятори або знеболюючі, пригнічуючи ЦНС), може спричинити розвиток лікарської залежності, яка може бути психічною (з нестримним потягом хворого і розладами психіки) і фізичною (з важкими порушеннями функцій внутрішніх органів і розвитком абстиненції).

Для перевірки терапевтичної ефективності лікарських засобів при клінічних випробуваннях використовують *препарати-«пустушки» - плацебо*. **Плацебо** – цей термін, узаконений медициною у 1894 році, позначає препарат, що свідомо не володіє жодними цілющими властивостями. Первинно це були "пігулки" з цукрової пудри або іншої приємної на смак речовини. Латинське слово "плацебо" і перекладається дослівно як "подобаяся". Феномен плацебо полягає в тому, що воно показує дивні (порівняно зі своїми нульовими цілющими якостями) результати. Масштабні дослідження, проведені в 1986 році під егідою Міністерства соціального захисту Франції, показали: після прийому плацебо головні болі проходять у 62 % випадків, виразки і гастрити безслідно зникають у 58 пацієнтів із ста, кожен другий виліковує ревматизм...Для цього необхідне одне - обдурити хворого, сказавши, що йому дають справжні ліки. Фахівці вважають, що секрет плацебо криється в самонавіюванні. Але ця гіпотеза не пояснює багатьох дивацтв ефекту плацебо, наприклад, його географічної вибірковості. Експерименти показали, що на різних географічних широтах відсоток успішної дії може відрізнитися досить різко. Це не укладається ні в одне з пояснень і свідчить про те, що феномен плацебо ще далекий від його повного розуміння фахівцями.

Плацебо не здатне діяти безпосередньо на ті умови, ради зміни яких виписують препарат. Крім того, терміном ефект плацебо називають саме явище немедикаментозної дії, не лише препарату, а, наприклад, опромінення (інколи використовують різні «мигаючі» апарати,

«лазеротерапію» й ін.). Як речовину для плацебо часто використовують лактозу. Міра прояву плацебо-ефекту залежить від навіюваності людини і зовнішніх обставин «лікування», наприклад, від розміру і яскравого кольору таблетки, міри довіри лікарю, авторитету клініки.

Використовується плацебо як контрольний препарат у клінічних випробуваннях нових лікарських препаратів, в процедурі кількісної оцінки ефективності ліків. Одній групі випробовуваних дають тестований препарат, перевірений на тваринах, а іншій — плацебо. Ефект від вживання препарату повинен достовірно перевищувати ефект плацебо, щоб препарат визнати таким, що діє. Плацебо використовується також для вивчення ролі самонавіювання у дії лікарських препаратів.

Типовий рівень позитивного плацебо-ефекту в плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях в середньому складає 5-10%, при цьому його вираженість залежить від виду захворювання. У більшості випробувань виявляється і негативний плацебо-ефект (ефект *ноцебо*): 1-5 % пацієнтів відчують ті або інші форми дискомфорту від прийому «пустушки» (алергія, шлункові, серцеві прояви). У деяких людей неприємні очікування від нових ліків можуть набути форми вираженої фармакофобії або фармакофілії.

Інколи лікарі навмисно прописують плацебо пацієнтам, схильним до самонавіювання хворобливих відчуттів. У цьому випадку з'являється можливість уникнути невинуватих, типових для людей в сучасному суспільстві неврозів і багаточисельних медикаментозних ускладнень. Позитивний ефект гомеопатичних засобів також пояснюється ефектом плацебо.

Багато сучасних лікарських препаратів діють інтегрально, їх лікувальний ефект містить і «плацебо-складову». Тому яскраві і крупні таблетки в цілому діють сильніше дрібних і непоказних, а препарати відомих фірм (і того ж складу, і тієї ж біоеквівалентності) дають більший ефект, ніж препарати «аутсайдерів ринку».

Це лікувальне навіювання, що не вимагає яких-небудь спеціальних навиків, оскільки критичність свідомості («не вірю») долається шляхом прив'язки інформації, що вселяється, до фактичного об'єкту - таблетки або ін'єкції без якої-небудь реальної дії на організм. Пацієнта повідомляють, що даний препарат володіє певною дією на організм, і, не дивлячись на неефективність препарату, очікувана дія виявляється в тій чи іншій мірі. Фізіологічно це пов'язано з тим, що, в результаті навіювання, мозок пацієнта починає вироблення відповідних цій дії речовин, зокрема ендорфінів, які, по суті, частково замінюють дію препарату. Другий чинник, що забезпечує ефективність плацебо, - підвищення «захисних сил» людини. Міра прояву ефекту плацебо залежить від рівня навіюваності людини і фізіологічної можливості утворення необхідних хімічних сполук.

## **1.7. Вплив лікарських препаратів на клініко-лабораторні показники**

### **та результати функціональних проб**

Лабораторні методи дослідження широко використовують як для діагностики захворювань, так і для визначення критеріїв ефективності і безпечності лікарської терапії.

Лікарські препарати здатні змінити вірогідність результатів лабораторних тестів. Здатність змінювати біохімічні й клінічні дослідження під впливом ліків сьогодні лікарі й фармацевти вважають однією з найважливіших проблем медицини.

Більшість медичних працівників недостатньо знають про вплив ЛП на клініко-лабораторні тести. Ці відомості слабо висвітлені в літературі. Але ними не можна нехтувати при інтерпретації результатів аналізів.

Особливо чутливі до високоактивних речовин кровотворні органи, ендокринна система й ферменти. Здатність ЛП впливати на обмінні,

метаболічні процеси, витіснити із зв'язку з білками ендогенні та екзогенні речовини є однією з причин неочікуваних відхилень тих чи інших лабораторних показників, хибнопозитивних чи хибнонегативних результатів.

Тоді прямим вкрай небажаним кроком після хибного тлумачення результатів лабораторних досліджень є призначення необґрунтованої фармакотерапії з метою корекції виявлених змін, що приводить не до поліпшення, а до погіршення перебігу захворювання і стану хворого в результаті небажаних наслідків поліпрагмазії.

Ще загрозливішим є встановлення неправильного діагнозу того чи іншого захворювання або невиправдана зміна правильно встановленого діагнозу.

Вплив ліків на лабораторні показники відбувається двома можливими шляхами:

1. Хімічний або фізико-хімічний („аналітична інтерференція”). Ліки або їх метаболіти втручаються у специфічну реакцію визначення тієї чи іншої речовини – перекручення результатів спектрофотометрії при аналізі 5-оксиіндолової кислоти в сечі, що здійснюється в кислому середовищі після вживання фенотіазинових препаратів. Хінін, тетрациклін, флуоресціюючи, заважають флуорометрії катехоламінів у сечі. Рибофлавін і каротин підвищують показники оптичної щільності розчинів при визначенні білірубіну. Ліки можуть суттєво змінювати результати аналізу в якомусь одному методі, не змінюючи їх в іншому специфічному методі тестування цієї ж речовини.

2. Фармакологічний (“фармакологічна інтерференція”). Це зміна патологічного процесу під впливом ліків або побічна дія ЛП на різноманітні функції органів і систем, чи токсичні ефекти ЛП при їх передозуванні.

Так, терапевтичні дози морфіну й інших наркотичних анальгетиків викликають спазм сфінктера Одді з порушенням виходу травних соків (підшлункової залози), що веде до підвищення вмісту сироваткових

трансаміназ (АлАТ, АсАТ), дегідрогеназ – типових ознак інфаркту міокарда, гострого гепатиту й гострого панкреатиту.

Терапія АКТГ, стимулюючи секрецію гормонів кори наднирників, змінює більшість показників азотистого балансу внаслідок антианаболічного впливу глюкокортикостероїдів. Використання великих доз саліцилатів, кофеїну, цефалоспоринів можуть підвищити рівень концентрації цукру в крові і дати хибнопозитивну реакцію на цукор у сечі.

Зовнішнє використання мексаформу та йоду збільшує вміст йоду, зв'язаного з білками сироватки крові. Лікування аміназином, хлосепідом, ацетилсаліциловою кислотою зумовлює хибнопозитивну реакцію при визначенні вагітності. Оральні контрацептиви підвищують рівень деяких білків сироватки, ліпідів та цукру, що помилково діагностуються як діабет у 15% жінок.

Рифампіцин, спазмолітики справляють негативний вплив на Rtg – контрастне дослідження жовчовивідних шляхів. Зображення виходить нечітке, нетривале або взагалі відсутнє. Призначаючи Rtg-обстеження й інтерпретуючи його результати, треба брати до уваги фармакологічний фон.

Вплив ЛР на лабораторні показники може проявитися згодом, коли мине тривалий час після припинення лікування. Рівень пролактину у деяких хворих, що слабо інактивували флюфеназин, перевищував норму через 4-11 місяців після відміни цього препарату. Низький рівень поглинання  $I^{131}$  спостерігається через 1,5-2 місяці після відміни препаратів йоду, бромю, резерпіну. Зміна лабораторних показників тим значніша, чим вища концентрація і більша тривалість циркуляції ЛП та їх активних метаболітів.

Характер, інтенсивність інтерференції залежить перед усім від дози, схеми і тривалості прийому ліків хворими, генетичних фенотипічних, фармакокінетичних факторів. Поява аномальних біохімічних реакцій може істотно варіювати залежно від виду лікарських форм. Так, після

призначення нозепаму в таблетках по 10 мг в крові може значно підвищуватися рівень глюкози, а після введення такої ж дози у вигляді суспензії цей показник не змінюється.

Найскладніші й важко прогнозовані інтерференції виникають при поліпрагмазії, досить шкідливій і поширеній.

За даними ВООЗ, рівень помилково діагностованих захворювань у різних країнах в середньому складає 60 %. Оскільки цілий ряд захворювань виявляється лише або здебільшого лабораторним тестуванням, проблема впливу на результати тестів ЛР набуває великого соціального значення.

Щоб максимально уникнути небажаних наслідків впливу ЛП на результати діагностичних клініко-лабораторних аналізів, слід дотримуватися таких правил:

1. За тиждень до обстеження скасувати призначення будь-яких ЛП.
2. Ретельно збирати лікарський анамнез.
3. Якщо хворий вживає препарати, вказати це у направленні.
4. При виявленні відхилень від нормальних показників перед інтерпретацією результатів на підставі анамнезу виключити можливість виникнення їх під впливом ЛП.
5. Якщо виключити вплив не можливо, слід відмінити ЛП і повторити дослідження.

## **1.8. Профілактика виникнення та шляхи корекції негативного впливу ЛП. Роль провізора у зменшенні небажаної дії ЛП**

Для контролю за виникненням ПД/ПР і профілактикою їх виникнення створена у кожній державі система певного контролю, державні органи. Система маркетингового контролю за побічною дією ліків пройшла певну еволюцію за останні десятиліття. На першому етапі активно використовували спонтанну систему звітів про побічні реакції ліків - збір і аналіз звітів про випадки, в яких очікується побічна реакція, викликана лікарським засобом.

Другий підхід (інтенсивний моніторинг ліків на базі клінік, амбулаторій) - збір інформації незалежно від міри використання лікарського засобу про його побічні ефекти, що дозволяє зробити адекватну кількісну оцінку ризику при вживанні препарату.

Відповідно до вимог ВООЗ (2004) сучасний лікарський засіб (ЛЗ) має бути: ефективним, безпечним, доступним та прийнятним для пацієнта. Головним критерієм оцінки вищезазначеного є співвідношення користь/ризик.

Міжнародний та національний регуляторний механізм контролю за безпечністю ЛЗ отримав назву «фармакологічний нагляд». Фармаконагляд являє собою наукову галузь та практичну діяльність, яка пов'язана з виявленням, оцінкою інформації, розумінням та профілактикою несприятливих негативних наслідків або будь-якої іншої проблеми, яка має відношення до ЛЗ, забезпечує прийняття відповідних регуляторних рішень по відношенню до ліцензованих ЛЗ. У колишньому СРСР та до 1996 р. в Україні системи фармакологічного нагляду не існувало.

Впровадження в Україні фармакологічного нагляду (ФН), гармонізованого за своєю правовою, регламентною базою та організаційними засадами з міжнародними вимогами (ВООЗ, ЄС) стало суттєвим кроком на шляху вдосконалення регуляторної системи та здійснення державної політики в галузі ліків. За останні два роки відбулися деякі зміни в інфраструктурі ФН та розширення його функцій. Насамперед, відділ ФН Державного фармакологічного центру МОЗ України реформовано в Управління післяреєстраційного нагляду.

Міжнародне співтовариство з 1967 року моніторує ПР, які реєструються у майже 80 країнах світу. Нині база даних ВООЗ (існує з 1967 р.) містить понад 3 млн. повідомлень про ПД ЛЗ.

В Україні правовою основою фармаконагляду є:

– Закон України «Про лікарські засоби» 1996 року зі змінами і доповненнями 1998 року.

– Директива 2001/83/ЄС від 06.11.2001 «Про зведення законів Співтовариства щодо лікарських препаратів для людини.

– Директиви Ради Європейського Економічного Співтовариства з питань фармакологічного нагляду 75/319 ЄЕС з доповненнями.

Нормативну базу системи нагляду за побічними діями лікарських засобів нашої держави становлять відповідні накази МОЗ України:

– Наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених для медичного застосування»;

– Наказ МОЗ України від 24.07.2009 р. № 531 «Про затвердження Порядку здійснення моніторингу безпеки й ефективності в стаціонарах закладів охорони здоров'я»;

– Наказ МОЗ України від 01.09.2009 р. № 654 «Про затвердження Плану заходів покращання здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою і ефективністю лікарських засобів і моніторингу безпеки й ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я».

ДФЦ МОЗ України сворив розгалужену сітку регіональних відділень, які здійснюють на місцях організаційні, методичні та інші заходи щодо фармаконагляду. Порівняльний аналіз свідчить, що в Україні відбуваються ПР на ЛЗ, які загалом не відрізняються від побічних дій в інших країнах світу.

Останніми роками в Україні зареєстровано понад 40 випадків смерті хворих внаслідок розвитку ПР ЛЗ. Підсумком науково-експертної та аналітичної діяльності ДФЦ МОЗ України стало прийняття відповідних регуляторних рішень щодо подальшого медичного застосування десятків ЛЗ. Заборонено медичне застосування фенацетину, циметидину, гемодезу; обмежено медичне застосування нітрофурану (фурациліну), гентаміцину, фенілбутазону (бутадіону), рофекоксибу, метамізолу натрію (анальгіну), тіоридазину, препаратів німесулід, еуфіліну(що містить стабілізатор етилендіамін).

Для реєстрації ПР існує спеціальна форма 137/О «Повідомлення про побічні реакції медикаментозного засобу», яка подається в електронному вигляді або факсом в регіональні підрозділи, які існують



у всіх областях України. Після перевірки і систематизації інформація поступає у банк даних. Оскільки з 2001 року Україна є учасником Міжнародної програми моніторингу небажаних ПР ВООЗ і кожен місяць подає інформацію про 40 найсерйозніших ПР у штаб-квартиру Центру моніторингу в м. Уппсала (Швеція) для дальшого детальнішого аналізу з урахуванням світових даних. Згідно класифікації цього Центру моніторингу ПР виділяють 4 класи ПР: - А – дозозалежні; В – дозозалежні; С – дистанційні, або реакції в часі (алергічні, на генетичному рівні); D – реакції канцеро- й тератогенезу.

За останній період ДФЦ МОЗ України впроваджено різні методи контролю за безпечністю ЛЗ. Одним з них є вивчення *профілю безпечності* (ВООЗ, 1998).

**Профіль безпечності** - це сукупність показників, яка є результатом фармакоепідеміологічного дослідження або клінічного випробування і дозволяє зробити такі висновки відносно подальшого перебування ЛЗ на фармацевтичному ринку.

Мета профілю безпечності - ідентифікація або виявлення кількості ризиків щодо профілю безпечності зареєстрованого ЛЗ.

Методи профілю безпеки - фармакоепідеміологічні або клінічні дослідження, які здійснюються виробником/власником реєстраційного посвідчення у постреєстраційний період (PASS).

Рішення про вивчення профілю безпеки ЛЗ приймаються як самостійно виробником, так і регулюючим органом у випадку, якщо співвідношення серйозних передбачуваних ПР до обсягу продаж препарату перевищує межу 1:1000, а несерйозних передбачуваних - межу 1:100 (ВООЗ), препарат не реєструють або забороняють. Дослідження профілю безпечності препарату є третім рівнем фармаконагляду. Потрібно враховувати також, що останнім часом з'явилися додаткові чинники, які сприяють збільшенню кількості ПД ЛЗ - це зміна термінів експертної оцінки і процесу реєстрації нових ЛЗ; постійне зростання кількості генеричних ЛЗ; фетишизація й

міфотворення у фармакотерапії; самолікування і недобросовісна реклама ЛЗ; розповсюдження БАДів; помилки лікарів і медичного персоналу. Одним з найважливіших напрямів у діяльності як лікарів, так і системи охорони здоров'я є застосування методів для зменшення частоти ПР ЛЗ.

Значна роль у здійсненні фармаконагляду належить виробникам ЛЗ. Відповідно до документів ЄС кожний власник торгової ліцензії (або реєстраційного посвідчення) повинен мати в структурі своєї установи уповноважену особу, відповідальну за здійснення фармаконагляду, котра має створити, контролювати та підтримувати функціонування системи збору та оцінки даних про ПР ЛЗ їх виробництва; інформувати регуляторні органи про випадки серйозних ПР ЛЗ; створювати та надавати до регуляторних органів періодично оновлювані регулярні звіти з безпечності ЛЗ; у повному обсязі відповідати на запити регуляторних органів з питань надання додаткової інформації, необхідної для порівняльної оцінки користі та ризику при медичному застосуванні ЛЗ.

Сприяти вищезазначеному будуть принципові шляхи подальшого удосконалення системи фармаконагляду в Україні, створення національного формуляра ЛЗ; затвердження обґрунтованих стандартів лікування; підготовка висококваліфікованих кадрів для системи контролю за безпечністю ліків: для виробників (клінічних фармацевтів), для охорони здоров'я і регуляторних органів (клінічних фармакологів); створення умов і впровадження системи моніторингу ПД як II рівня фармаконагляду (опанування методами та розвиток фармакоеконімічних, фармакоепідеміологічних досліджень), обов'язкова активна участь виробників ЛЗ у контролі за безпечністю ЛЗ при їх медичному застосуванні; активне залучення до контролю за безпечністю ліків при їх медичному застосуванні, як джерела інформації мережі аптечних закладів (незалежно від форм власності). Все це вимагає спільних зусиль лікарів, виробників ліків, органів охорони здоров'я та регуляторної системи.

Знання клінічної фармакології, правильного застосування ліків, особливо з малою широтою терапевтичної дії, з профілактикою абсолютної чи відносної кумуляції, попередження пацієнта про її ознаки при відпуску ліків будуть профілактичним засобом для виникнення ПД, як і розуміння про зміну шляху введення (магnezії сульфат довенно введений може пригнітити центр дихання) чи попередження хворого про ульцерогенну дію НПЗП, ото токсичну – аміноглікозидів. Важлива роль провізора у попередженні ембріотоксичних, тератогенних ефектів при відпуску препаратів жінкам фертильного віку.

### **1.9. Лікарський анамнез**

Для правильного лікування хворого, відновлення його працездатності потрібна точна діагностика захворювання. Перше уявлення про діагноз дає лікарський (медикаментозний) анамнез. При цьому провізор знайомиться з хворим, його хворобою і лікуванням, до цього часу проведеним, що дуже важливо для ефективної фармакотерапії. Процес збору даних у хворого про його хворобу називається *анамнезом*.

Провізор здійснює *суб'єктивне обстеження* - проводить бесіду з пацієнтом про його скарги (про характер і розміщення болю, задишку), про історію (перебіг) хвороби (причини її початку на думку хворого, її перебіг раніше, методи лікування до цього) та про життя хворого (спадкові хвороби, умови життя і праці), що теж має відношення до виникнення захворювання.

**Анамнез** – це один з найважливіших методів дослідження, який сприяє правильному діагнозу, визначенню прогнозу і вибору найкращих методів лікування. Анамнез треба починати з виявлення загального стану хворого, а потім проводити розпитування про системи й органи у такій послідовності: дихальна і серцево-судинна,

травна, сечовидільна і статеві й закінчувати розпитуванням про нервову систему й органи відчуття.

Потім лікар чи провізор приступає до *об'єктивного обстеження* хворого, проводячи огляд хворого (набряки на повіках, синюшність кінчика носа, пальців тощо), перкусію – вистукування легень, серця, печінки; пальпацію – обмацування лімфатичних вузлів, органів черевної порожнини; аускультацию – вислуховування діяльності легень, серця. *Допоміжними методами* обстеження є лабораторні (дослідження крові, сечі, калу і т.д.), рентгенологічні, інструментальні – гастро- і бронхоскопія, електрокардіографія й т.п.

Збираючи й аналізуючи дані про хворого й прояви його хвороби, лікар відсіює ймовірне від неістотного, загальне для певної хвороби від того, що характерне тільки цьому пацієнту, і виставляє діагноз. *Діагноз повинен бути* правильним з морфологічної точки зору (якщо у хворого діагностовано інфаркт міокарда, а у дійсності є перфорація виразки шлунка, то лікування інфаркту ефекту не дасть, хворий мусить бути прооперований). *Діагноз повинен бути етіологічним*, тобто відображати причину хвороби (артрит може бути подагричний, ревматичний, ревматоїдний, гонококовий, туберкульозний), що вносить відповідні корективи у лікування. *Діагноз повинен бути функціональний* - тільки ступінь порушення функції органу визначає важкість стану пацієнта (наприклад, при певних вадах серця людина здатна досягати навіть спортивних рекордів, коли нема порушення функції серцевого м'яза, а при розвитку декомпенсації не може навіть лежати – мусить лише сидіти).

Формулюють діагноз у такій послідовності: а) основне захворювання; б) супутні захворювання; в) ускладнення.

## **1.10. Психологічні аспекти взаємовідносин між провізором та пацієнтом. Комплайєнс**

Комплайенс є важливим фактором, що визначає ефективність терапії. Питання прихильності пацієнтів до терапії є багатоплановим і вимагає комплексного підходу. Якщо раніше вважалось, що активним учасником лікувального процесу є лікар, а пацієнту відводилася другорядна роль, то зараз такий підхід не ефективним. Поняття прихильності пацієнта до терапії зараз зазнало змін: раніше використовували термін compliance, під яким розуміли бажання пацієнта йти вибраним курсом терапії, тепер пропонується активніша позиція пацієнта, яка виражається терміном adherence, під яким треба розуміти поєднання комплайенсу і чіткого дотримання пацієнтами лікарських призначень, усвідомлення наслідків відмови від терапії.

Готовність пацієнта використовувати рекомендації лікаря – це комплайенс. Він залежить від віку хворого та його емоційного стану; від частоти дозування (чим частіший прийом, тим менша виконавська дисципліна); кількості таблеток одного препарату на добу, які треба прийняти пацієнтові, й кількості одночасно вживаних ліків, від лікарської форми (діти найбільше люблять ліки в сиропках).

Пацієнти «люблять» лікуватися, коли очікуваний ефект швидко настає, коли під час лікування немає ніяких обмежень, коли можлива мінімальна кількість виникаючих побічних ефектів. Важливе значення має доступність препарату (рецептурний чи безрецептурний, чи потрібна спеціальна форма рецепта), ціна ліку (одні вірять у дорогий препарат, іншим важливо, щоб він не був дуже дорогим) і вартість курсу терапії.

Чим більше хворі будуть довіряти лікарю, чим краще й чіткіше будуть виконані його призначення, тим ефективнішим буде це лікування, тим менше буде побічних проявів, загострень хронічних захворювань, на які приходиться велика доля затрат. Це особливо стосується хронічних захворювань легень, бронхіальної астми, для лікування яких потрібна пожиттєва терапія. Якщо пацієнт не поінформований про механізми запалення, гіперреактивності бронхів, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, то частіше всього

буде лікуватися швидко помічними препаратами і відмовиться лікуватися базисними засобами, що обумовить загострення процесу, погіршить легеневу чи серцеву функцію й прогноз хвороби. Добра прихильність до лікування асоціюється зі зменшенням кількості й тривалості госпіталізацій. Після успішної операції на серці з шунтування коронарних артерії відмова хворого приймати антитромботичні й антиліпідемічні засоби веде до тромбування шунтів, повторних інфарктів міокарда і т.п.

Для оцінки точності виконання пацієнтом рекомендацій використовують різні методи – підрахунок доз у інгаляторі, кількості прийнятих таблеток, визначення в крові й сечі концентрацій препарату й його метаболітів. Серед причин недостатньої прихильності хворих до лікування можна відзначити відсутність інформованості від лікарів і провізорів, складу терапію (багатократні щоденні прийоми ліків), відсутність навиків роботи з інгаляторами, нездатність хворого координувати вдих і т.д. Крім того, у пацієнтів існує страх розвитку побічних реакцій, медикаментозної залежності чи передозування ліків, забудькуватість, низький авторитет лікаря, неготовність змінити спосіб життя (припинити куріння), висока вартість терапії.

Комплайєнс може бути і негативним. Це веде до ускладнень, хронізації процесу, повторних госпіталізацій, інвалідизації населення, розвитку резистентних штамів мікроорганізмів.

Існують предиктори відсутності прихильності до медикаментозної терапії, список яких постійно доповнюється (цит. за проф. А.Шарма):

- наявність психологічних проблем, особливо депресії;
- наявність когнітивних порушень (пацієнт не може зрозуміти, навіщо йому призначили лікування);
- безсимптомне захворювання (пацієнт не розуміє, навіщо йому лікуватися, тим більше препарат має побічні ефекти);
- неадекватне спостереження і / або рекомендації при виписці;
- побічні ефекти;
- недостатня віра хворого у користь лікування;
- недостатня інформованість хворого про його захворювання;

- погані взаємовідносини між медичним персоналом і хворим;
- наявність перешкод для надання медичної допомоги;
- складність терапії;
- висока вартість, включно з супутніми витратами.

Провізор може суттєво підняти комплайєнс лікування. Роз'яснювальні бесіди з хворим з урахуванням його інтелектуального й освітнього рівня, підвищення ефективності лікування шляхом навчання принципів роботи інгаляторів, створення довірливих стосунків між провізором і пацієнтом можуть підвищити прихильність хворих до фармакотерапії.

**Ліки і якість життя.** Бурхливий прогрес фармакології у другій половині ХХ ст. приніс у медицину величезну кількість ЛЗ. При виборі ліків лікарі в першу чергу враховують їх ефективність.

Важливе значення мають віддалені наслідки терапії. Так, наприклад, з великої кількості груп для лікування артеріальної гіпертензії слід вибрати потрібну – для профілактики інсультів – діуретики, для попередження прогресування ризик-факторів ішемічної хвороби серця – антагоністи кальцію чи інгібітори ангіотензинперетворюючого фактора.

При тривалому лікуванні має значення бажання хворого лікуватися (комплаєнс). Часті перериви у прийомі гіпотензивних засобів можуть звести до мінімуму сприятливі результати і спричинитися до розвитку гіпертензивного кризу й інфаркту міокарда чи інсульту.

Ліки впливають на якість життя. Покращення стану здоров'я відбивається на всіх сторонах життя людини. У більшості випадків зміна якості життя не є дуже значною, але може вплинути на результати лікування. Експерти ВООЗ запропонували наступне визначення здоров'я: «стан повного фізичного, душевного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб і фізичних вад».

Більшість дослідників вважають, що якість життя включає в себе ряд компонентів – функціональний стан (працездатність, толерантність

до фізичних навантажень, можливість виконувати домашню роботу), симптоми захворювання й ознаки ефективності лікування (біль, задишка, набряки, побічні ефекти лікування – нудота, імпотенція, випадіння волосся), психічний стан (депресія чи збудження самі по собі або як наслідок лікування), соціальна активність, статева функція, задоволення медичною допомогою, контактами з медичним персоналом.

Визначення якості життя особливо важливе при хронічних захворюваннях (ревматоїдний артрит, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет), які вимагають постійної терапії. Існує багато методів оцінки якості життя, але найбільше значення має думка самого хворого, який може тільки сам співставити всі об'єктивні й суб'єктивні фактори, які визначають якість його життя (сухість у роті чи статевий потяг, на які лікар не завжди звертає увагу). Досить простим орієнтувальним методом визначення якості життя є бальна система, коли хворому пропонують щоденно оцінювати свій стан за 5-и бальною системою. На жаль, лікарі не завжди оцінюють віддалені результати лікування, наприклад, зниження розумових здібностей при використанні препаратів, що впливають на центральну нервову систему.

Зараз проводиться ряд великих багатоцентрових досліджень впливу препаратів, які за своєю ефективністю однакові, на якість життя у певних категорій хворих. Якість життя оцінюють за наступними показниками: відчуття благополуччя і задоволення життям, фізичний і психічний стан, інтелектуальна діяльність, соціальна активність і ступінь задоволення ним протягом певного часу. Безумовно, оцінка динаміки якості життям носить суб'єктивний характер і залежить від багатьох факторів – особливостей характеру і навіть типу нервової системи особи, виховання, медичну інформованість й т.п. Важливе значення має взаєморозуміння між пацієнтом і лікарем для досягнення терапевтичного ефекту, причому ступінь задоволення лікарем не залежить від кваліфікаційної категорії лікаря.



Фармацевт в рамках своєї компетенції в стаціонарах і поліклініках повинен сприяти популяризації здорового способу життя і профілактики захворювань. Фармацевтична опіка – це частина медичного забезпечення, яке в рамках своєї компетенції здійснюють фармацевти, покращуючи якість життя пацієнтів.

Збільшення тривалості життя в державі, збільшення затрат на медичне забезпечення при невисоких економічних показниках сприяють самолікуванню – лікуванню легких захворювань або підтримці здоров'я за допомогою безрецептурних ліків з власної ініціативи, при цьому відповідальність лягає на пацієнта, який може звертатися за консультацією до лікаря або фармацевта. Щоб клієнт (пацієнт), затративши мінімальні засоби, одержав максимальну користь, фармацевту треба бути консультантом і контролером самолікування, тобто здійснювати фармацевтичну опіку.

Вимоги ВООЗ до фармацевтів конкретизовані і полягають також в участі разом з іншими працівниками охорони здоров'я в *просвітницьких компаніях по зміцненню здоров'я*. Суспільство використовує фармацевта в якості експерта і оцінки ним інформації, яка є в розпорядженні пацієнта, роботи, яка з нею проводиться і як спосіб життя, цінності визначають поведінку пацієнта.

Фармацевти разом з іншими працівниками охорони здоров'я повинні зміцнювати здоров'я народу. У першу чергу доцільно звести до мінімуму зловживання ліками і їх неправильне вживання.

### **1.11. Належна клінічна практика (GCP) - міжнародні правила та стандарти проведення клінічних випробувань ЛП**

Провідні фармацевтичні компанії витрачають на створення і впровадження у клініку нового ЛЗ 6-15 років і витрачають на це від 150 до 250 млн доларів. Тому створенню препарату передують велика програма досліджень про його доцільність, оцінка його актуальності лікарями, епідеміологами, фармакологами, прораховується його рентабельність та можливості насичення фармацевтичним ринком.

Якщо всі питання вирішені, приступають до фармакологічних і фармацевтичних досліджень (1-3 роки) – визначають активність сполуки, встановлюють LD<sub>50</sub>. Наступне доклінічне дослідження (2-5 років) встановлює специфічну клінічну дію, її механізм, фармакокінетику речовини, вивчення на моделях патології, токсичність речовини тощо. На основі звіту про доклінічне випробування (реєстраційного досьє) Державний фармакологічний центр МОЗ України видає дозвіл на його клінічну апробацію.

Згадка про технологію проведення «клінічних досліджень» (КД) містилися вже в працях середньовічного ученого, лікаря і філософа Ібн Сини (Авіценна) (980-1037рр.). Більшість схильна вважати, що початок КД належав XVIII століттю, оскільки в цей час з'являються роботи, що описують порівняльні випробування препаратів. А дослідники G. Rose and P. Armitage (1982) описують навіть випробування, проведене в 1662 р.

Бурхливий розвиток хімії, фізіології й основ фармакології в XIX столітті був поштовхом до прогресу в галузі створення нових ЛС. Паралельно з розвитком природничих наук XIX ст. ознаменоване створенням математичного апарату теорії вірогідності й статистики. Використання методів математичної статистики при плануванні й інтерпретації результатів досліджень ЛС, подія в 30-і роки XX століття, з'явилося новим якісним стрибком в галузі проведення КД, які почали здійснювати так, щоб результати були достовірними.

У першій половині XX століття результати клінічних досліджень оцінювали некритично, ґрунтуючись головним чином на враженнях окремих фахівців. Урядові установи не здійснювали постійного контролю за ефективністю і безпечністю ЛС. За низьку наукову якість даних, що отримуються в таких дослідженнях, мільйони хворих розплачувалися своїм здоров'ям і навіть життям. Про ці трагічні випадки не можна забувати, проводячи вивчення нових ЛЗ. Тому виробництво і вживання ЛС повинні знаходитися під строгим державним контролем. Вивчення ефективності і безпечністі нових ЛЗ

повинно проходити стандартизовано й неупереджено і ґрунтуватися на об'єктивних спостереженнях фахівців. При цьому процедура клінічного дослідження повинна носити гуманний характер.

У 1966 р. Генеральна Асамблея ООН схвалила Міжнародну конвенцію з цивільних і політичних прав, що набрала чинності в 1976 р. Стаття 7 свідчить: ніхто не повинен піддаватися тортурам, жорстокості, негуманному або неповноцінному лікуванню і покаранню. Зокрема, ніхто не може піддаватися медичним або науковим експериментам без вільно даної згоди. Іншими словами, суспільство підкреслювало цінність здоров'я і життя людини, визначало принципи проведення всіх досліджень із залученням людини.

При кінці 70-х років Міжнародна рада медичних суспільств (CIOMS) і ВООЗ провели спільну роботу і в 1982 р. випустили «Попередні міжнародні етичні вимоги до біомедичних досліджень за участю людини». Положення цього керівництва визначають, що всі дослідження за участю людини повинні будуватися відповідно до основних етичних принципів: 1) пошана до особи, 2) досягнення користі, 3) справедливості.

Створені і впроваджені «Good Clinical Practice» (GCP) сучасні вимоги до проведення КД ЛС є дуже строгими як відносно дотримання прав людей, що беруть участь в дослідженні, так і відносно довіри до результатів випробувань. При недотриманні правил GCP американських дослідників дискваліфікували і усували від подальшої участі в дослідженнях ліків. «Чорний список» дослідників з вказівкою причин їх усунення від подальшої участі в клінічних дослідженнях до цих пір поповнюється і доступний будь-якій зацікавленій людині для ознайомлення через інтернет.

Услід за американськими колегами у ряді європейських країн (Великобританія, Ірландія, Німеччина, Франція, Іспанія) протягом 1986-1990 рр. були прийняті свої правила проведення КД. Власні правила КД із зісланням на GCP були прийняті також в Австралії і

Японії. У той час прийняття правил проведення КД було прогресивним кроком. Регуляторні органи кожної країни почали вимагати дані з ефективності і безпечності для реєстрації препарату і дозволу на його медичне вживання. Вони встановили схожі принципи, але мали розбіжності в підходах.

Відмінності правил реєстрації привели до того, що дослідження повинні були проводитися відповідно до національних вимог кожної країни. Це зумовило ситуацію, коли фармацевтичні компанії повинні були повторювати одні і ті дослідження в багатьох державах. Це, природно, відбивалося на ціні нового ЛС і збільшувало витрати хворих і суспільства в цілому. Крім того, проведення одних і тих же досліджень подовжувало період, який новий препарат проходив з моменту створення до появи його на ринку. Враховуючи, що деякі нові лікарські засоби кардинально міняють тактику лікування того або іншого захворювання, багатьом людям можна було б протягом цього часу зберегти здоров'я і врятувати життя.

Підходи по уніфікації вимог, що пред'являються до доклінічних і клінічних випробувань, почала розробляти ВООЗ. У липні 1990 р. Комісія ЄС видала керівництво «Належна клінічна практика для випробувань лікарських препаратів в Європейському Співтоваристві» (том III «Правила контролю за лікарськими препаратами в ЄС»). І в 1991 р. країни ЄЕС затвердили обов'язковою умовою проведення досліджень в країнах Співтовариства відповідно до єдиних європейських вимог GCP.

Термін GCP укорінявся і відображає процедури управління КД для запобігання помилкам і недостовірним даним, а також для підтвердження того, що права суб'єктів випробування добре захищені.

Прийняті в різних країнах і регіонах миру правила КД були схожі за своєю суттю, але відрізнялися деякими процедурними питаннями. Тому для узгодження законодавчих положень і правил з контролю за лікарськими препаратами восени 1991р. в Брюсселі зустрілися представники США, Європейського Співтовариства і Японії. Метою

цієї наради, яке згодом було названо Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛС для людини (International Conference on Harmonization, ICH), було виробити підходи до створення спільних правил наукових досліджень, у тому числі КД. У завдання ICH входило уніфікувати вимоги по розробці і реєстрації нових препаратів в Європі, Японії і США для того, щоб зробити доступними ці препарати для пацієнтів в мінімально короткі терміни. ICH представляють шість учасників з боку регуляторних органів і представників промисловості трьох регіонів (Європи, Японії і США), де в даний час розробляються більшість нових ЛС.

Основними документами клінічних випробовувань є протокол КД, індивідуальна реєстраційна форма пацієнта (ІРФ) і брошура дослідника (БД). Ці документи є найважливішими в процесі проведення КД, оскільки гарантують проведення випробування, збір даних і аналіз результатів відповідно до вимог GCP і чинного законодавства. Мета клінічних досліджень – оцінка терапевтичної чи профілактичної ефективності й переносимості нового фармакологічного засобу, устновлення найбільш раціональних доз і схем його застосування, а також порівняльна характеристика з уже існуючими ЛЗ.

Програми клінічних досліджень для різних груп препаратів можуть суттєво відрізнятися. Але мають бути сформульованими мета і завдання дослідження, визначені критерії вибору хворих для дослідження, вказані методи розподілу хворих в основну й контрольну групи, число хворих у кожній групі, метод устновлення ефективних доз препарату, тривалість дослідження, метод контрольованого дослідження (відкритий, «сліпий», «подвійний»), препарат порівняння чи плацебо, методи кількісної оцінки дії препаратів й методи статистичної обробки результатів. Вибір пацієнтів для дослідження визначається його завданнями і характером препарату. Звичайно це хворі на хворобу, для лікування якої і призначений препарат. На початках дослідження препарат не призначають хворим у тяжкому стані.

Планування і виконання кожної процедури дослідження має бути чітко викладене в протоколі КД. За визначенням ICH GCP, протокол КД — це документ, що описує завдання, методологію, статистичні аспекти і організацію клінічного дослідження. Крім того, протокол зазвичай містить отримані раніше дані й обґрунтування дослідження. Протокол — один з основних документів КД. Проведення клінічного дослідження відповідно до протоколу гарантує достовірність і відтворюваність результатів, обґрунтування критеріїв включення і виключення суб'єктів дослідження, дотримання етичних норм, своєчасне виявлення небажаних явищ, можливість правильної статистичної обробки даних і об'єктивної оцінки отриманих результатів. При великомасштабних багатоцентрових дослідженнях протокол дозволяє уніфікувати роботу дослідницьких центрів. Після закінчення дослідження протокол є основою для проведення статистичного аналізу отриманих даних і підготовки звіту.

В Україні вимоги до протоколу визначаються «Порядком проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизи матеріалів клінічних випробувань». Цей документ розроблений на основі закону України «Про лікарські засоби» і ICH GCP. У ньому представлені структура і основні положення протоколу клінічного дослідження, а також порядок затвердження протоколу ДФЦ МОЗ України. Вимоги до протоколу знайшли віддзеркалення також в «Методичних рекомендаціях по клінічних випробуваннях лікарських засобів в Україні» (1999).

Розробка протоколу — це складний і тривалий процес, в якому беруть участь фахівці різного профілю: клінічні фармакологи, лікарі, фармацевти, біостатистики, юристи. Відповідальність за розробку протоколу несе спонсор клінічного дослідження. Протокол розробляється відповідно до фази клінічного дослідження. Об'єм і зміст протоколу залежать від цілей і завдань, що вирішуються на даному етапі розробки препарату. Протокол клінічного вивчення нового лікарського препарату на I фазі значно відрізнятиметься від протоколу досліджень на II або III фазі.

За визначенням GCP, *індивідуальна реєстраційна форма (ІРФ)* — це віддрукований на папері, магнітооптичний або електронний документ, спеціально розроблений для реєстрації всієї потрібної протоколу інформації про кожного суб'єкта дослідження і передачі цієї інформації спонсорів.

Вміст ІРФ визначається протоколом КД. Структура ІРФ може варіювати залежно від цілей і завдань клінічного дослідження, але в рамках одного дослідження вона є єдиною для всіх пацієнтів.

Зазвичай ІРФ складається з двох частин: спільної і спеціальної. Спільна частина містить наступну інформацію: ідентифікацію дослідження (код, назва), ПІБ дослідника; ідентифікаційні дані пацієнта (номер пацієнта, ініціали, номер історії хвороби або амбулаторної карти). Спеціальна частина включає дані, підтверджуючі порівнянність груп: вік, стать, маса тіла, супутні захворювання і т.д.; детальний опис схеми дозування досліджуваного препарату; критерії включення/виключення; випадки побічних ефектів та інтеркурентних захворювань; причини передчасного вибування з дослідження; дату і кількість виданого (поверненого) препарату; підпис дослідника і дату. Також в ІРФ мають бути включені модулі для збору конкретної інформації про кожного пацієнта - історія хвороби (анамнез); дані фізикального обстеження; основний діагноз і супутні захворювання; попереднє й супутнє лікування; дані вимірів показників ефективності й безпечності в кожен період дослідження (вихідні дані, проміжні виміри в процесі лікування, виміри показників кінцевих точок оцінки ефективності), лабораторні тести, процедури і т. д.

Об'єм інформації, що міститься в ІРФ, має бути оптимальним: достатнім для того, щоб досягти цілей дослідження, і в той же час не зайвим, щоб не ускладнювати процес подальшого аналізу.

Функціонує широка мережа структур, які здійснюють закупівлю, реалізацію, зберігання та застосування ліків. Але у цьому поступі є й зворотна сторона, як у медалі: у клінічну практику впроваджується дедалі більше препаратів з високою біологічною активністю. З

одного боку, це обіцяє вищу лікувальну ефективність, а з другого — й небажані побічні реакції на організм хворого. Проблеми безпеки препаратів набувають дедалі більшої гостроти.

У ланцюжку «створення — випробування — виробництво — застосування ліків» важлива роль належить їх клінічним випробуванням. Вони мають на меті створити надійний бар'єр неякісній, небезпечній для здоров'я мільйонів продукції фармацевтичних підприємств.

Нові ринкові відносини спонукають медичних працівників, виробників ліків змінювати акценти, відмовлятися від старих стереотипів, оскільки теза радянських часів про суцільну безпеку лікарських засобів спростована клінічною практикою. І не лише України, а і всього світу. Ось дані беззастережної статистики: летальність від хірургічних операцій у світі становить всього 0,01%, тоді як від побічних реакцій ліків — на порядок вища.

У давні часи лікували тим, що мали під рукою. Нині ж, виходячи зі світових стандартів, маємо лікувати хворих, виходячи з міркувань максимального клінічного ефекту й безпеки пацієнтів. І тут важко переоцінити роль клінічних випробувань, які є основою раціональної фармакотерапії. Основа та закладається ще на етапі розробки лікарських засобів. Потреба у розробці нових препаратів визначається доцільністю — якщо є належна база знань про патогенез певних захворювань, враховується і комерційна привабливість розробки, поширеність патології, її тяжкість. Такими патологіями зараз є онкологія, ревматоїдний артрит, хронічні обструктивні захворювання легень, вірусні захворювання, діабет та інші.

Врешті-решт лікарський засіб має бути ефективним, безпечним і якісним, базуватися на доказовій медицині, яка визначає ступінь достовірності його оцінки. За твердженням Центру доказової медицини в Оксфорді, висока достовірність базується на результатах кількох незалежних, клінічних випробувань, на співпаданні оцінок, узагальнених у систематичних оглядах якості і безпеки ліків.



Оцінка, що ґрунтується лише на результаті одного клінічного випробування, — це обмежена достовірність.

Достовірність оцінки препарату, здатного реально поліпшити якість надання медичної допомоги хворим, перевіряється в ході проведення міжнародних багатоцентрових клінічних випробувань (БКВ).

Правовий бік захисту учасників (пацієнтів, добровольців) клінічних випробувань лікарських засобів в Україні представлено статтями 7 та 8 чинного Закону України «Про лікарські засоби» і деталізовано низкою підзаконних актів. У цих документах визначено як права досліджуваних, так і правові умови проведення самих досліджень.

Окрім регламентації суто етичних норм і правил, що відповідають міжнародним підходам та деклараціям про права людини, наш закон передбачає і захист майнових прав досліджуваних шляхом матеріальної компенсації за можливу шкоду, завдану їх здоров'ю внаслідок досліджень. Заявитель клінічного випробування препарату зобов'язаний попередньо укласти угоду про страхування життя і здоров'я пацієнта, добровольця у порядку, передбаченому чинним законодавством. Ця норма діє в Україні уже впродовж десяти років.

Новим кроком вперед стала розробка за ініціативою Держфармцентру формулярної системи застосування ліків. Пацієнти скаржаться, що їм призначають в основному дорогі препарати, до того ж у великій кількості, і їх потрібно оплачувати з власної кишені, а головні лікарі нарікають на нестачу бюджетних коштів на придбання ліків. У високорозвинених країнах фармакотерапії давно вже слугує формулярна система застосування ліків — інформаційно-економічна доктрина, метою якої є розвиток соціально-орієнтованої моделі охорони здоров'я за умов ринкової економіки. Той же світовий досвід переконливо засвідчує, що запровадження формулярної системи значно полегшує роботу лікарів-практиків, дає змогу скоротити кількість лікарських помилок та уникнути ускладнень медикаментозної терапії, сприяє підвищенню якості лікування, зниженню смертності. А поряд з цими перевагами і економічна

складова, така важлива для нашої держави. За даними міжнародних фармакоеконічних досліджень, 88% від всіх коштів, затрачених на закупівлю лікарських засобів, використовуються нераціонально. Отож формулярна система відкриває можливості заощаджувати мільйони.

**Доклінічні дослідження на тваринах** надають попередню інформацію про безпечність нового ЛЗ і є передумовою для його введення людині. Дані фармакологічних і токсикологічних досліджень відносно особливостей дії і ефектів препарату при вивченні на тваринах дозволяють сформулювати уявлення про характер, об'єм і тривалість планованих КД, визначити кордони безпечного вживання ЛЗ в подальших випробуваннях. Хоча пряма екстраполяція на людину даних про токсичність ЛЗ, отриманих в експериментах на тваринах, не цілком надійна, проте аналіз таких даних відносно конкретного ЛЗ дуже важливий для оцінки характеру і вірогідності розвитку ПР у людини. Доклінічна оцінка токсичності ліків залежить від галузі його передбачуваного використання.

У ході доклінічних токсикологічних досліджень мають бути отримані наступні основні відомості: 1) гостра токсичність — ефекти високих доз і визначення порогу летальних разових доз; 2) підгостра (субхронічна) і хронічна токсичність — ефекти багатократного (хронічного) введення, особливо важливі для ліків, що рекомендуються для тривалого вживання; 3) вплив на репродуктивні функції, можлива ембріотоксичність і тератогенність; 4) канцерогенність; 5) мутагенність. Також бажані деякі кількісні оцінки: визначення «неефективної» (максимально переносимої) дози — максимальної дози ліків, при якій не виявляється токсичний ефект; мінімальної летальної дози — найнижчої дози, яка може викликати загибель тварин і середньої летальної дози ( $LD_{50}$ ), що викликає загибель приблизно 50% тварин.

Вивчення доклінічної токсичності ЛЗ на тваринах дозволяє передбачити переносимість його людиною на 65—70% і лише частково прогнозує те, що може статися у людини. Тому введення

першої дози препарату добровольцям або випробовуваним в ході I фази клінічного дослідження є дуже важливим етапом вивчення препарату з метою його подальшого вживання у людини.

Для об'єктивної оцінки результатів у клінічних дослідженнях використовують «плацебо», «сліпий» і «подвійний сліпий» методи. Включення пацієнтів у дослідження цілком добровільне. Обов'язковою умовою включення пацієнта є ознайомлення його з можливим ризиком і користю, яку він може мати при участі в ньому, а також підписання ним інформаційної згоди. Не допускається використання матеріальних стимулів для притягування хворих до участі в дослідженні. Хворий повинен відповідати критеріям включення/виключення. Не допускаються до дослідження вагітні, годуючи матері, хворі, у котрих може бути змінена фармакокінетика препарату, хворі на алкоголізм чи наркоманію. Не допускаються до дослідження також недієздатні особи без згоди на це опікунів, воєннослужбовці, заарештовані, особи з алергією на препарат або особи, які приймають участь у інших дослідженнях. Хворий може припинити участь у дослідженні в будь-який момент без пояснення причини.

Клінічне дослідження може мати різний дизайн. Дослідження, де всі пацієнти одержують однакове лікування, зараз не використовують через низьку доказовість одержаних результатів. Найрозповсюдженішим є порівняльне дослідження в паралельних групах (основна й контрольна групи). Дослідження з порівнювальним дизайном потребують рандомізації, тобто розподілу учасників на досліджувану (основну) й контрольну групи випадковим способом, що дозволяє звести до мінімуму систематичну помилку.

Важливість проведення досліджень **I фази** полягає в здобутті даних про переносимість і безпечність препарату з метою ухвалення рішень про його подальшу розробку або припинення дослідження. Це перше вивчення клінічної фармакології ЛЗ у людини (фармакодинамічні й фармакокінетичні властивості), в ході якого встановлюють діапазон

доз, в межах яких препарат добре переноситься при однократному або повторному введенні. Дослідження безпечності й переносимості ЛЗ при підвищенні його дози, як правило, дозволяють виявити лише дозозалежну токсичність і часто ПЯ, що відзначаються. Рідко ПР можна виявити на етапі досліджень I фази із-за нечисленності досліджуваних груп (20-50 людей) і нетривалості проведення самого дослідження. Якщо в цих дослідженнях встановлений зв'язок побічного ефекту з дозою препарату або концентрацією речовини в крові, то отримані дані враховуються при плануванні подальших випробувань. Завдання цієї фази — визначити відмінності в реакції на ЛС тварин і людини, встановити кордони безпечного діапазону доз, а також підтвердити багато передбачених видів токсичності, виявити їх новий вигляд, специфічний для людини. Приблизно в 0,5% випробовуваних можуть наголошуватися серйозні ПР.

У **II фазі КД** (терапевтичні пілотні дослідження) вперше вивчають ЛЗ у пацієнтів (60-300 осіб) з профільним захворюванням з метою визначення його ефективності, режиму дозування, з'ясування залежності ефекту від дози і критерію оцінки ефективності. На цій фазі може бути виявлений ширший спектр побічних ефектів.

**III фаза КД** є ретельно контрольованим дослідженням, спланованим для визначення безпечності й ефективності ЛЗ на значно більшій групі людей (250-1000 осіб) в умовах, наближених до тих, в яких воно буде використане в разі його реєстрації. Саме у цій фазі можуть вперше виявитися деякі токсичні ефекти, особливо пов'язані з підвищеною чутливістю хворого до препарату. Після здобуття задовільних результатів III фази КД ЛЗ може бути зареєстрований і дозволений до вживання в медичній практиці.

**IV фаза КД** включає «постмаркетингові», постреєстраційні дослідження на 2000-10000 людей, що проводяться з метою здобуття повнішої інформації про ефективність препарату і для підтвердження його безпечності при вживанні після реєстрації в ширшій популяції пацієнтів, які одержують звичайне медичне лікування. Враховуючи,

що деякі небажані ефекти відзначають з частотою 1:10 000 і менше, остаточне впровадження ліків в спільну практику повинне супроводитися програмою ретельного маркетингового нагляду (фармнагляду).

Не дивлячись на те що КД ретельно плануються і контролюються, існують певні обмеження для виявлення ПР. Перш за все це пов'язано з тим, що в дослідження включають обмежене число пацієнтів, існують строгі критерії відбору (критерії включення/невключення), не включаються пацієнти певних груп ризику, неможливо виявити рідкі ПР, відсутній період тривалого лікування й спостереження, обмежена супутня терапія, не можна дати всесторонню оцінку профілю безпечності ЛЗ, визначити ПР, що рідко pojawiaються. У той же час інформація про безпечність ЛЗ, отримана при проведенні досліджень, є основоположною, яка доповнюватиметься як за рахунок наукових досліджень, так і за рахунок інформації про препарат, отриманої в процесі медичного застосування.

### **Тести для самоконтролю**

1. Одним з головних показників елімінації лікарських засобів з організму людини є:

- A. Період напіввиведення
- B. Об'єм розподілу
- C. Біодоступність
- D. Біоеквівалентність
- E. Максимальна концентрація у крові.

2. Дайте відповідь на запитання лікаря-інтерна: широта терапевтичної дії – це діапазон доз:

- A. Від мінімальної терапевтичної до мінімальної токсичної
- B. Від середньої терапевтичної до мінімальної токсичної
- C. Від разової до курсової
- D. Від мінімальної терапевтичної до максимальної токсичної
- E. Від разової до добової.

3. Хворому на пневмонію середньо важкого перебігу лікар призначив цефтриаксон один раз на добу. Таке призначення препарату пов'язане з:

- A. Повільним виведенням з організму
- B. Бактерицидним ефектом
- C. Широким спектром дії
- D. Здатністю накопичуватись в легенях

Е. Поганим всмоктуванням з місця введення.

4. Назвіть міжнародну непатентовану назву препарату:

А. ефералган

В. парацетамол;

С. N- (4-гідроксифеніл) ацетамід

Д. панадол

Е. жодна відповідь неправильна

5. Назвіть препарати безрецептурного відпуску:

А. Анальгін

В. Клофелін

С. Фосфалюгель

Д. Дигоксин

Е. Ацетилсаліцилова кислота

6. Генеричний препарат – це лікарський препарат:

А. патент на активну речовину якого закінчився

В. який є виключно власністю компанії, що його створила

С. найбільш вивчений з даної групи

Д. власника першої ліцензії на його продаж

Е. всі відповіді правильні.

7. Спільним для оригінального і генеричного засобу є:

А. лікарська форма

В. барвники

С. смакові добавки

Д. технологія виготовлення

Е. активна речовина

8. *Поняття „комплайєнс” означає:*

- А. готовність пацієнта виконувати всі рекомендації лікаря
- В. самолікування
- С. займатись самопрофілактикою
- Д. самодопомогу
- Е. всі відповіді правильні

9. *При призначенні якого з препаратів його біодоступність складе 100%?*

- А. строфантин
- В. дігітоксин
- С. біцилін
- Д. бутадіон
- Е. жодна відповідь неправильна

10. *Фармацевтично еквівалентними є препарати ідентичні за:*

- А. активними інгредієнтами
- В. силою дії
- С. шляхом введення
- Д. лікарською формою
- Е. всі відповіді правильні

11. *Біодоступність – це частина препарату, що потрапила в системний кровотік при:*

- А. в/в введенні
- В. в/м введенні
- С. інгаляційному введенні
- Д. ректальному введенні



Е. всі відповіді правильні

12. Назвіть формоутворюючу речовину для цитрамону:

А. ацетилсаліцилова кислота

В. фенацетин

С. кофеїн

Д. масло какао

Е. кислота лимонна

13. Назвіть основну діючу речовину ректальних мильць:

А. ксероформ

В. цинку сульфат

С. гліцерин

Д. екстракт красавки

Е. масло какао

14. Перша фаза клінічного дослідження препарату полягає у:

А. призначенні „плацебо” невеликій кількості осіб

В. призначенні препарату невеликій кількості здорових

С. призначенні препарату невеликій кількості хворих

Д. призначенні препарату великій кількості осіб (включаючи подвійний сліпий контроль)

Е. жодна відповідь неправильна

15. Побічна дія лікарських засобів

залежить від:

- A. Особливостей дозування
- B. Шляхів введення
- C. Режиму введення
- D. Особливостей організму
- E. Всі відповіді правильні

16. *Для полегшеної дифузії не характерно:*

- A. рух ліків за концентраційним градієнтом
- B. рух при допомозі спеціальних носіїв
- C. рух проти градієнту концентрації;
- D. рух без затрати енергії
- E. всі відповіді правильні

17. *Аномалії розвитку плода - це:*

- A. тератогенна дія
- B. мутагенна дія
- C. ембріотоксична
- D. бластомогенна
- E. фетотоксична

18. *При комбінованому застосуванні лікарських засобів можливі види дії:*

- A. синергізм прямий
- B. антагонізм хімічний
- C. потенціювання
- D. сумація ефектів
- E. всі відповіді правильні

19. *Враховуючи хронофармакологічні особливості наркотичні аналгетики найбільш доцільно призначати:*

- A. вранці
- B. вночі
- C. на початку другої половини дня
- D. в кінці другої половини дня
- E. жодна відповідь неправильна

20. Швидке звикання до препарату називається:

- A. резистентністю
- B. абстиненцією
- C. пристрастю
- D. тахіфілаксією
- E. кумуляцією

21. Синергізм – це:

- A. дія двох речовин в одному напрямку
- B. втрата ефектів двох речовин
- C. вплив на фармакокінетику
- D. вплив на фармакодинаміку

22. Вплив ліків на одні й ті самі рецептори, але у протилежному напрямку називається:

- A. потенціювання
- B. біотрансформація
- C. функціональний антагонізм

23. Час елімінації з організму половини введеної і всмоктаної дози препарату називається:

- A. періодом напіввиведення
- B. константою швидкості абсорбції
- C. біотрансформацією.

24. Нирковий кліренс – це:

- A. параметр, який визначає швидкість очищення організму від препарату шляхом його екскреції з сечею
- B. ступінь захоплення препарату тканинами з плазми крові
- C. швидкість очищення організму від ліків.

25. «Афінитет» - це:

- A. міцність зв'язування ліків з певними рецепторами, зумовлена їхньою структурою
- B. звільнення метаболітів від зв'язків з білком
- C. антагонізм.

**Еталони відповідей:**

1A, 2A, 3A, 4B, 5C, D, 6A, 7E, 8A, 9A, 10E, 11E, 12A, 13E, 14B, 15E, 16B, 17A, 18E, 19C, 20D, 21A, 22C, 23A, 24A, 25

## **РОЗДІЛ II**

### **Глава 1. Клінічна фармація в кардіології**

#### **1.1. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях серцево-судинної системи**

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають перше місце в структурі смертності громадян України (62,5 %), причому в переважній більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклеротичне ураження кровоносних судин, що зумовлює у 66,6 % розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС), а у 21,5 % – цереброваскулярних захворювань.

Основні симптоми при захворюваннях серцево-судинної системи:

задишка, ортопное, ціаноз, акроціаноз, серцебиття, відчуття перебоїв у ділянці серця, головний біль, запаморочення, шум у вухах, зниження гостроти зору та пам'яті.

**Задишка** – це поєднання суб'єктивного відчуття хворим утруднення дихання з об'єктивними ознаками цього затруднення. Суб'єктивне відчуття складається з безпосереднього відчуття затруднення, що виникає при здійсненні дихального акту, у вигляді стиснення в грудній клітці, неможливості в достатній мірі розправити грудну клітку при вдосі або вивільнити її при видосі, а також із загального неприємного відчуття, в основі якого лежить гіпоксемія – недостатнє насичення крові киснем.

Об'єктивними ознаками задишки є зміни частоти дихання, зазвичай прискорення його, участь в акті дихання допоміжних дихальних м'язів і ціаноз. У залежності від того, яка фаза дихання утруднена, розрізняють 3 типи задишки: інспіраторну, при якій утруднений вдих, експіраторну, при якій утруднений видох, і змішану, при якій утруднені дві фази дихання. При патології ССС задишка носить інспіраторний або змішаний характер. Причинами задишки може бути набряк легень, аритмії серця, хронічна серцева недостатність, ішемічна дисфункція лівого шлуночка, метаболічний ацидоз і бронхоспазм, зумовлений побічним впливом бета-адреноблокаторів.

У хворих з вираженою серцевою недостатністю і значними порушеннями гемодинаміки (застійними явищами) в малому колі кровообігу з'являються скарги на задишку, яка виникає або посилюється в лежачому положенні. Тоді хворий приймає вимушене положення з опущеними донизу нижніми кінцівками – *ортопное*.

**Ціанозом** називається синьо-фіолетове забарвлення шкіри і видимих слизових оболонок, обумовлене зниженням перфузії периферичних тканин, сповільненням в них кровотоку, посиленою екстракцією кисню тканинами і збільшенням внаслідок цього концентрації відновленого гемоглобіну. Ціаноз на початкових стадіях захворювання відмічається, перш за все, на губах, кінчику носа, кінчиках вух і піднігтьових

просторах (так званий периферичний ціаноз, або *акроціаноз*) і супроводжується похолоданням шкіри кінцівок (холодний ціаноз). Акроціаноз часто поєднується з трофічними порушеннями шкіри (сухість, лущення) і нігтів (ламкість, помутніння нігтів).

**Серцебиття** – це почащена діяльність серця (тахікардія). Вона супроводжується частим пульсом, виникає внаслідок активації симпатoadреналової системи. Скарги на серцебиття можуть бути обумовлені наявністю наявністю серцевої недостатності, міокардиту, кардіосклерозу, екстрасистолічної аритмії, при цьому в момент появи екстрасистол хворий відчуває поштовх, а потім, в період компенсаторної паузи, з'являється відчуття «завмирання» в ділянці серця, часто супроводжується головокружінням, епізодами пароксизмальної тахікардії (в даному випадку хворий скаржиться на раптову появу і таке ж раптове припинення приступу серцебиття), наявністю пароксизмальної або постійної форми фібриляції передсердь (у даному випадку хворий відчуває неритмічне серцебиття).

**Біль голови** найчастіше зустрічається при артеріальній гіпо- або гіпертензії, може тривати упродовж декількох днів або місяців. Особливо виснажливим є тупий біль голови зранку після сну. Його локалізація може бути різною: у потилиці, скронях, лобовій чи тім'яній ділянках.

**Запаморочення** – це неспецифічний симптом, який часто зустрічається при захворюваннях ССС і є наслідком порушення тону судин і розладів мозкового кровообігу. Він супроводжує артеріальну гіпер- чи гіпотензію, вади серця, аритмії. Хворим здається, що земля «втікає з-під ніг». Частими причинами запаморочення може бути прийом вазодилататорів (більшість антиангінальних), діуретиків (за рахунок зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК); у даних випадках запаморочення носить постуральний (ортостатичний) характер.

Спазм мозкових судин проявляється *шумом у вухах*, який спочатку непостійний, а у подальшому набуває постійного характеру (склерозування судин).

Захворювання ССС супроводжують такі *синдроми*: больовий, сечовий, синдром аритмії, синдром перемежованої кульгавості, набряковий, серцевої астми, судинної недостатності.

**Больовий** синдром виникає при ішемії міокарда. З'являється нападоподібний стискаючий біль за грудиною або в ділянці серця під час фізичного чи психоемоційного навантаження, який іррадіює в ліву руку, лопатку, нижню щелепу, утримується 1-3 хвилини або довше після припинення навантаження або прийняття 1-2 таблеток нітрогліцерину або іншого антиангінального засобу.

**Сечовий** синдром зустрічається при реноваскулярній гіпертензії, застійній серцевій недостатності і включає такі зміни в сечі: зменшення кількості виділеної сечі – олігоурія; наявність білка в сечі – протеїнурія; поява циліндрів у сечі – циліндрурія; збільшення кількості еритроцитів – гематурія.

Синдром **аритмії** характеризується порушенням нормальної частоти серцевих скорочень (тахі- чи брадикардія), ритму діяльності джерела збудження серця (екстрасистолія), послідовності проведення імпульсу (блокади серця) і характеризуються зміною сили серцевих скорочень (фібриляція передсердь, екстрасистолія, пароксизмальна тахікардія й ін.).

**Синдром перемежованої кульгавості** – це спастичне скорочення м'язів однієї або обох кінцівок з різким болем. Під час ходи з'являються відчуття оніміння ніг, повзання мурашок, біль в ногах, який змушує хворого зупинитись, і пов'язаний з атеросклерозом артерій нижніх кінцівок.

**Набряковий** синдром характерний для серцевої недостатності. Нябряки з'являються на стопах, гомілках (в міру прогресування захворювання набряки поширюються на ділянку стегон, мошонки, нижньої частини живота, поперека), спочатку ввечері, потім вони стають постійними, розміщуються симетрично; шкіра в ділянці набряків гладка, блискуча, спочатку м'яка, при тривалому існуванні набряків шкіра стає щільною, при натисканні пальцем залишають

глибоку ямку, яка поступово згладжується, поєднуються із акроціанозом і похолоданням шкіри.

**Серцевою астмою** називають приступи різко вираженої задишки (ядуха), які виникають у більшості хворих уночі, свідчать про значне зниження скоротливої функції міокарда лівого шлуночка і виражений застій в легенях (гостра лівошлуночкова недостатність, при хронічній серцевій недостатності). Серцева астма супроводжується відчуттям нестачі повітря, страху смерті.

**Судинна недостатність** виникає при порушенні нормального співвідношення між ємкістю судинного русла і ОЦК. Вона розвивається при крововтратах, зневодненні організму чи зниженні судинного тону. Тоді порушується розподіл крові в організмі, розширюються дрібні артерії та вени, зменшується приплив крові до серця, головного мозку. Судинна недостатність, як правило, виникає гостро і проявляється непритомністю, колапсом чи шоком.

**Дисліпопротеїнемія** – це синдром, що супроводжує ряд захворювань серцево-судинної системи (атеросклероз, ішемічну хворобу серця з її клінічними варіантами – стенокардія, інфаркт міокарда тощо, гіпертонічну хворобу), і характерний порушеннями ліпідного обміну і транспортних систем холестерину. При цьому порушується співвідношення між тригліцидами і холестерином, холестерином ліпопротеїдів низької й високої щільності.

**Артеріальна гіпертензія** може бути симптомом, тобто ознакою, наприклад, хронічного чи гострого гломерулонефриту, пухлини надниркових залоз – феохромоцитомі і т.п., а може бути самостійною хворобою – гіпертонічною хворобою або есенціальною гіпертензією. Характерною рисою синдрому артеріальної гіпертензії є підвищення артеріального тиску (сistolічного більше 140 мм рт. ст. або діастолічного більше 90 мм рт. ст.).

## **1.2. Захворювання серцево-судинної системи, які потребують**



**Атеросклероз** – це хронічне вогнищеве ураження стінки артерій, яке характеризується накопиченням у внутрішній стінці артерій ліпопротеїнів і холестерину, реактивним розростанням сполучної тканини з утворенням фіброзних бляшок, наступним їх розривом, звиразкуванням, тромбозом, кальцинозом.

Атеросклероз частіше зустрічається в осіб віком понад 45-50 років. У чоловіків атеросклероз розвивається на 8-10 років раніше, ніж у жінок. Атеросклероз і пов'язані з ним ускладнення (ІХС, артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, інсульт) є основною причиною смертності населення.

До основних ліпідів плазми крові людини відносять неестерифіковані жирні кислоти, тригліцериди, фосфоліпіди, вільний і естерифікований холестерин і сфігмомієліни. Рівень ліпідів в значній мірі залежить від віку, статі, способу життя і харчування. Ліпопротеїди низької щільності і дуже низької щільності – один із атерогенних факторів на ранніх стадіях розвитку атеросклеротичних уражень судинної стінки. Деякі ліпопротеїди високої щільності володіють антиатерогенними властивостями.

Найбільш значущими факторами розвитку атеросклерозу є гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, паління, цукровий діабет, ожиріння. Доведено, що корекція цих, так званих модифікованих факторів ризику, знижує ймовірність розвитку атеросклерозу.

**Патогенез.** Запропоновано декілька десятків гіпотез походження і прогресування атеросклеротичного процесу. Однак основні з них дві: ліпідна гіпотеза і гіпотеза хронічного пошкодження ендотелію. Згідно ліпідної гіпотези ЛПНЩ проникають в артеріальну стінку і накопичуються в гладком'язових клітинах і макрофагах (пінистих клітинах). У ендотеліальних клітинах вони окислюються, при цьому відбувається посилення їх атерогенності. Окислені ЛПНЩ хемотоксично притягують моноцити і сприяють їх появі в жирових полосках і накопиченню під інтимою у вигляді макрофагів. ЛПНЩ

володіють також цитотоксичними властивостями по відношенню до ендотеліальних клітин, в результаті чого ендотелій на пізніх стадіях зникає із атеросклеротичних бляшок. При збільшенні фіброзних бляшок оголюються ділянки субендотелію, які вступають в безпосередній контакт з кров'ю, в результаті чого відбувається агрегація тромбоцитів з утворенням пристінкових тромбів.

Згідно гіпотези хронічного пошкодження ендотелію атеросклеротичний процес виникає як відповідна реакція на пошкодження ендотелію. У відповідності до даної гіпотези виділяють чотири послідовних етапи: I – дисфункція, пошкодження ендотелію; II – адгезія й діapedез моноцитів; III – формування пінистих клітин; 4 – міграція й проліферація гладком'язових клітин судин.

**Клініка і діагностика.** Клінічні ознаки атеросклерозу зумовлені ступенем звуження просвіту артерії та локалізацією ураження атеросклерозом.

Атеросклероз судин головного мозку клінічно проявляється ознаками дисциркуляторної атеросклеротичної енцефалопатії, основними симптомами якої є запаморочення, головний біль, втрата свідомості. При атеросклерозі коронарних артерій виникає за грудинний біль (ІХС). Атеросклероз артерій нижніх кінцівок проявляється типовим клінічним синдромом перемежованої кульгавості. Напади інтенсивного болю в надчеревній ділянці та мезогастрії характерні для атеросклерозу брижових артерій. Атеросклероз ниркових артерій призводить до ішемії ниркової тканини та підвищення АТ у великому колі кровообігу – реноваскулярної гіпертензії. Атеросклероз грудної частини аорти призводить до розвитку недостатності кровообігу, що проявляється серцебиттям, задишкою, загальною слабкістю. Діагноз підтверджується підвищеними рівнями загального холестерину, ЛПНЩ, нижчим рівнем ЛПВЩ.

**Лікування.** Медикаментозне лікування атеросклерозу слід застосовувати лише в тому випадку, коли дієтичні заходи протягом 3-6 міс виявилися неефективними. Під час приймання ліпідознижуючих

препаратів необхідно дотримуватись дієти.

Метою дієтотерапії та медикаментозного лікування є зниження рівня загального холестерину до 2,9-3 ммоль/л. Усі гіполіпідемічні засоби поділяються на дві групи:

I. Препарати з переважним впливом на рівень загального холестерину крові і холестерин ЛПНЩ: інгібітори ГМГ-КоА-редуктази статини (ловастатин, симвастатин, аторвастатин, правастатин, флувастатин);

II. Препарати з переважним впливом на рівень плазмових триацилгліцеридів і триацилгліцеридів ЛПДНЩ:

– фібрати – похідні фіброєвої кислоти (безафібрат, гемфіброзил, фенофібрат, ципрофібрат);

– нікотинова кислота;

– поліненасичені омега-3-жирні кислоти – ейкозопентаєнова і докозогексаєнова; максепа.

Ліпідзнижуючі препарати вживають упродовж всього життя з моменту виявлення порушення ліпідного обміну.

**Ішемічна хвороба серця (ІХС)** – це гостре або хронічне ураження серця, яке характеризується порушенням рівноваги між коронарним кровотоком і потребою серцевого м'яза в кисні. ІХС є одним із найпоширеніших захворювань у всіх індустріально-розвинутих країнах світу і найчастішою причиною смерті.

Чинниками ризику, які сприяють розвитку ІХС, є модифіковані (кориговані) і не модифіковані. До не модифікованих слід віднести: чоловічу стать, вік (ризик захворювання на ІХС зростає після 40 років), спадкову схильність (наявність у членів родини ІХС, ГХ та їх ускладнень). Модифіковані – це дисліпопротеїнемія (гіперхолестеринемія  $>5$  ммоль/л), артеріальна гіпертензія ( $>140/85$  мм рт ст), надмірна маса тіла, куріння, гіподинамія, підвищений рівень психоемоційного навантаження, цукровий діабет, гіперурикемія.

**Патогенез.** Серед основних патофізіологічних факторів ІХС можна

виділити дві групи:

1. фактори, які зменшують кровопостачання міокарда із зменшенням транспорту кисню до міокарда;
2. фактори, які підвищують потребу міокарда в кисні.

До першої групи відносяться: атеросклероз коронарних артерій, тромбоз коронарних артерій, розлади мікроциркуляції, активація тромбоксану  $A_2$ , підсилення агрегації тромбоцитів, пригнічення фібринолізу, гіперкоагуляція, підвищення в'язкості крові, гіпотонія, брадикардія, серцева недостатність.

До другої групи факторів відносяться: активація симпатoadреналової системи, в т.ч. стрес, фізичні навантаження, артеріальна гіпертензія, тахікардія, тахіаритмії, гіпертрофія міокарда, інфекції.

Основним патогенетичним фактором ІХС є атеросклеротичне ураження коронарних артерій. Прояв ІХС залежить не лише від локалізації атеросклеротичної оклюзії в певній ділянці коронарної системи (проксимальні й дистальні відділи), але і від ступеня колатерального кровообігу. В міру розвитку атеросклеротичної бляшки збільшується ліпідне ядро в ній, відбувається звирозкування і розрив фіброзної покривки бляшки, що супроводжується тромбоутворенням і вазоконстрикцією. Значний стеноз і обструкція коронарного русла сприяють розвитку клініки нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда.

**Клінічна класифікація ішемічної хвороби серця** (адаптована згідно рекомендацій VI Національного Конгресу кардіологів України, 2000):

1. Раптова коронарна смерть;
  - 1.1. Раптова коронарна смерть з подальшим оживленням;
  - 1.2. Раптова коронарна смерть з летальним кінцем;
2. Стенокардія:

2.1. Стабільна стенокардія напруги;

2.1.1. Стабільна стенокардія напруги (з вказівкою функціонального класу - ФК),

2.1.2. Стабільна стенокардія напруги при ангіографічно інтактних судинах (коронарний синдром X);

2.2. Ангіоспатична стенокардія (вазоспастична, спонтанна, варіантна, Принцметала);

2.3. Змішана стенокардія (поєднання документованої ангіоспастичної стенокардії із стенокардією напруги);

2.4. Нестабільна стенокардія (до 28 днів);

3. Інфаркт міокарда:

3.1. Інфаркт міокарда без патологічного зубця Q або “не-Q”-інфаркт міокарда;

3.2. Інфаркт міокарда з наявним патологічним зубцем Q,-QS або “Q,-QS”-інфаркт міокарда;

4. Кардіосклероз:

4.1. Вогнищевий кардіосклероз;

4.1.1. Постінфарктний кардіосклероз з вказанням форми і стадії серцевої недостатності, характеру порушень ритму й провідності, числа перенесених інфарктів, їх локалізації й часу виникнення;

4.1.2. Вогнищевий кардіосклероз без посилання на перенесений інфаркт міокарда;

4.2. Дифузний кардіосклероз з вказанням форми і стадії серцевої недостатності, порушень ритму і провідності;

4.3. Ішемічна кардіоміопатія. Діагностується у випадках, коли є виражена серцева недостатність при відносно не такому вже значному ураженні коронарних артерій.

## 5. Безбольова ішемія міокарда.

Нестабільну стенокардію, Q- та не-Q-інфаркт міокарда об'єднують поняттям “гострий коронарний синдром” (в перші години – дні, поки не уточниться діагноз).

### Стабільна стенокардія напруги (ССН)

**Клініка.** Приступ стенокардії (“грудна жаба”) характеризується нападоподібним стискаючим болем за грудиною або в ділянці серця під час фізичного чи психоемоційного навантаження, який іррадіює (поширюється) в плече, ліву лопатку, в ліву руку, інколи в нижню щелепу. Біль може супроводжуватись відчуттям страху смерті, утримується 1-3 хвилини або довше після припинення навантаження або прийняття 1-2 таблетки нітрогліцерину або іншого антиангінального засобу. Провокують стенокардію прийом їжі, куріння, холодне вологе повітря, вітер тощо.

У відповідності з класифікацією Асоціації Кардіологів Канади з деякими доповненнями до неї розрізняють чотири функціональні класи ССН.

I – ФК (латентна стенокардія) - приступи стенокардії виникають при навантаженні високої інтенсивності;

II – ФК (стенокардія легкого ступеня важкості) – приступи стенокардії виникають при ходьбі по рівній місцевості на відстань більше 500 м, при підніманні вище 1-го поверху;

III - ФК (стенокардія середньої важкості) – приступи виникають при ходьбі по рівній місцевості на відстань 100-500 м, при підніманні на перший поверх;

IV – ФК (стенокардія важкого ступеня) – приступи виникають при незначному фізичному навантаженні, ходьбі по рівній місцевості менше 100 м, а також можуть з'являтися в спокої.

**Діагностика.** Підтвердженням атеросклерозу є проведення біохімічного аналізу крові з метою виявлення змін ліпідного спектру крові (збільшення рівня загального холестерину, ЛПНЩ, ТГ та зменшення рівня ЛПВЩ). Ознаки ішемії міокарду можна підтвердити за допомогою проведення ЕКГ в 12 відведеннях (як правило під час ангінального болю - депресія сегмента ST, зміни зубця T), холтерівського моніторингу (ЕКГ протягом доби), велоергометричної проби, проб з дозованим фізичним навантаженням. Коронарна ангиографія застосовується для визначення ступеня і поширеності обструкції коронарних артерій.

### **Лікування ССН:**

- I. Антиангінальні ЛП: нітрати (швидкої дії, пролонговані), бета-адреноблокатори (переважно селективні), антагоністи кальцію;
- II. Антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель);
- III. Антиішемічні засоби: інгібітори АПФ;
- IV. Гіполіпідемічні засоби (статины);
- V. Цитопротектори (предуктал).

### **Нестабільна стенокардія**

**Клініка.** Приступи стенокардії з'являються або почащуються в спокої, збільшується їх тривалість та інтенсивність, не знімаються прийомом нітрогліцерину. Часто нестабільна стенокардія передуює інфаркту міокарда.

**Класифікація** нестабільної стенокардії (адаптована згідно рекомендацій VI Національного Конгресу кардіологів України, 2000).

1. Стенокардія, що виникла вперше (stenocardia de novo).
2. Прогресуюча стенокардія (поява стенокардії спокою або нічних нападів стенокардії у хворого зі стенокардією напруги, прогресуюче зниження толерантності до фізичного навантаження з транзиторними змінами на ЕКГ в спокої).
3. Підгостра (приступи стенокардії виникли в спокої протягом попереднього місяця, упродовж останніх 48 годин нападів грудної жаби немає) та гостра (напади грудної жаби є упродовж останніх 48 годин)

стенокардія спокою.

**Діагностика.** У біохімічному аналізі крові визначають ліпідний спектр, електроліти, рівень креатиніну й сечовини. Визначають маркери некрозу міокарда з метою виключення не-Q-інфаркту міокарда: активність кретинфосфокінази (МБ КФК), активність лактатдегідрогенази, вміст кардіоспецифічних фракцій тропоніну-Т і тропоніну-І. На ЕКГ можуть виявлятися такі зміни: депресія сегмента ST, зміни зубця Т (інверсія, від'ємні зубці Т). За Ехо-КС оцінюють наявність зон порушення локальної скоротливості, функцію лівого шлуночка.

### **Лікування НС:**

I. Ліжковий режим. Моніторинг ЕКГ;

II. Антиангінальні ЛП: нітрати (швидкої дії, пролонговані), бета-адреноблокатори (переважно селективні). При відсутності знеболюючого ефекту застосовують наркотичні анагетика. При необхідності – седативні ЛП;

III. Антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота в першу добу в дозі 325 мг, а згодом - по 75 мг/добу. При протипоказанні до прийому ацетилсаліцилової кислоти використовують клопідогрель в першу добу у дозі 300 мг, а згодом - по 75 мг);

IV. Антикоагулянти: прямої дії (гепарин нефрагментований і низькомолекулярний - еноксипарин);

III. Антиішемічні засоби: інгібітори АПФ;

IV. Гіполіпідемічні засоби (статини);

V. Цитопротектори (предуктал).

### **Інфаркт міокарда (ІМ)**

**Клініка.** Типовий ангінальний біль описаний вище. Однак у хворих з гострим ІМ біль часто носить важчий характер і супроводжується



вегетативними проявами. У хворих похилого віку і пацієнтів з цукровим діабетом ІМ може протікати в безсимптомній або малосимптомній формі. ІМ може супроводжуватись зниженням рівня АТ, порушенням ритму, проявами гострої серцевої недостатності.

У залежності від величини некрозу розрізняють не-Q-інфаркт міокарда (дрібновогнищевий) і Q-інфаркт (великовогнищевий). У залежності від характеру перебігу захворювання розрізняють ІМ із затяжним перебігом, рецидивуючий і повторний. При затяжному перебігу приступи болю турбують від декількох діб до тижнів і більше. При рецидивуючому ІМ нові ділянки некрозу виникають від 72 год до 8 тижнів від початку розвитку ІМ.

У перебігу ІМ виділяють наступні періоди:

- найгостріший – перші ознаки некрозу виникають від 30 хвилин до 6 годин після появи ішемізованої ділянки міокарда;
- гострий – перші 10 діб від початку захворювання;
- підгострий – завершуються початкові процеси формування рубця (від 10 доби до кінця 8 тижня від початку захворювання);
- постінфарктний кардіосклероз – характеризується збільшенням щільності рубця (триває від 2-6 місяців до 2-3 років).

**Діагностика.** При наявності клінічних ознак ішемічного дискомфорту в поєднанні з елевацією сегмента ST на ЕКГ і позитивних серологічних серцевих маркерах (підвищені рівні тропонінів J та T та креатинфосфокінази) ставиться діагноз інфаркту міокарда (Q- та не-Q-ІМ).

**Лікування ІМ** - як при НС. При ІМ, який супроводжується типовим ангінальним болем, який виник не більше 12 годин тому і навністю на ЕКГ підвищення сегменту ST хоча б у двох відведеннях або появі “свіжої” блокади лівої ніжки пучка Гіса, показаний тромболіз (стрептаза, актилізе, урокіназа й ін.).

**Кардіосклероз** - це часткове заміщення тканини міокарда сполучною тканиною. Відбувається в ділянках загибелі міокардіальних волокон внаслідок міокардиту, в зоні некрозу при інфаркті міокарда. Розрізняють дифузний кардіосклероз, при якому елементи сполучної

тканини відносно рівномірно розподілені по всьому міокарду, і локальний, або рубцевий, характерний вкрапленням в міокард більших чи менших сполучнотканинних ділянок. Перша форма розвивається при рівномірному ураженні серцевого м'яза, друга — як наслідок інфаркту міокарда (постінфарктний кардіосклероз), рідше — як наслідок локального запального процесу. Дифузний кардіосклероз при ішемічній хворобі серця часто називають атеросклеротичним кардіосклерозом; він може поєднуватися з локальним постінфарктним кардіосклерозом.

**Клінічні прояви** кардіосклерозу залежать від його локалізації і поширеності. Чим більше процентне відношення маси сполучної тканини до маси функціонуючого міокарду, тим більше вірогідне виникнення серцевої недостатності і порушень серцевого ритму. При локалізації навіть невеликих вогнищ кардіосклерозу в провідній системі серця можливі аритмії серця і порушення внутрішньосерцевої провідності. Скарги хворих і дані обстеження визначаються наявністю і вираженістю цих патологічних станів.

При встановленні *діагнозу* беруть до уваги анамнез (перенесені у минулому міокардит, інфаркт міокарда й ін.), відносну стабільність проявів серцевої недостатності (задишка, набряки, акроціаноз) або серцевих аритмій (екстрасистолія, миготлива аритмія й ін.). Діагноз підтверджують результати електрокардіографії (для кардіосклерозу характерні стійкі зміни ЕКГ), ехокардіографії, дані радіонуклідних досліджень міокарда.

Сам по собі кардіосклероз не потребує *лікування*; профілактичне лікування необхідне при ішемічній хворобі серця. Симптоматична терапія має бути направлена на ліквідацію проявів серцевої недостатності (вживання сечогінних засобів, периферичних вазодилататорів і ін.), порушень серцевого ритму (за загальними принципами лікування аритмій серця). Важкі порушення провідності можуть стати показанням до імплантації електрокардіостимулятора.

**Есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ)** – захворювання, яке характеризується підвищенням артеріального тиску (АТ). Первинне підвищення АТ називають гіпертонічною хворобою або есенціальною гіпертензією. У 5-10% АГ має встановлену причину (симптоматична АГ).

В Україні АГ страждають майже 13 мільйонів людей. У осіб з високим АТ у 3-4 рази частіше розвивається ІХС і в 7 разів частіше –

порушення мозкового кровообігу. Проблема АГ є сьогодні національною проблемою. Указом Президента України в 1999 році №117/99 введена «Програма профілактики і лікування АГ в Україні», метою якої є зниження захворюваності населення на АГ, ІХС, ЦВЗ, смертності від ускладнень АГ, підвищення тривалості й якості життя хворих на серцево-судинні захворювання.

**Патогенез.** Пусковим механізмом патогенезу АГ є підвищення активності нервових центрів регуляції АТ, що веде до підвищення активності симпато-адреналової системи, підвищення вироблення ренальних пресорних речовин шляхом включення ренін-ангіотензинового механізму, збільшення вироблення вазопресину й ін.

**Класифікація.** Діагноз АГ встановлюють при АТ 140/90 мм рт. ст. і вище. Згідно Європейських рекомендацій по лікуванню АГ (2007) розрізняють оптимальний, нормальний і високий нормальний АТ, а також виділяють три ступені АГ та ізольовану систолічну гіпертензію (табл. 1).

*ТАБЛИЦЯ 1*

**Класифікація АГ за рівнем АТ (ВООЗ, 2007)**

<b>Категорія</b>	<b>САТ, мм рт. ст.</b>	<b>ДАТ, мм рт. ст.</b>
Оптимальний	<120	<80
Нормальний	<130	<85
Високий нормальний	130 - 139	80-89
Гіпертензія I ступеня	140-159	90-99
Гіпертензія II ступеня	160-179	100-109
Гіпертензія III ступеня	180 і вище	105 і вище
Ізольована	140 і вище	менше 90

<b>Категорія</b>	<b>САТ, мм рт. ст.</b>	<b>ДАТ, мм рт. ст.</b>
систолична гіпертензія		

### **Існують три стадії АГ:**

I – об’єктивні прояви органічних змін життєво важливих органів (серце, мозок, нирки, очне дно, судини) відсутні;

II - є хоча б одна з наступних ознак: гіпертрофія лівого шлуночка, звуження артерій сітківки, порушення функції нирок (протеїнурія або гіперкреатинемія);

III – з’являються ускладнення АГ: ХСН, порушення мозкового кровообігу, ниркова недостатність.

З метою оцінки загального серцево-судинного ризику запропоновано враховувати рівень АТ, фактори, які впливають на прогноз, наявність метаболічного синдрому, цукрового діабету, субклінічного ураження органів-мішеней, супутніх серцево-судинних захворювань і ураження нирок (табл. 2).

**ТАБЛИЦЯ 2**

### **Стратифікація серцево-судинного ризику**

<b>Артеріальний тиск (мм рт.ст.)</b>					
<b>Інші ризик-фактори й стани</b>	<b>Нормальний</b>	<b>Високий нормальний</b>	<b>АГ I ступеня</b>	<b>АГ II ступеня</b>	<b>АГ III ступеня</b>
<b>Інших ризик-факторів немає</b>	Середньо-популяційний	Середньо-популяційний ризик	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик

	ризик				
<b>1-2 ризик-фактори</b>	Низький ризик	Низький ризик	Помірний ризик	Помірний ризик	Дуже високий ризик
<b>3 і більше ризик-фактори, МС, ЦД або УО</b>	Помірний ризик	Високий ризик	Високий ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
<b>Наявність ССЗ або захворювання нирок</b>	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

Примітки: ССЗ - серцево-судинні захворювання; ЦД - цукровий діабет; МС – метаболічний синдром, УО – ураження органів.

**Клініка** артеріальної гіпертензії залежить від переваги тієї або іншої ланки в патогенезі підвищення артеріального тиску. Тривалий час захворювання перебігає без жодних клінічних ознак. Артеріальну гіпертензію знаходять випадково при обстеженні чи диспансеризації. Згодом хворих починає турбувати головний біль, який може тривати упродовж декількох днів або й місяців. Особливо виснажливим є тупий головний біль зранку після сну. Його локалізація може бути різною: в потилиці, скронях, лобній чи тім'яній ділянках. Головний біль залежить, очевидно, від подразнення рецепторів судин: він часто носить мігреноподібний характер або виникає у вигляді нападу, триває упродовж багатьох годин і закінчується блюванням. Іноді ж головний біль має характер церебрального ангіотонічного кризу з ознаками набряку мозку.

Частими при гіпертензивній хворобі є запаморочення і шум у вухах.

Запаморочення є наслідком порушення тонусу судин і розладу церебрального кровообігу. Спазм мозкових судин проявляється шумом у голові, який спочатку є непостійним, в подальшому він набуває постійного характеру. Хворі подають також скарги на швидку втому, безсоння, підвищену психічну збудливість, серцебиття, тривалий біль в ділянці серця. Частими ознаками є оніміння й похолодання кінцівок, відчуття “пересування мурашок по шкірі”.

Біль в ділянці серця спочатку носить характер кардіалгії, але відтак, коли приєднується атеросклероз вінцевих артерій, розвивається ІХС з нападами стенокардії напруги, спокою.

При об’єктивному обстеженні хворих часто знаходять надмірну масу тіла, гіперемію шкіри. В інших хворих внаслідок спазму шкірних судин покрив стає блідим. Пульс на променевій артерії напружений, ритмічний.

Із урахуванням особливостей гемодинамічного профілю й необхідності індивідуального лікування виділяють наступні варіанти АГ:

а) гіперадренергічний варіант:

– лабільний АТ, відзначається підвищення ударного й хвилинного об’ємів крові;

– клінічні прояви: серцебиття, неприємні відчуття в ділянці серця, відчуття пульсації в голові, почервоніння обличчя, пітливість, озноб, відчуття тривоги;

– рівень реніну в плазмі, як правило, нормальни

б)ангіотензинзалежний варіант:

– стабільно високий ДАТ, виражена схильність до артеріолоспазмів;

– клінічно протікає важко, супроводжується грубими змінами судин очного дна, частіше розвиваються інфаркт міокарда й мозкові інсульти;

– нерідко високий рівень реніну в плазмі;

с)натрій (об’єм)-залежний варіант:

– відмічається зв’язок з прийомом великої кількості рідини й солі;

– клінічні прояви: одутлуватість обличчя, периферичні набряки, оніміння пальців, парестезії; рідко розвивається інфаркт міокарда та інсульт;

– часто низький рівень реніну в плазмі крові.

**Діаностика.** Діагноз ГХ підтверджує періодичне вимірювання АТ, цілодобове моніторування АТ. Якщо у людини вперше виявлено підвищення артеріального тиску – понад 140/85 мм рт.ст., необхідно насамперед переконатись у наявності артеріальної гіпертензії, вимірявши артеріальний тиск ще 2-3 рази протягом місяця. Якщо при повторних вимірюваннях АТ він знову виявляється підвищеним, необхідне проведення обстеження.

Винятком є люди, у яких при першому вимірюванні виявлено достатньо високий рівень АТ, – 180/110 мм рт.ст. або вищий, – або у хворого є, крім підвищеного АТ, інші захворювання серцево-судинної системи (наприклад, стенокардія, серцева недостатність, порушення мозкового кровообігу в анамнезі). Таким хворим слід рекомендувати звернутись до лікаря з метою призначення антигіпертензивного лікування без зволікань.

У III стадії захворювання можливі ознаки нефросклерозу – мікропротеїнурія, гіпостенурія. Тоді ж підвищується рівень креатиніну в сироватці крові.

На ЕКГ уже в II стадії хвороби знаходять ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, міжшлуночкової перетинки. На ЕхоКГ в міру прогресування захворювання появляються ознаки «гіпертензивного серця» – гіпертрофія структур лівого шлуночка, ознаки спочатку діастолічної, а потім і систолічної дисфункції лівого шлуночка.

**Лікування.** Немедикаментозна терапія, або модифікація стилю життя означає: зменшення маси тіла при наявності ожиріння; зменшення споживання алкоголю; регулярне виконання фізичних вправ (динамічних), відмова від навантажень ізометричного типу; обмеження вживання кухонної солі (до 6,0 г на добу); достатнє вживання калію, кальцію та магнію з їжею; повна відмова від паління; зменшення вживання насичених жирів та холестерину; організація здорового побуту, відпочинку і нормальної трудової діяльності з виключенням

чинників, які травмують психіку, нормалізація сну; припинення прийому ліків, які підвищують артеріальний тиск: гормональних контрацептивних засобів, нестероїдних протизапальних препаратів, глюко- і мінералокортикоїдів, анаболічних засобів, адреноміметиків, трициклічних антидепресантів, інгібіторів MAO, продуктів, що містять свинець, кадмій, талій.

Медикаментозне лікування включає застосування препаратів першої лінії антигіпертензивних засобів. У випадку неефективності препаратів першої лінії поєднують їх з препаратами другої лінії.

### **Препаратами першої лінії є:**

- діуретики: тiazиди (гіпотiazид, гідрохлортiazид), деривати індоліну (індопамід, ариффон), петльові (фуросемід, урегит, торасемід);
- інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл, фозиноприл);
- антагоністи рецепторів ангіотензину II (ірбезартан, лозартан, кандезартан, валзартан);
- антагоністи кальцію тривалої дії (ніфедипін-ретард, корінфар-ретард, фелодипін, амлодипін, верапаміл-ретард, дилтиазем-ретард).
- бета-адреноблокатори (атенолол, метопролол, бісопролол, карведилол).

Препарати другої лінії: алкалоїди раувольфії, центральні альфа-2-агоністи (клофелін, гунабенз, гуанфацин, метилдопа), альфа-1-адреноблокатори (прозозин, доксазозин), прямі вазодилататори (гідралазин, моноксидил), агоністи імідазолінових рецепторів (моксонідін – фізіотенз).

**Симптоматичні артеріальні гіпертензії.** До них відносять такі форми підвищення АТ, які причинно пов'язані із захворюваннями або пошкодженнями органів, що приймають участь в регуляції АТ. Як правило симптоматична АГ є резистентною до лікування, має швидкопрогресуючий і/або злоякісний перебіг (часті важкі ускладнення в молодому та літньому віці).

Комітет експертів ВООЗ класифікує вторинні артеріальні гіпертензії за етіологічною ознакою, виділяючи 7 основних груп (адаптовано за



1. Спричинені ліками або екзогенними факторами.

2. Захворювання нирок.

2.1. Ренопаренхіматозні гіпертензії;

2.2. Реноваскулярна (вазоренальна) гіпертензія або ренінзалежна гіпертензія.

2.3. Ренопривна гіпертензія (медулярний некроз нирок).

3. Хвороби надниркових залоз.

А. Ураження кори надниркових залоз: хвороба та синдром Іценко-Кушинга, первинний альдостеронізм (хвороба Кона), вроджена гіперплазія надниркових залоз.

В. Ураження мозкової речовини надниркових залоз: феохромоцитома, хромафінні пухлини, розташовані поза наднирковими залозами, ракова пухлина; хвороби щитоподібної залози: гіпотиреоз, дифузний токсичний зоб, акромегалія, гіперпаратиреоз (гіперкальцемія).

4. Кардіоваскулярні гіпертензії: атеросклероз аорти, коарктація аорти, аортити, аневризми аорти, еритремія, вади серця, хронічна застійна серцева недостатність.

5. Ускладнення вагітності (гестози вагітних).

6. Неврологічні захворювання: підвищення внутрішньочерепного тиску, пухлини, кисти, травми мозку, енцефаліт, апное під час сну; бульбарний поліомієліт, хронічна ішемія мозку внаслідок звуження сонних і хребтових артерій, отруєння свинцем, талієм.

7. Артеріальні гіпертензії, індуковані хірургічним втручанням: постопераційна гіпертензія.

## Клініка симптоматичних АГ, які зустрічаються найчастіше

Синдром злякисної гіпертензії може виникнути у людей, які приймають гормональні протизаплідні засоби – контрацептиви, глюкокортикостероїди, мінералокортикоїди, інгібітори моноамінооксидази (МАО) в поєднанні з ефедрином, тираміном або харчовими продуктами з високим вмістом тираміну (деякі сорти сиру і червоне вино, маринований оселедець, печінка курчат, боби, шоколад, банани); кокаїн, нестероїдні протизапальні засоби (індометацин, парацетамол, аспірин у великих дозах); циклоспорин, еритропоетин. При цьому поряд з високою гіпертензією прогресує ниркова недостатність, токсичний гемоліз з утворенням метгемоглобіну.

Найчастіше зустрічаються АГ, які пов'язані з патологією нирок. Причиною *ренопаренхіматозних* гіпертензій є гострий і хронічний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, полікістоз, пухлини і травми нирок, захворювання сполучної тканини нирок, діабетична нефропатія й ін. Внаслідок ішемії кори нирок виникає гіперпродукція реніну.

Діагноз підтверджується дослідженнями сечі (протеїнурія, лейко- та еритроцитурія, гіпо-, ізостенурія, циліндрурія, високе мікробне число), крові (креатинінемія), ультразвуковим дослідженням нирок, екскреторною урографією, біопсією нирок.

Лікування полягає в призначенні петлевих діуретиків у високих дозах, антагоністів кальцієвих каналів II-III класу, бета- і альфа-адреноблокаторів, за необхідності – інгібіторів імідазолових рецепторів. На початкових стадіях ураження нирок можна призначити інгібітори АПФ та сартани. У II і IV стадіях ниркової недостатності необхідний гемодіаліз.

В основі *реноваскулярної* (вазоренальна) АГ лежить одnobічне (рідше двобічне) звуження головної ниркової артерії або її великої гілки. Найчастіше причиною вазоренальної АГ є атеросклероз ниркових артерій. Це гіперренінова форма гіпертензії. При цьому в крові є надмір ангіотензину-II та альдостерону. Початок захворювання

раптовий, розвивається прогресуюче погіршення функції нирок. Переважає підвищення ДАТ (150/120, 140/130 мм рт.ст.).

У сечі знаходять білок, зниження питомої ваги (ізостенурію - 1005-1010). Внаслідок гіперренінемії може розвинути синдром вторинного гіперальдостеронізму, який проявляється помірною гіпокаліємією. Із діагностичною метою використовують ультразвукове дослідження, кольорову доплерівську ультрасонографію, ниркову ангіографію (“золотий стандарт”); біохімічні тести, зокрема, визначення активності реніну плазми периферійної крові до і через 60 хвилин після прийому 25-50 мг каптоприлу. Підвищення активності реніну більше, ніж у 2 рази, в порівнянні з вихідним рівнем після прийому каптоприлу вказує на патологічно збільшену секрецію реніну внаслідок стенозу ниркової артерії.

Медикаментозне лікування призначають, коли є протипозання до хірургічної корекції (ангіопластика): антагоністи кальцієвих каналів + бета-адреноблокатори + діуретичні засоби. Інгібітори АПФ протипоказані, тому що можуть викликати гостру ниркову недостатність.

**Первинний альдостеронізм (синдром Кона)** зумовлений солітарною аденомою кори надниркових залоз (альдостерома) або двобічною ідіопатичною гіперплазією клубочкової зони надниркових залоз. Неконтрольована секреція альдостерону сприяє посиленій реабсорбції натрію в дистальних ниркових каналцях з одночасною затримкою відповідної кількості води. Хворого турбує головний біль, запаморочення, непостійна м’язова слабкість (особливо у нижніх кінцівках), часом приступоподібні паралічі м’язів ніг, епізоди тетанії, парестезій, оніміння кінцівок. Характерні також полідипсія, поліурія, ніктурія, психічна астенія.

При лабораторному обстеженні виявляють гіпокаліємію і гіпернатріємію. У більшості хворих сеча стає лужною. Добова кількість сечі складає 2-7 літрів, її щільність низька (<1016). Постійною лабораторною ознакою є низька активність реніну плазми і високий

рівень альдостерону.

В основі **хвороби Іценко-Кушинга** лежить гіперпродукція кортикотропін-релізінг-гормону в мозку і АКТГ в гіпофізі, що в свою чергу призводить до двобічної дифузної гіперплазії кори надниркових залоз і підвищеного синтезу кортизолу. Аналогічний стан є у разі аденоми передньої долі гіпофіза.

**Синдром Іценко-Кушинга** пов'язаний пухлиною кори надниркових залоз. Клінічна картина зазвичай розвивається поступово. Обличчя стає круглим (“місяцеподібним”) з багряно-ціанотичним забарвленням шкіри. У жінок з'являються гіпертрихоз (вуса, борода, бакенбарди). На обличчі, спині, грудях багато вугрів, на гомілкях багато синяків, петехій. Поступово розвивається ожиріння з переважним відкладанням жиру в ділянці шиї, тулуба, плеч, стегон, живота. При цьому гомілки і передпліччя залишаються худими і тонкими. Шкіра суха і атрофічна, має “мармуровий малюнок”. На стегнах і животі появляються атрофічні стрічки червоно-фіолетового забарвлення. Хворі виглядають немічними, сила м'язів прогресуюче знижується, стають меншими в рості (остеопороз). У чоловіків з'являється імпотенція, демаскулізація, яєчка гіпотрофуються. У жінок настає аменорея, атрофія молочних залоз.

Діагноз підтверджують комп'ютерною томографією, сцинциграфією та нирковою ангіографією.

Лікування двобічної гіперплазії надниркових залоз проводиться калійзберігаючими діуретиками – спіронолактон, амілорид, триамтерен в поєднанні з антагоністами кальцію ІІб-ІІІ градації. У випадку аденоми надниркових залоз проводиться передопераційний курс лікування спіронолактоном з подальшою хірургічною резекцією пухлини.

Лікування хвороби Іценко-Кушинга в основному хірургічне (видалення надниркових залоз) з подальшою пожиттєвою заступною терапією (50 мг кортизону ацетату або 10 мг преднізолону щоденно). Використовують також препарати, які блокують синтез кортизолу (хлодитан, резерпін).

**Феохромоцитома** - це пухлина мозкового пласту надниркових залоз

і позанадниркової хромафінної тканини (парагангліоми), які синтезують катехоламіни. Класичний варіант даної АГ характеризується гіпертензивними кризами, що раптово починаються і закінчуються. АТ зростає стрімко і вже через декілька секунд сягає крайнього рівня – САТ 280-300 мм рт ст, а ДАТ – 180-200 мм рт ст. Хворі напружені, скуті, перебувають в полоні нічим немотивованого страху смерті. Обличчя бліде, вкривається холодним потом (він може бути профузним), шкіра набуває вигляду “гусячої”, виражений тремор рук. Одночасно з’являється сильний головний біль, важкість в потилиці, пульсація в скронях, запаморочення, темні кола перед очима, погіршення зору. До цих відчуттів скоро долучаються біль за грудиною, під лівою лопаткою, в лівому плечі, сильний переймоподібний біль в надчерев’ї, нудота, блювання, слинотеча. Виснажливим є серцебиття, іноді ЧСС досягає 160-180 на хвилину. Напади можуть ускладнюватись порушенням серцевого ритму.

Для діагностики найчастіше використовують клонідинову пробу. Якщо рівень катехоламінів плазми крові через три години після прийому 0,3 мг клонідину (клофеліну) не знижується більше як на 50%, то це свідчить про феохромоцитому. Слід пам’ятати, що прийом клонідину може викликати виражену артеріальну гіпотензію.

Локалізацію пухлини встановлюють за даними комп’ютерної томографії. До інших методів відносять сцинтиграфію і селективну ангиографію.

Радикальне лікування – хірургічне видалення пухлини. Якщо хірургічне лікування неможливе, застосовують пожиттєве лікування феноксibenзаміном ( $\alpha$ -адреноблокатор для прийому всередину).

**Коарктація аорти** - це вроджене звуження аорти відразу нижче місця відходження лівої підключичної артерії. Коарктація аорти проявляється високим тиском на руках і слабим або відсутнім пульсом на стегнових артеріях. АТ на нижніх кінцівках менший, ніж на верхніх. Важкість стенозу (градієнт тиску) оцінюють за допомогою доплерівського методу. Лікування лише хірургічне.

**Гіпертензивний криз** – це раптове значне підвищення артеріального тиску, яке майже завжди супроводжується появою чи посиленням розладів з боку органів-мішеней або вегетативної нервової системи.

Критеріями гіпертензивних кризів є раптовий початок, значне підвищення АТ, поява або посилення симптомів з боку органів-мішеней.

Відповідно до класифікації кризів, яка підтримана VI Національним Конгресом кардіологів України (2000), в залежності від наявності чи відсутності ураження органів-мішеней і необхідності термінового зниження АТ, виділяють ускладнені та неускладнені кризи.

Перебіг ускладнених гіпертензивних кризів характеризується клінічними ознаками гострого або прогресуючого ураження органів-мішеней. Останнє може бути незворотним (інфаркт міокарда, мозковий інсульт, розшаровуюча аневризма аорти) або зворотним (гостра недостатність лівого шлуночка, нестабільна стенокардія та ін.). Вони загрозові для життя хворого і потребують негайного, протягом однієї години, зниження АТ. Лікування здійснюється в умовах палати інтенсивної терапії із застосуванням парентерального введення антигіпертензивних препаратів (табл. 3).

Неускладнені гіпертензивні кризи характеризуються відсутністю клінічних ознак гострого або прогресуючого ураження органів-мішеней, проте вони становлять потенційну загрозу щодо життя хворого, потребують швидкого, протягом кількох годин, зниження АТ. Виділяють церебральні та кардіальні неускладнені кризи. Підвищення САТ до 240 мм рт ст або ДАТ – до 140 мм рт ст слід також розцінювати як гіпертензивний криз, незалежно від того, чи з'явилися симптоми з боку органів-мішеней, чи ні. Госпіталізація не обов'язкова. Лікування здійснюється шляхом прийому антигіпертензивних препаратів через рот або внутрішньом'язових ін'єкцій (табл. 3). Загрозовим є значне підвищення тиску в ранньому післяопераційному періоді.

**Тактика при гіпертензивних кризах:****Перша допомога (амбулаторно)**

клонідин усередину або парентерально; каптоприл усередину;  
ніфедипин усередину або сублінгвально; нітрогліцерин  
сублінгвально або в аерозолі; пропранолол або метопролол  
усередину;  
фуросемід дом'язово або всередину.

Ускладнений криз

Неускладнений криз

Госпіталізація

Амбулаторне лікування

Внутрішньовенна інфузія:  
натрію нітропрусид; лабеталол;  
нітрогліцерин; гідралазин і ін.

При появі загрозливих  
симптомів - госпіталізація

ТАБЛИЦЯ 4

**Препарати, що застосовуються при неускладнених  
гіпертензивних кризах**

<b>Препарати</b>	<b>Дози й спосіб введення</b>	<b>Початок дії</b>	<b>Побічні ефекти</b>
Клонідин	0,075-0,15 мг усередину або 0,01 % 0,5-2 мл в/м або в/в	Через 10-60 хв Через 15-30 хв	Сухість у роті, сонливість. Протипоказаний хворим з АВ-Блокадою, брадикардією
Ніфедипін	5-10 мг усередину або сублінгвально	Через 5 хв	Головний біль, тахікардія, почервоніння, стенокардія

<b>Препарати</b>	<b>Дози й спосіб введення</b>	<b>Початок дії</b>	<b>Побічні ефекти</b>
Каптоприл	12,5-25 мг усередину або сублінгвально	Через 30 хв	Гіпотензія у хворих з ренінзалежною гіпертензією
Празозин	0,5-2 мг усередину	Через 30-60 хв	Ортостатична гіпотензія, тахікардія
Лабетолол	200-400 мг усередину	Через 30-60 хв	Ортостатична гіпотензія, бронхоконстрикція
Пропранолол	20-80 мг усередину	Через 30-60 хв	Брадикардія, бронхоконстрикція
Метопролол	25-50 мг усередину	Через 30-60 хв	Брадикардія
Діазепам	0,5% 1-2 мл в/м	Через 15-30 хв	Запаморочення, сонливість
Дроперидол	0,25 % 1 мл в/м або в/в	Через 10-30 хв	Екстрапірамідні порушення

*ТАБЛИЦЯ 5*

### **Парентеральна терапія при ускладнених гіпертензивних кризах**

<b>Назва препарату</b>	<b>Спосіб введення, дози</b>	<b>Початок дії</b>	<b>Тривалість дії</b>	<b>Примітки</b>
<b>Вазодилататори</b>				
Натрію нітропрурид	В/в краплинно 0,25-10 мкг/кг/ хв	Негайно	1-3 хв	Застосовується для негайного зниження АТ при ГК будь-якого типу. Уводити



Назва препарату	Спосіб введення, дози	Початок дії	Тривалість дії	Примітки
	(50-100 мг в 250-500 мл 5 % глюкози)			тільки за допомогою спеціального дозатора при моніторингу АТ
Нітрогліцерин	В/в краплинно, 50-200 мкг/хв	2-5 хв	5-10 хв	Особливо ефективний при гострій серцевій недостатності, ІМ
Нікардипін	В/в краплинно, 5-15мг/год	5-10 хв	Від 15 хв до 12 год (при тривалій інфузії)	Ефективний при більшості кризів. Не вводити хворим із серцевою недостатністю, хворим з ІХС - обережно
Верапаміл	В/в 5-10 мг	Через 1-5 хв	30-60 хв	Протипоказаний хворим із серцевою недостатністю й тим, хто приймає бета-блокатори
Гідралазин	В/в болюсно, 10-20 мг на 20 мл ізотонічного	10-20 хв	2-6 год	Переважно при еклампсії. Можна повторити введення через 2-6 год

<b>Назва препарату</b>	<b>Спосіб введення, дози</b>	<b>Початок дії</b>	<b>Тривалість дії</b>	<b>Примітки</b>
	р-ну або в/в краплинно 0,5 мг/хв, або в/м 10-50 мг			
Еналаприлат	В/в, 1,25-5 мг	15-30 хв	6-12 год	Ефективний при гострій недостатності ЛЖ
Нимодіпін	В/в краплинно, 15 мкг/кг за 1 год, даліше 30 мг/кг в 1 год	10-20 хв	2-4 год	При субарахноїдальних крововиливах

### **Антиадренергічні препарати**

Лабетолол	В/в болюсно, 20-80 мг зі швидкістю 2 мг/хв або в/в інфузія 50-300 мг	Через 5-10 хв	4-8 год	Ефективний при більшості кризів. Протипоказаний хворим із серцевою недостатністю
Пропранолол	В/в краплинно, 2-5 мг зі швидкістю 0,1 мг/хв	10-20 хв	2-4 год	Переважно при розшаровуючій аневризмі аорти й коронарному синдромі

<b>Назва препарату</b>	<b>Спосіб введення, дози</b>	<b>Початок дії</b>	<b>Тривалість дії</b>	<b>Примітки</b>
Есмолол	В/в краплинно, 250-500 мкг/кг/ хв протягом 1 хв, потім 50-100 мкг/кг за 4 хв	Через 1-2 хв	10-20 хв	Є препаратом вибору при розширюючій аневризмі аорти й післяопераційній гіпертензії
Клонідин	В/в 0,5-1,0 мл або в/м 0,5-2,0 мл 0,01 % розчину	Через 5-15 хв	2-6 год	Небажано при мозковому інсульті
Азаметонію бромід	В/в 0,2-0,75 мл (дозу титрувати) або в/м 0,3-1 мл 5 % р-ну	Через 5-15 хв	2-4 год	Протипоказаний хворим літнього віку. Викликає ортостатичну гіпотензію
Фентоламін	В/в або в/м, 5-15 мг (1-3 мл 0,5 % розчину)	Через 1-2 хв	3-10 хв	Переважає при феохромоцитомі, синдромі відміни клофеліну
<b>Інші препарати</b>				
Фуросемід	В/в болюсно,	Через 5-30 хв	6-8 год	Переважає при ГК із гострою серцевою або

Назва препарату	Спосіб введення, дози	Початок дії	Тривалість дії	Примітки
	40-200 мг			нирковою недостатністю
Магнію сульфат	В/в болюсно, 5-20 мл 25 % розчину	Через 30-40 хв	3-4 год	При судомах, еклампсії вагітних

**Хронічна серцева недостатність (ХСН)** – це клінічний синдром, який характеризується порушенням скоротливої функції серця, зниженням толерантності до фізичних навантажень, затримкою в організмі рідини та зменшенням тривалості життя.

ХСН є значною медико-соціальною проблемою, в тому числі в Україні. За даними національних реєстрів європейських країн та епідеміологічних досліджень, показник поширеності ХСН серед дорослого населення коливається у межах 1-5% та зростає пропорційно до віку, становлячи понад 10% серед осіб віком понад 65 років.

Проявляється ХСН у хворих на ішемічну хворобу серця, кардіоміопатію, дифузний міокардит, перикардит, артеріальну гіпертензію, з вадами серця, хронічним легенеvim серцем, вираженою анемією, тиреотоксикозом.

**Патогенез.** У основі недостатності кровообігу лежить порушена функція одного або обидвох шлуночків. Якщо ознаки СН виникають при гіперволемії малого кола кровоплину, говорять про лівошлуночкову серцеву недостатність. У випадках гіперволемії великого кола кровоплину мова йде про недостатність правого шлуночка серця. Виділяють також поєднаний тип СН.

Зниження насосної функції серця призводить до погіршення кровопостачання в органах і тканинах, що через активацію симпатико-адреналової системи веде до констрикції артеріол і вен. Погіршується нирковий кровотік з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової

системи (РААС) і надмірною продукцією ангіотензину II і посиленням спазму периферичних судин. Ангіотензин II включає систему альдостерону, який підвищує реабсорбцію натрію, збільшується осмолярність плазми, зростає продукція антидіуретичного гормону і затримується рідина, збільшується об'єм циркулюючої крові. До збільшення останнього призводить і гіпоксія, яка викликає посилений викид еритроцитів з кісткового мозку. Дія ангіотензину II реалізується через ангіотензинові рецептори, серед яких сьогодні ідентифіковані чотири типи. Однак основні ефекти РААС здійснюються через ангіотензинові рецептори першого і другого типу.

**Клініка.** Виділяють 3 клінічні стадії СН за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (1935): I, IIА, IIБ, III. Першими клінічними ознаками ХСН є задишка, відчуття серцебиття (тахікардія) та загальна слабкість при фізичному навантаженні. На II стадії ХСН тахікардія набуває постійного характеру, задишка відмічається в спокої. При СН з недостатністю правого шлуночка збільшується печінка (гепатомегалія), з'являються набряки на нижніх кінцівках, набухають шийні вени, рідина накопичується в підшкірній клітковині й на тілі, в серозних порожнинах, розвивається анасарка. СН з недостатністю лівого шлуночка супроводжується застоєм крові в малому колі кровообігу. Шкіра у хворих з СН бліда і холодна, підвищеної пітливості. Відмічається акроціаноз внаслідок збільшеного вмісту відновленого гемоглобіну із-за підсиленої екстракції кисню з венозної крові.

При IIБ і III стадіях СН порушується функція нирок із-за зниженого ниркового кровотоку. Зменшується діурез (олігоурія); сеча концентрована, з високою густиною, містить білок, поодинокі еритроцити; виділення сечі відбувається переважно вночі (ніктурія). Цю стадію СН характеризує також наявність рідини в черевній порожнині (асцит). З метою зменшення задишки хворі займають вимушене сидяче положення з опущеними нижніми кінцівками (ортопноє).

**Класифікація СН за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA):**

I ФК – пацієнти із захворюванням серця, в яких звичайні фізичні навантаження не викликають задишки, втоми чи серцебиття.

II ФК – пацієнти із захворюванням серця та помірним обмеженням фізичної активності. Задишку, втому, серцебиття фіксують при виконанні звичайних фізичних навантажень.

III ФК – пацієнти із захворюванням серця та вираженим обмеженням фізичної активності. У стані спокою скарги відсутні, але навіть при незначних фізичних навантаженнях виникають задишка, втома, серцебиття.

IV ФК – пацієнти із захворюванням серця, в яких будь-яка фізична активність спричиняє зазначені симптоми. Останні проявляються також у стані спокою.

**Лікування** повинно проводитись в таких напрямках.

I. Модифікація способу життя та дотримання спеціальних рекомендацій: обмеження споживання харчової солі (NaCl) не більше 3 г на добу, обмеження споживання рідини – при декомпенсованій СН (не більше 1-1,2 л на добу). Самоконтроль маси тіла – не менше 2-3 разів на тиждень – з наступною корекцією, в разі необхідності, режиму прийому діуретиків. Регулярне щоденне виконання фізичних навантажень. Істотне обмеження фізичної активності (ліжковий або палатний режим) – при гострій та декомпенсованій СН.

II Медикаментозне лікування:

1. Діуретики (фуросемід, торасемід, гідрохлортіазид);

2. Інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл, трандолаприл)  
ІАПФ починають застосовувати в мінімальних дозах, які поступово підвищують (титрують) до т. зв. цільових (максимальних бажаних);

3. Вазодилататори (нітрати, гідралазин);

4. Антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II) (кандесартан, валсартан);

5. Серцеві глікозиди (дигоксин);

6. Бета-адреноблокатори (бісопролол, карведілол, метопрололу сукцинат, небіволол);

7. Антагоністи рецепторів альдостерону (спіронолактон, еплеренон, верошпірон).

**Порушення серцевого ритму або аритмії серця** - це порушення нормальної частоти серцевих скорочень, ритму діяльності джерела збудження серця, послідовності проведення імпульсу, сили серцевих скорочень.

Серце володіє рядом функцій, що визначають особливості його роботи: функції автоматизму, провідності, збудливості, скоротливості. Функція автоматизму полягає у властивості серця виробляти електричні імпульси при відсутності зовнішніх подразників. Центром автоматизму є синоатріальний вузол. Хвиля збудження, генерована синоатріальним вузлом, поступово охоплює міокард передсердь і шлуночків, поширюючись через провідну систему серця (синоатріальний вузол, міжпередсердні і міжвузлові провідні шляхи, атріовентрикулярний вузол, пучок Гіса, права і ліва його ніжки, субендокардіальні волокна Пуркін'є).

### **Етіологія аритмій:**

1. Функціональні порушення ритму серця при здоровому серці (чай, кава, алкоголь, наркотики, фізичне навантаження, емоції, дія фізичних чинників - тепло, холод, електромагнітне поле, іонізуюче випромінювання).

2. Функціональна кардіопатія: синдром пролабування мітрального клапана, аномальні хорди, нейроциркуляторна дистонія за кардіальним типом.

3. Органічні захворювання міокарда: ІХС, міокардити, кардіоміопатії, гіпертензивне серце.

4. Гемодинамічні аритмії: вроджені і набуті вади серця, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність.

5. Гормональні аритмії: феохромоцитома, тиреотоксикоз, гіпотиреоз.

6. Ятрогенні аритмії: внаслідок маніпуляції на серці

(коронарографія), аритмогенний ефект препаратів (хінідин, новокаїнамід,  $\beta$ -адреноблокатори).

7. Вроджені стани: WPW, CLC, Romano-Word, мукоматозна дегенерація ендокарда.

8. Інтоксикації серцевими глікозидами, адреноміметиками, похідними пурину (еуфілін).

### **Патогенетичні основи порушень ритму серця:**

1. Порушення цілості клітинних мембран: розлад іонної рівноваги, надмірний вхід іонів натрію в клітину і вихід іонів калію з клітини, дисбаланс між входом натрію і виходом калію.

2. Вкорочення періоду рефрактерності.

3. Активація спонтанної діастолічної деполяризації (4-ої фази трансмембранного потенціалу).

Найчастіше аритмії розвиваються за механізмом re-entry, що базується на циркуляції імпульсу по замкненому колу. Імпульс унаслідок односторонньої блокади (ішемія, фіброз) не може поширитися на певну ділянку, унаслідок чого він поширюється через другу гілку розгалуження волокна Пуркін'є, петля re-entry замикається і виникає аритмія (мал. 1).

**Передсердна екстрасистолія** характеризується появою одиночних або множинних позачергових імпульсів з передсердь. Аритмія рідко себе проявляє, тільки іноді хворі можуть скаржитися на відчуття серцебиття.

**Шлуночкова екстрасистолія** - порушення ритму серця, пов'язане з появою в шлуночках додаткових вогнищ порушення, імпульси з яких викликають передчасне скорочення серця. Хворі відчувають різкий поштовх у ділянці серця.

**Синусова (дихальна) аритмія** - стан, при якому частота серцевих скорочень змінюється залежно від фази дихання: при вдосі частота ритму збільшується, а на видиху - зменшується. Синусова аритмія досить часто зустрічається у здорових молодих людей і лікування не

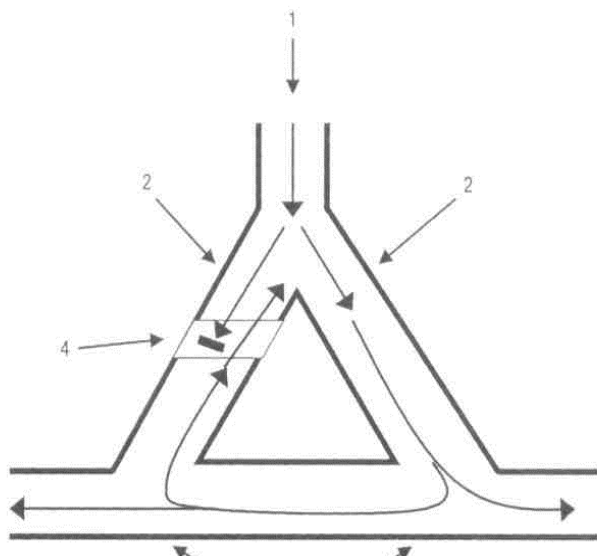


потребує.

**Синусова тахікардія** являє собою збільшення ЧСС від 100 до 160 ударів у хвилину. Постійна синусова тахікардія є відхиленням від норми. Вона може бути наслідком зміненої нервової регуляції або захворювань, наприклад, вона нерідко зустрічається на ранній стадії гіпертиреозу. Хворі можуть скаржитися на слабкість, задишку або запаморочення, неприємні відчуття в грудній клітці по типу «тремтіння» серця.

ЧСС при пароксизмальній надшлуночкової тахікардії може становити до 250 ударів у хвилину. Такі тахікардії мають раптовий початок.

### Окремі клінічні форми порушень серцевого ритму.



**Мал. 1. Схема механізму re-entry-циркуляції імпульсу по волокнах Пуркіньє:**

**1— пучок Гіса; 2 — гілка волокна Пуркіньє; 3 — кардіоміоцит;  
4— ділянка**

**сповільненого проведення імпульсу в антероградному напрямку і  
ВІЛЬНОГО**

**проведення в ретроградному напрямку**

**Синусова брадикардія** - стан, при якому ЧСС становить менш 60

ударів у хвилину. У фізично тренованих людей це є нормою. Тільки в тих випадках, коли синусова брадикардія призводить до зниження серцевого викиду, вона може мати зовнішні прояви. Якщо синусова брадикардія супроводжується зниженням серцевого викиду, то можуть відзначатися слабкість, запаморочення, втрата свідомості. У інших випадках проявів даної аритмії може й не бути.

**Фібриляція передсердь** (миготлива аритмія) є досить розповсюдженим порушенням ритму серця. При миготливій аритмії синусовий вузол перестає бути головним водієм ритму. Спостерігаються нерегулярні скорочення різних ділянок передсердь із загальною частотою від 350 до 600 у хвилину. І тільки деякі із цих передсердних скорочень проводяться на шлуночки. Отже, при фібриляції передсердь частота скорочення передсердь завжди більше частоти скорочень шлуночків серця. У свою чергу, частота шлуночкових скорочень при фібриляції передсердь завжди більше частоти пульсу. Такий дефіцит пульсу пов'язаний з тим, що не кожне скорочення шлуночків серця проводиться на артерії зап'ясть, де найчастіше й досліджують пульс. Фібриляція передсердь може бути як пароксизмальною, що виникає раптово й на короткий час, так і постійною - в інших випадках. У більшості випадків фібриляція передсердь є ускладненням захворювань серця (ІХС, вади серця, артеріальна гіпертензія й ін.) і щитовидної залози (гіпертиреоз). небезпека фібриляції передсердь полягає у формуванні тромбів, що призводять до виникнення тромбоемболії, інфаркту міокарда, інсульту тощо.

**Тріпотіння передсердь** зустрічається рідше, ніж фібриляція передсердь. У більшості випадків тріпотіння передсердь відзначається правильною частотою передачі імпульсу від передсердь до шлуночків, наприклад, 2:1, 3:1; 4:1 і ін. Частота скорочень шлуночків при цьому може досягати 200-220 ударів у хвилину.

Пароксизм фібриляції передсердь проявляється нерегулярним серцебиттям, що хворі описують як «блукання» серця по грудній клітці. Нерідко під час пароксизму фібриляції передсердь хворі відзначають

слабкість, появу задишки, запаморочення й нудоти як наслідок зниження серцевого викиду й погіршення кровопостачання головного мозку. Постійна форма миготливої аритмії, особливо у хворих, що одержують медикаментозне лікування, звичайно скарг не викликає.

**Шлуночкова тахікардія** характеризується частотою серцевих (шлуночкових) скорочень понад 120 у хвилину. Даний вид аритмії часто зустрічається в перші години інфаркту міокарда й при ряді інших захворювань серця. Нестійка, тривалістю менш 30 секунд, шлуночкова тахікардія може не супроводжуватися якими-небудь зовнішніми проявами, тоді як стійка шлуночкова тахікардія завжди є потенційно небезпечною для життя станом, що супроводжується різким зниженням серцевого викиду й артеріального тиску. Наслідками цих подій є розлади кровообігу в різних внутрішніх органах, що приводить до порушення життєдіяльності організму в цілому. Шлуночкова тахікардія підлягає обов'язковому лікуванню. У ряді випадків шлуночкова тахікардія може трансформуватися у фібриляцію шлуночків. Супроводжується різким погіршенням самопочуття хворих, появою запаморочення, слабості й втратою свідомості. На початку нападу шлуночкової тахікардії хворі можуть відзначати виражене серцебиття, при цьому неможливо підрахувати частоту пульсу.

**Фібриляція шлуночків** - різновид аритмії, при якій шлуночки серця скорочуються хаотично з великою частотою. Серцевий викид і артеріальний тиск падають до нуля, що може спровокувати зупинку кровообігу (асистолю). Фібриляція шлуночків також приводить до різкого погіршення самопочуття з наступною втратою свідомості. Тому фібриляція шлуночків, на відміну від інших аритмій, є найнебезпечнішою для життя, при відсутності лікування приводить до смерті хворого.

**Блокади серця** є наслідком порушення поширення серцевого імпульсу аж до його повної зупинки на певній ділянці провідної системи серця. Імпульс може блокуватися в синусовому (сिनусово-атріальна блокада) і атріовентрикулярному вузлах (атріовентрикулярна блокада), а також на рівні пучка Гіса і його ніжок. Блокади серця можуть бути як

минаючі, так і постійними, частковими (неповними) або повними. При ряді блокад можуть відзначатися випадання одиночних або декількох послідовних серцевих скорочень тривалістю до декількох секунд. Блокада правої ніжки пучка Гіса часто є вродженою, тоді як блокада однієї або обох гілок лівої ніжки пучка Гіса зустрічається переважно при захворюваннях серця (вади серця, ІХС і ін.). Ці блокади також, як і блокада правої ніжки пучка Гіса, звичайно себе ніяк не проявляють. Потенційно небезпечною є комбінація блокад гілок і ніжок пучка Гіса, тому що це може частково або повністю блокувати проведення серцевого імпульсу на шлуночки серця (трюхпучкова блокада). Ця блокада може негативно позначитися на скоротливій функції серця, привівши до появи слабості, запаморочення й втрати свідомості.

**Синдром слабості синусового вузла** є збірним поняттям, що включає в себе стійку синусову брадикардію, а також деякі різновиди блокад, що виникають у межах синусового вузла. При цьому захворюванні серцевий імпульс або не залишає синусовий вузол зовсім, або блокується в атріовентрикулярному вузлі. Функцію синусового вузла беруть на себе нижчележачі ділянки провідної системи. При відсутності чергового імпульсу із синусового вузла може розвинутих фібриляція передсердь. Хоча нерідко мають місце періоди прискореного неправильного серцебиття, які чергуються з періодами брадикардії, що проявляється запамороченням, втратами свідомості й порушенням скоротливої функції серця - слабкістю, задишкою, набряками ніг і т.д.

**Діагностика** включає застосування електрокардіографії, холтеровського моніторингу (24-годинний запис ЕКГ із наступним комп'ютерним аналізом), що використовується для виявлення минаючих порушень серцевого ритму й провідності.

**Лікування.** Класифікація антиаритмічних препаратів Вільямса в модифікації Сінха і Гаррісона (1979):

I клас – блокатори швидких натрієвих каналів клітинної мембрани (мембраностабілізуючі засоби):

A - подовжувачі рефрактерного періоду (хінідин, прокаїнамід, аймалін);

Б - скорочувачі рефрактерного періоду (лідокаїн, тримекаїн, мексилетин);

С - препарати, що мало впливають на рефрактерний період (пропафенон, морацизин, етацизин, флекаїнід.

II клас – блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (пропранол, атенолол, бісопролол, метопролол, соталол і ін.).

III клас – блокатори калієвих каналів (аміодарон, соталол, бретилію тозилат);

IV клас – блокатори повільних кальцієвих каналів (верапаміл, диатиазем).

Для припинення нападів життєвонебезпечних аритмій, таких, як шлуночкова тахікардія й фібриляція шлуночків, а також для відновлення нормальної серцевої діяльності застосовують екстренну кардіоверсію (дефібриляція) - вплив розрядом електричного струму.

### **1.3. Клінічна фармакологія антиангінальних та гіпотензивних лікарських препаратів**

Для фармакотерапії ІХС та АГ використовують ЛП таких фармакологічних груп: нітрати й нітратоподібні засоби,  $\beta$ -адреноблокатори, блокатори периферичних  $\alpha$ -адренорецепторів, антагоністи кальцію, гіпотензивні ЛП центральної дії, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, діуретики.

Згідно стандартів лікування цих захворювань, затверджених МОЗ України для кожного з них є своя пріоритетність і показання до застосування. На сьогоднішній день як антиангінальним ЛП надається перевага для постійного застосування  $\beta$ -адреноблокаторам, а не нітратам і нітратоподібним засобам та антагоністам кальцію.

У лікуванні АГ найважливіше значення приділяється зменшенню

об'єму циркулюючої крові, а отже, діуретичним засобам, та впливам на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, а отже, інгібіторам ангіотензинперетворюючого фактора (іАПФ) та блокаторам рецепторів ангіотензину II.

## **Клінічна фармакологія нітратів і ніtratoподібних ЛП**

**Механізм дії.** Нітрати взаємодіють з SH-групами гладком'язових клітин судинної стінки, що веде до вивільнення оксиду азоту (NO) – потужного ендотеліального релаксуючого фактора. Оксид азоту викликає активацію гуанілатциклази, що призводить до збільшення у гладком'язових клітинах цГМФ, а відтак до зниження вмісту в клітині іонів кальцію, а отже, вазодилатації, покращення мікроциркуляції.

Ніtratoподібні засоби – молсидимін (корватон, сіднофарм) - відносяться до групи сиднонімінів. Це неактивна речовина, яка після біотрансформації в печінці метаболізується в речовину, що виділяє NO. Таким чином, судиннорозширюючий ефект молсидиміну здійснюється без участі SH-груп, тому толерантності до нього не розвивається. Молсидимін гальмує утворення тромбоксану  $A_2$ , адгезію та агрегацію тромбоцитів, стимулює утворення простацикліну  $I_2$ , який діє судиннорозширююче і дезагрегантно (табл.6).

### **Основні механізми антиангінальної дії вазодилататорів:**

1. Розширюючи вени, нітрати зменшують переднавантаження на серце, понижується кінцевий діастолічний тиск і ударний об'єм серця.
2. Дилатація артеріол веде до зменшення навантаження на серце і збільшення серцевого викиду при зменшенні потреби міокарда в кисні.
3. Коронаролітичний ефект сприяє перерозподілу кровопостачання в сторону ішемізованих відділів міокарда, особливо субендокардіальних відділів.
4. Фібринолітичний ефект реалізується шляхом вивільнення активатора плазміногену із судинної стінки.
5. Дезагрегантний і судиннорозширюючий ефект здійснюється за рахунок виділення нітратами простацикліну  $I_2$ .

6. Нітрати проявляють спазмолітичну дію на м'язи внутрішніх органів.

ТАБЛИЦЯ 6

### Особливості фармакокінетики основних груп нітратів

Препарат, спосіб застосування	Разова доза, мг	Початок дії, хв	Тривалість ефекту
<b>Нітрогліцерин</b>			
Таблетка під язик	0,3-0,8	2-5	10-30 хв
Аерозоль в ротову порожнину	0,4-0,8	2-5	10-30 хв
Депо-таблетка всередину	6,5-19,5	20-45	2-6 год
2% мазь (крем) нашкірно	7,5-30	15-60	2-8 год
Пластир (диск) нашкірно	5-20	30-60	До 24 год
<b>Ізосорбід-динітрат</b>			
Таблетка під язик	2,5-10	5-20	45-120 хв
Аерозоль в ротову порожнину	1,25-2,5	1-2	45-120 хв
Депо-таблетка всередину	10-60	15-45	2-6 год

<b>Препарат, спосіб застосування</b>	<b>Разова доза, мг</b>	<b>Початок дії, хв</b>	<b>Тривалість ефекту</b>
Ретард- таблетки (капсули)	20-120	60-90	12-24 год
10% мазь на шкіру	50-100	30-45	8-12 год
Аерозоль на шкіру	30-120	30-60	12-24 год
<b>Ізосорбід-5-мононітрат</b>			
Звичайна таблетка	20-40	30-60	3-6 год
Ретард- таблетки (капсули)	30-120	60-90	12-24 год
<b>Молсидомін</b>	2-4	2-10	5-8 год

**Фармакокінетика.** Нітрогліцерин й ізосорбід динітрат при сублінгвальному застосуванні всмоктуються швидко й повністю. Інтенсивний метаболізм нітратів відбувається в стінці кишечника й печінці при першому проходженні, тому біодоступність препаратів при пероральному застосуванні невелика. Активний метаболіт ізосорбіт-5-мононітрат та молсидомін застосовується перорально (табл. 7 і 8).

Екскреція метаболітів нітрогліцерину відбувається, в основному, нирками. Частина метаболітів екскретується легенями з повітрям, що видихається. У хворих на анемію і з вираженою гіпоксією можливе сповільнення метаболізму нітрогліцерину із-за взаємодії з відновленим гемоглобіном.



## Основні показники фармакокінетики венозних вазодилітаторів

МНН	Біодоступність, %	Ефект першого проходження	Зв'язок з білками, %	$T_{1/2}$	Основні способи виведення	Метаболізм	Активні метаболіти
Нітрогліцерин сублінгвально, всередину, мазь трансдермально	100 10 20 25-30	-	60	1-3 хв	нирки	Печінка, кишкова стінка,	Ізосорбиду-5-мононітрат
Ізосорбиду динітрат сублінгвально, всередину	60 22	+	30	60 хв 4 хв	нирки	Печінка	Ізосорбиду-5-мононітрат, ізосорбиду-2-мононітрат
Ізосорбиду мононітрат	100	-	4	5 год	нирки	Печінка	-
Молсідомін	60-70	+	0-10	1-	нирки	Печінка	Сидноні

<b>МНН</b>	<b>Біодоступність, %</b>	<b>Ефект першого проходження</b>	<b>Зв'язок з білками, %</b>	<b>T<sub>1/2</sub></b>	<b>Основні способи введення</b>	<b>Метаболізм</b>	<b>Активні метаболіти</b>
				2 год	и	ка	мін,

**Показання і дозування нітратів.** З метою зняття приступу стенокардії використовують сублінгвальні форми нітратів. Сублінгвально нітрогліцерин (0,5 мг) застосовують від 1 до 3 таблеток під язик протягом 15 хв. У вигляді 1% спиртового розчину (4 краплі на цукор) під язик, крапель Вотчала з ментолом, етилморфіном, у формі аерозолю – нітромінт (0,2 мг нітрогліцерину на один вдих). Максимальна доза – до 20-25 таблеток на добу. Якщо послідовний прийом 3 табл нітрогліцерину (або 3 доз аерозолю ізосорбїду-динітрату для сублінгвального застосування) протягом 15-20 хв не зняв приступ, необхідно негайно звернутися до лікаря, щоб виключити інфаркт міокарда. Якщо нітрати приймати при температурі повітря більше 24-26 °С, всі фармакологічні ефекти підсилюються. Нітрогліцерин використовують внутрішньовенно при гострому коронарному синдромі краплинно у вигляді 1% розчину (2 мл), розведених у 200 мл ізотонічного розчину NaCl.

Для попередження приступу стенокардії нітрогліцерин приймають за 5-10 хв до фізичного навантаження. Трансбукально застосовують пластинки нітролонгу (1, 2 і 4 мг нітрогліцерину). Трансдермальні (нашкірні) форми нітрогліцерину існують у вигляді 2% розчину нітрогліцеринової мазі і пластирів (нітродерм, нітро-диск, трансдерм-нітро тощо). Пролонговані форми нітрогліцерину (таблетки-депо – сустак-форте, нітронг-форте).

Форми ізосорбїду динїтрату: таблетки всередину по 10, 20 і 40 мг (їзокет, кардікет, їзокорбїд, нїтросорбїд); таблетки пролонгованої дїї: їзокет-ретард (40-60 мг), кардікет-ретард (20, 40, 60 мг), якї приймають 1-2 рази на добу; букальна форма – динїтросорбїлонг (40 мг нїтрогліцерину); аерозоль сублінгвально – їзокет спрей, їзомак спрей; внутрішньовенно (краплинно) – їзокет по 10 мл (10 мг в ампулі).

Форми випуску їзокорбїду мононїтрату: таблетки – мономак, монозид, їзомонат (20-40 мг); капсули ретард – олікард-ретард (40, 50, 60 мг), ефокс (60 мг).

Нїтрати можна також приймати при серцевій недостатності, гіпертензії в малому колї кровообігу, печінковій і нирковій колїках.

**Побічна дія** – див. розділ 1.10

**Протипокази** для використання нїтратів: виражена артеріальна гіпотензія (систолічний АТ<100мм рт ст., діастолічний АТ<60 мм рт ст), виражена анемія, підвищений внутрішньочерепний тиск, закритокутова форма глаукоми, мозковий інсульт (навіть анамнестичний).

**Взаємодія ліків.** Атропін, фенобарбітал, пітуїтрин, муколітики суттєво знижують ефект нїтрогліцерину. Алкоголь, трициклічні антидепресанти, хінїдин, новокаїнамід, антигіпертензивні засоби посилюють гіпотензивну дію нїтратів. Ефективність нїтратів послаблюють гістамін, ацетилхолін, норадреналін.

При ІХС нїтрати й молсидомін використовують в комплексній терапії з  $\beta$ -адреноблокаторами, блокаторами кальцієвих каналів, оскільки при цьому досягається усунення і зменшення рефлексорної тахікардії, потенціювання антиангінального ефекту. Недоцільно поєднувати препарати нїфедипіну короткої дїї з нїтратами у зв'язку з високою ймовірністю надмірного зниження АТ і сумації властивості викликати рефлексорну тахікардію. Ацетилсаліцилова кислота веде до підвищення рівня нїтрогліцерину в крові й посилення його дїї. Нїтрогліцерин може послаблювати дію гепарину, який вводиться

внутрішньовенно, що потребує корекції його дози.

## Клінічна фармакологія бета-адреноблокаторів

**Механізм дії.** Ефекти  $\beta$ -адреноблокаторів реалізуються блокадою  $\beta_1$  та  $\beta_2$ -адренорецепторів. Виділяють два типи  $\beta$ -адренорецепторів ( $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -адренорецептори), які відрізняються структурно-функціональними особливостями і розподілом в тканинах.  $\beta_1$ -адренорецептори домінують у структурах серця, острівковій тканині підшлункової залози, юкстагломерулярному апараті нирок, адипоцитах.

Препарати, зв'язуючись з  $\beta_1$ -адренорецепторами серця, перешкоджають дії на них норадреналіну, адреналіну, знижують активність аденілатциклази. Зниження активності ферменту призводить до зменшення синтезу цАМФ і пригнічення поступлення  $\text{Ca}^{2+}$  в кардіоміоцити. Таким чином реалізуються основні ефекти  $\beta$ -адреноблокаторів:

1. від'ємний інотропний ефект (зменшується сила серцевих скорочень);
2. від'ємний хронотропний ефект (зменшується ЧСС);
3. від'ємний дромотропний ефект (пригнічується провідність);
4. від'ємний батмотропний ефект (зменшується автоматизм).

Антиангінальний ефект препаратів проявляється зменшенням сили серцевих скорочень і ЧСС, що знижує потребу міокарда в кисні.

Внаслідок пригнічення провідності й автоматизму препарати володіють антиаритмічною дією.

Зменшення вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  внаслідок блокади  $\beta_1$ -адренорецепторів у клітинах юксталомерулярного апарату (ЮГА) нирок супроводжується пригніченням секреції реніну, а відповідно, зменшенням утворенням ангіотензину II, що веде до зниження рівня АТ і визначає ефективність  $\beta$ -адреноблокаторів як антигіпертензивних ЛС.

Блокада  $\beta_2$ -адреноблокаторів сприяє підвищенню:

- тону гладких м'язів бронхів;
- скоротливої активності вагітної матки;

– скороченню гладком'язових клітин ШКТ (проявляється болем в животі, блюванням, нудотою, діареєю, значно рідше закрепами).

Окрім того, звуження артеріол і венул викликає підвищення ЗПОС і може погіршувати кровопостачання в кінцівках аж до розвитку синдрому Рейно.

$\beta$ -адреноблокатори викликають зміни показників ліпідного і вуглеводного обміну. Вони гальмують ліполіз, перешкоджають підвищенню вмісту вільних жирних кислот у плазмі крові, при цьому збільшується вміст ТГ, а концентрація загального ХС не змінюється, вміст ХС ЛПВЩ знижується, ХС ЛПНЩ підвищується, що веде до підвищення коефіцієнту атерогенності.

$\beta$ -адреноблокатори викликають активацію синтезу глікогену із глюкози в печінці і пригнічують глікогеноліз, що може призвести до гіпоглікемії, особливо на фоні вживання гіпоглікемічних ЛП у хворих на цукровий діабет. Внаслідок блокади  $\beta$ -адреноблокаторів підшлункової залози і гальмування фізіологічної секреції інсуліну препарати можуть викликати гіперглікемію, однак у здорових людей вони звичайно не впливають на концентрацію глюкози в крові.

За впливом на рецептори  $\beta$ -адреноблокатори поділяють на неселективні (впливають на  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ - адренорецептори) і кардіоселективні (впливають на  $\beta_1$ -адренорецептори), крім того, частина з них володіє внутрішньою симпатоміметичною активністю (ВСА) (табл.8).

$\beta$ -адреноблокатори, які володіють ВСА (піндолол, бопіндолол, окспренолол) в меншій мірі знижують ЧСС і скоротливість міокарда, практично не впливають на ліпідний обмін, у них слабше виражений синдром відміни.

ТАБЛИЦЯ 8

### Класифікація $\beta$ -адреноблокаторів

Неселективні $\beta$ -	Кардіоселективні $\beta$ -
------------------------	----------------------------

адреноблокатори			адреноблокатори		
Без ВСА	З ВСА	З вазодилатуючими властивостями	Без ВСА	З ВСА	З вазодилатуючими властивостями
Пропранолол Надолол Соталол Тимолол	Бопіндолол Піндолол Оксспренолол	Лабетолол	Атенолол Бісопролол Метопролол Есмолол Бетаксол	Практолол Толінол	Карведилол Небіволол Целіпролол

Судинорозширюючий ефект  $\beta$ -адреноблокаторів обумовлений одним із наступних механізмів або їх поєднанням:

- вираженою ВСА по відношенню до  $\beta$ -адреноблокаторів судин (наприклад, піндолол, целіпролол);
- поєднанням  $\beta$ - і  $\alpha$ -адреноблокуючої активності (наприклад, карведилол);
- вивільненням із ендотеліальних клітин оксиду азоту (небіволол);
- прямим судинорозширюючим ефектом.

Кардіоселективні  $\beta$ -адреноблокатори в низьких дозах на відміну від неселективних мало впливають на тонус бронхів і артерій, секрецію інсуліну, мобілізацію глюкози із печінки, скоротливу активність вагітної матки, тому їх можна призначати при супутніх хронічних обструктивних захворюваннях легень, цукровому діабеті, порушеннях периферичного кровообігу (наприклад, при синдромі Рейно, вагітності).

Вони практично не викликають звуження судин скелетних м'язів, тому при їх використанні рідше відмічають підвищену втому і м'язову слабкість.

**Фармакокінетика.** Фармакокінетична дія різних  $\beta$ -адреноблокаторів визначається ступенем їх розчинності в жирах і воді. Виділяють три групи  $\beta$ -адреноблокаторів: жиророзчинні (ліпофільні), водорозчинні (гідрофільні), жиро- і водорозчинні.

Ліпофільні  $\beta$ -адреноблокатори (метопролол, алпренолол, окспренолол, пропранолол, тимолол) швидко всмоктуються в ШКТ, легко проникають через ГЕБ (часто викликають такі побічні ефекти, як безсоння, загальну слабкість, сонливість, депресію, галюцинації, жахливі сновидіння). Тому разові дози і кратність прийому слід скорочувати у хворих похилого віку, хворих з СН. Ліпофільні  $\beta$ -адреноблокатори можуть сповільнювати елімінацію із крові інших ЛС, які метаболізуються в печінці (наприклад, лідокаїну, гідролазину, теофіліну). Ліпофільні  $\beta$ -адреноблокатори повинні призначатись не рідше 2-3 разів на добу.

Гідрофільні  $\beta$ -адреноблокатори (атенолол, надолол, соталол) не повністю (на 30-70%) всмоктуються в ШКТ і незначно (0-20%) метаболізуються в печінці. Екскретуються головним чином нирками. Володіють тривалим періодом напівелімінації (6-24 год).  $T_{1/2}$  гідрофільних препаратів збільшується при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (наприклад, при нирковій недостатності, у пацієнтів похилого віку). Кратність застосування варіює від 1 до 4 разів на добу.

Існують  $\beta$ -адреноблокатори, розчинні у жирах і у воді (ацебутолол, піндолол, целіпролол, бісопролол). Вони мають два шляхи елімінації – печінковий (40-60%) і нирковий. Жиро- і водорозчинні препарати можна призначати 1 раз на добу, за виключенням піндололу: його приймають 2-3 рази.  $T_{1/2}$  складає 3-12 годин. Більшість ЛП (бісопролол, піндолол, целіпролол) практично не взаємодіють з ЛС, які метаболізуються в печінці, тому їх можна призначати у хворих з

помірною печінковою або нирковою недостатністю (при важких порушеннях функцій печінки і нирок дозу ЛП рекомендовано зменшувати в 1,5 разу). Параметри фармакокінетики  $\beta$ -адреноблокаторів представлені в табл. 9.

ТАБЛИЦЯ 9

**Добові дози і фармакокінетичні параметри  $\beta$ -адреноблокаторів**

<b>МНН</b>	<b>Добова доза, мг</b>	<b>Всмоктування, %</b>	<b>Біодоступність, %</b>	<b>T<sub>1/2</sub>, год</b>	<b>Виведення з білками плазми, %</b>	<b>Виведення печінки, %</b>	<b>Виведення, нирки, %</b>	<b>Активні метаболіти</b>
Атенолол	100	46-62	40-50	6-9	5	10	90	Ні
Бетаксолोल	20	100	80-90	15-20	50	85	15	Ні
Бісопролол	20	80-90	85	10-12	30	50	50	?
Карведилол	25	100	25	6-10	98-99	100	0	Є
Метопролол	150-300	95-100	50	3-4	10	100	0	Ні
Надолол	80-240	15-25	30	14-24	25	0	100	Ні
Піндолол	7,5-22,5	90-100	90	3-4	57	60	40	Ні
Пропранолол	120-400	95-100	30	2-5	93	100	0	Є
Соталол	80-320	?	90-100	7-18	5	20	80	Ні
Талінолол	100-	70-75	65	10-	60	40	60	Ні



	300			14				
Тімолол	15-45	90-100	70	4-5	10	80	20	Ні
Целіпролол	200-400	?	30-70	5-6	30	40	60	Є
Есмолол	250-500 МКГ/КГ	-	-	9 хв	55	0	100	ні

Примітка. (? – дані не виявлені).

**Покази до використання  $\beta$ -адреноблокаторів:** стенокардія напруги, гострий коронарний синдром, АГ й первинна профілактика інсульту й ІХС у хворих на АГ, профілактика шлуночкових і надшлуночкових аритмій, профілактика повторного інфаркту міокарда, профілактика раптової смерті у хворих з синдромом подовженого інтервалу Q-T, хронічна серцева недостатність (карведилол, метопролол, бісопролол, небіволол), системні захворювання з підвищеним впливом симпатичної нервової системи, тиреотоксикоз, есенціальний тремор, алкогольна абстиненція, розшаровуюча аневризма аорти, гіпертрофічна кардіоміопатія, дигіталісна інтоксикація, мітральний стеноз (тахісистолічна форма), пролапс мітрального клапану, тетрада Фалло.

**Побічні дії і протипокази.** Основні побічні ефекти і протипокази  $\beta$ -адреноблокаторів представлені в таблиці 10.

*ТАБЛИЦЯ 10*

**Побічні ефекти  $\beta$ -адреноблокаторів, протипокази до їх використання і стани, які потребують особливої обережності при використанні  $\beta$ -адреноблокаторів (адаптовано із Kaplan's Clinical Hypertension, 2002).**

Побічні ефекти $\beta$ -адреноблокаторів	Абсолютні протипокази до використання $\beta$ -адреноблокаторів	Стани, які потребують особливої обережності при використанні $\beta$ -адреноблокаторів
<p>Кардіальні (виражена синусова брадикардія, зупинка синусового вузла, повна атріо-ventрикулярна блокада, зниження систолічної функції лівого шлуночка).</p> <p>Неврологічні (депресія, безсоння, жахливі сновидіння).</p> <p>Шлунково-кишкові (нудота, блювання, метеоризм, закрепи, діарея).</p> <p>Бронхострикція (у осіб з бронхіальною астмою, ХОЗЛ).</p> <p>Шкірні реакції (слабість, втома, сонливість).</p> <p>Сексуальна дисфункція (зниження потенції).</p> <p>Збільшення ризику розвитку інсулін-</p>	<p>Індивідуальна гіперчутливість.</p> <p>Бронхіальна астма і ХОЗЛ з бронхообструкцією.</p> <p>Атріо-ventрикулярна блокада I-II ст.</p> <p>Брадикардія з клінічним проявом.</p> <p>Синдром слабості синусового вузла.</p> <p>Кардіальний шок.</p> <p>Тяжкі ураження периферичних артерій. Гіпотензія з клінічними проявами.</p>	<p>Цукровий діабет. ХОЗЛ без бронхообструкції.</p> <p>Ураження периферичних артерій (помірні прояви). Депресії.</p> <p>Дисліпідемії.</p> <p>Безсимптомна дисфункція синусового вузла, атріо-ventрикулярна блокада I ст.</p>

<p>індукованої гіпоглікемії, маскування симптомів гіпоглікемії.</p> <p>Похолодження кінцівок, синдром Рейно.</p> <p>Виражена гіпотензія.</p> <p>Гіпертригліцеридемія, зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності.</p> <p>Гепатотоксичність.</p>		
---	--	--

Для  $\beta$ -адреноблокаторів характерний синдром відміни (див.розділ 1.10.)

**Взаємодія ліків.** Поєднання  $\beta$ -адреноблокаторів з ЛП, які проявляють від’ємний іно-і хронотропний ефект, може призвести до тяжких побічних реакцій. При поєднанні  $\beta$ -адреноблокаторів з клонідином розвивається виражене зниження АТ і брадикардія, особливо при горизонтальному положенні хворих.

Поєднання призначення  $\beta$ -адреноблокаторів з верапамілом, аміодароном, серцевими глікозидами може призвести до різкої брадикардії і порушення АВ-провідності.

Поєднання  $\beta$ -адреноблокаторів з нітратами або блокаторами кальцієвих каналів обґрунтовано, оскільки перші зменшують потребу міокарда в кисні, а інші, знижуючи тонус периферичних і коронарних судин, забезпечують гемодинамічне розвантаження міокарда і збільшення коронарного кровотоку.

## Клінічна фармакологія антагоністів кальцію

Антагоністи кальцію гальмують вхід іонів кальцію всередину клітин по потенціалзалежних кальцієвих каналах.

Виділяють шість типів потенціалзалежних кальцієвих каналів. Найважливіше значення в серцево-судинній системі мають канали L- і T-типу, які знаходяться в гладеньких м'язах судин, включаючи коронарні, ниркові й мозкові, в кардіоміоцитах, у клітинах синусового й антріовентикулярного вузлах.

**Механізм дії.** Антагоністи кальцію, блокуючи кальцієві канали, сприяють розслабленню непосмугованих м'язів судин (артеріальна вазодилатація); викликають зменшення скоротливої здатності міокарда (від'ємний інотропний ефект); зменшення ЧСС (від'ємний хронотропний ефект); сповільнення провідності (від'ємний дромотропний ефект); гальмують агрегацію тромбоцитів шляхом пригнічення синтезу тромбоксану; ліквідують ендотеліальну дисфункцію шляхом збільшення продукції вазорелаксуючого фактора (NO) і пригнічення синтезу вазоконстриктора- ендотеліну -1; здійснюють гіполіпідемічну дію (зменшують вміст ЛПНЩ і підвищують концентрацію ЛПВЩ; гальмують секрецію інсуліну й глюкагону; збільшують нирковий кровотік, зменшують протеїнурію.

Класифікація антагоністів кальцію висвітлена в табл. 11.

ТАБЛИЦЯ 11

### Класифікація антагоністів кальцію (Т. Тоуо-Ока, W. Nayler, 1996)

	Перше покоління я	Друге покоління II-a	Друге покоління II-b	Третє покоління
--	----------------------	-------------------------	-------------------------	-----------------

<b>Дигідропіридин и</b>	Ніфедипін (кардафен, одалат, кордипін)	Ніфедипін GITS, Фелодипін SR Нікардипі н SR	Фелодипін (флозел, плендил) Нісольдипі н Ісрадипін Німодипін	Амлодипі н (норваск, стамло)
<b>Фенілалкіламін и</b>	Верапаміл , (ізоптин, фіноптин, калан)	Верапаміл SR	Галопамін Аніпаміл Тіапаміл	
<b>Бензотіазепіни</b>	Дилтіазем (діазем, ділакор, тіазем)	Дилтіазем SR	Клентіазем	

Похідні фенілалкіламіну й бензотіазепіну впливають на серце (антиаритмічна дія). Похідні дигідропіридину впливають переважно на тонус м'язової стінки судин («вазоселективні»). Бензотіазепіни займають проміжне положення між дигідропіридинами і фенілалкіламінами.

**Фармакокінетика.** Антагоністи кальцію активно зв'язуються з білками в крові. Дані про фармакокінетику АК наведені в таблиці 12.

*ТАБЛИЦЯ 12*

### **Фармакокінетика різних груп антагоністів кальцію**

<b>Показни ки</b>	<b>Верапамі л</b>	<b>Дилтіазе м</b>	<b>Ніфедипі н</b>	<b>Мібефр адил</b>
<b>T<sub>1/2</sub> (год)</b>	4,5-12	5-7 (SR)	4-7	17-25

<b>Біодоступність (%)</b>	20-30	40	3,5-5	10-15
<b>Метаболізм</b>	В печінці активні метаболіти	В печінці активні метаболіти	В печінці неактивні метаболіти	В печінці неактивні метаболіти
<b>Екскреція</b>	Нирки	Нирки	Нирки	Печінка (75%)
<b>Ефект їжі</b>	Біодоступність знижується	Біодоступність знижується	Немає впливу	Немає впливу

**Покази:** ІХС, артеріальна гіпертензія, гіпертрофічна кардіоміопатія, легенева гіпертензія, порушення ритму серця, мозкового і периферичного кровообігу, профілактика приступів болю голови при мігрені, синдром Рейно, ішемічний і геморагічний інсульт, синдром подразнення товстої кишки, дифузний спазм стравоходу.

**Побічні дії** див. розділ 1.10.

**Взаємодія.** Збільшується концентрація антагоністів кальцію в крові при поєднаному їх застосуванні з серцевими глікозидами, непрямими антикоагулянтами, НПЗС, сульфаніламидами, лідокаїном, діазепамом. Небезпечним є комбінація антагоністів кальцію з антиаритмічними середниками (хінідин, новокаїнамід). Антагоністи кальцію посилюють дію гіпотензивних ЛП (іАПФ, діуретики).

### **Клінічна фармакологія блокаторів периферійних $\alpha$ -адренорецепторів**

**Класифікація.**  $\alpha$ -адреноблокатори поділяються на групи:

- неселективні  $\alpha_1$  і  $\alpha_2$ -адреноблокатори (фентоламін).
- селективні  $\alpha_1$ -адреноблокатори (празозин, доксазозин, тамсузозин,

альфузозин, теразозин).

**Механізм дії.** Для лікування артеріальної гіпертензії має значення блокада постсинаптичних  $\alpha_1$ -адренорецепторів на рівні периферійних артеріол і венул, що веде до зниження периферичного опору, збільшення венозної судинної ємності, зменшення венозного повороту до серця. Окрім того, селективні  $\alpha_1$ -адреноблокатори володіють антиатерогенною дією (знижують вміст в крові ХС, ТГ, ЛПНЩ і підвищують рівень ЛПВЩ), підвищують чутливість тканин до інсуліну, гальмують агрегацію тромбоцитів, покращують сечовипускання шляхом блокади  $\alpha_1$ -адренорецепторів гладкої мускулатури простати і шийки сечового міхура.  $\alpha_1$ -адреноблокатори не викликають зворотного розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

**Фармакокінетика.** Фентоламін має низьку біодоступність. Метаболізм  $\alpha_1$ -адреноблокаторів відбувається в печінці і виводиться нирками й ШКТ у вигляді неактивних метаболітів. Період напіввиведення фентоламіну, празозину короткий, а доксазозину, талмузину, альфузину тривалий, тому їх можна призначати 1-2 рази на добу.

### **Покази та дозування $\alpha$ -адреноблокаторів (табл. 13):**

1. Зняття і профілактика гіпертонічних кризів при феохромоцитомі, при відміні клонідину (неселективні  $\alpha_1$ -адреноблокатори);
2. Артеріальна гіпертензія, особливо у поєднанні з супутньою доброякісною гіперплазією простати, порушенням ерекції, цукровим діабетом, дисліпідемією, хронічними обструктивними захворюваннями легень (селективні  $\alpha_1$ -адреноблокатори).
3. Доброякісна гіперплазія простати (тамсулозин, альфузозин).

*ТАБЛИЦЯ 13*

### **Дозування $\alpha_1$ -адреноблокаторів**

<b>Міжнародна назва</b>	<b>Дози</b>	<b>Кратність прийому</b>
-----------------------------	-------------	------------------------------

Фентоламін	50-100 мг/добу	3-4
Празозин	1-20 мг/добу	2-3
Доксазозин	1-16 мг/добу	1
Тамсулозин	400 мг/добу	1
Альфузозин	5-10 мг/добу	2
Теразозин	1-20 мг/добу	1

**Побічні дії** див. розділ 1.10.

**Протипокази:** тяжке ураження нирок (фентоламін), печінки (доксазозин), вади серця, систолічна дисфункція лівого шлуночка.  $\alpha_1$ -адреноблокатори не призначають хворим зі стенокардією навантаження без одночасного призначення  $\beta$ -адреноблокаторів з метою попередження виникнення рефлексорної тахікардії. Вагітність і період лактації – відносні протипоказання для призначення  $\alpha$ -адреноблокаторів.

**Взаємодія.**  $\alpha$ -адреноблокатори комбінують з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, серцевими глікозидами, блокаторами рецепторів до ангіотензину II, діуретиками і бета-адреноблокаторами. Не показане поєднання  $\alpha$ -адреноблокаторів з адреноміметиками (пригнічується гіпотензивний ефект, збільшується небезпека виникнення кардіальних побічних реакцій).

### **Клінічна фармакологія гіпотензивних лікарських препаратів центральної дії**

Сюди відносяться  $\alpha_2$ -агоністи центральної дії й агоністи  $\alpha_1$ -імідазолових рецепторів.

**$\alpha_2$ -агоністи центральної дії** – це клонідин (клофелін), гуанфацин (естулік), метилдопа (допегіт).



**Механізм дії:** стимулюють  $\alpha_1$ -адренорецептори у вазомоторному центрі довгастого мозку, що веде до гальмування симпатичної імпульсації із головного мозку і зниження АТ, ЧСС і серцевого викиду, зменшення клубочкової фільтрації, затримки  $\text{Na}^+$  і води в організмі, зменшення розмірів лівого шлуночка при тривалому лікуванні, седативна дія, сухість у роті, зниження внутрішньоочного тиску. Клонідин має властивості й агоніста  $\alpha_1$ -імідазолових рецепторів.

**Фармакокінетика.** Агоністи центральних  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів швидко і повністю всмоктуються в ШКТ. Володіють високою біодоступністю. Підлягають метаболізму в печінці, виводяться нирками.

**Побічна дія** - див.розділ 1.10.

**Протипокази:** артеріальна гіпертензія, брадикардія, виражений атеросклероз судин мозку, тяжкі захворювання печінки і нирок, хвороба Паркінсона, феохромоцитома (для метилдопи), порушення провідності, депресивні стани, необхідність швидкої фізичної та психічної реакції, вагітність (гуанфацин).

**Взаємодія.**  $\alpha_2$ -агоністи центральної дії посилюють гіпотензивний ефект діуретиків, бета-адреноблокаторів. Не призначають їх з трициклічними антидепресантами (знижують антигіпертензивний ефект), хінідином (посилюють брадикардію), дигоксином (зменшують екскрецію останнього нирками), резерпіном (посилюють сонливість, депресію).

### **Агоністи $\alpha_1$ -імідазолових рецепторів**

**Механізм дії.** Моксонідин і рилменідин активують  $\alpha_1$ -імідазолові рецептори в довгастому мозку, що веде до зниження тону симпатичної нервової системи. Активація  $\alpha_1$ -імідазолінових рецепторів у нирках призводить до зменшення реабсорбції натрію й води в проксимальних канальцях, в надниркових залозах – до зниження вивільнення катехоламінів із хромафінних клітин. Окрім

гіпотензивного ефекту, агоністи  $\alpha_1$ -імідазолових рецепторів сприяють зменшенню гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, стимулюють ліполіз, підвищують чутливість тканин до інсуліну та знижують апетит.

**Фармакокінетика.** Агоністи  $\alpha_1$ -імідазолових рецепторів всмоктуються швидко і практично повністю в ШКТ. Метаболізуються в печінці і виводяться переважно нирками. Період напіввиведення – 2-3 год, а тривалість ефекту до 24 год.

**Побічні дії-** див. розділ 1.10

**Протипокази:** синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, атріовентрикулярна блокада II-III ст., тяжкі захворювання нирок, печінки, депресія, вагітність і лактація.

**Взаємодія.** Одночасне застосування інших антигіпертензивних препаратів посилює ефект моксонідину. Моксонідин посилює дію седативних, наркотичних та гіпоглікемічних препаратів.

## **Клінічна фармакологія інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента (іАПФ)**

**Механізм дії.** Інгібітори АПФ (іАПФ) блокують активність одного із ключових ферментів системи ренін-ангіотензин II-альдостерон – ангіотензинперетворюючого, який сприяє перетворенню неактивного ангіотензивну I у високоактивний ангіотензин II.

ІАПФ підвищують вміст реніну і знижують концентрацію ангіотензину, перешкоджаючи руйнуванню брадикініну, зменшують виділення альдостерону, що веде до вазодилатації венул і артеріол (зменшення перед- і післянавантаження на міокард), натрійурезу і затримки  $K^+$  в організмі. Вони попереджують прогресування дилатації лівого шлуночка і сприяють зворотному розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (кардіопротекція); пригнічують гіпертрофію гладком'язових клітин судинної стінки (ангіопротекція); антиаритмічний ефект пов'язаний із впливом на трофічні процеси в міокарді, зі збільшенням

вмісту  $K^+$  і  $Mg^{2+}$  в крові, зниженням вмісту адреналіну; нефропротекторна дія реалізується впливом на нирковий кровообіг; зменшують агрегацію тромбоцитів за рахунок стимуляції секреції простагландину  $E_2$ , простацикліну, ендотеліального релаксуючого фактора, які проявляють протиагрегантну дію; зменшують прогресування атеросклерозу; знижують активність симпатoadреналової системи (пригнічує утворення норадреналіну); знижують активність перекисного окислення ліпідів (антиоксидантна дія); покращують метаболізм глюкози.

**Класифікація.** У залежності від хімічної структури активної групи препарати можна поділити на іАПФ, які містять сульфгідрильну групу (каптоприл); карбоксильну групу (еналаприл, лізиноприл, раміприл, периндоприл й ін.), фосфорильну групу (фозиноприл).

**Фармакокінетика.** За фармакокінетикою іАПФ розділяються на первинно активні препарати (каптоприл і лізиноприл) і неактивні речовини, які утворюють активний метаболіт після трансформації в печінці і /або в слизовій ШКТ. Відповідно при захворюваннях ШКТ і печінки препарати, які потребують трансформації, діють слабше. Ниркова екскреція – головний шлях елімінації іАПФ. Існує кілька ЛП серед інгібіторів АПФ, які виводяться не тільки через нирки, але і ШКТ (наприклад, раміприл, моексиприл, трандолаприл і фозиноприл). Ці інгібітори АПФ безпечніші при тривалому застосуванні, ніж препарати з переважною нирковою елімінацією.

Більшість іАПФ призначають незалежно від прийому їжі, виключення складають каптоприл, моексиприл, які приймають натще.

У залежності від періоду напіввиведення і тривалості дії іАПФ поділяються на дві групи:

- короткої дії, які містять SH-групу: каптоприл (діють 6-8 год);
- тривалої дії, які містять карбоксильну і фенольну групи (діють 12-24-32 год).

**Покази:** артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, ІХС, в т.ч. інфаркт міокарда, діабетична нефропатія, дисфункція лівого

**Препарати іАПФ, їх дози**

<b>МНН</b>	<b>Початкова доза, мг</b>	<b>Підтримуюча доза</b>
Каптоприл	6,25	До 25-50 мг 2-3 р/добу
Раміприл	1,25	До 2,5-5 мг 2 р/добу
Периндоприл	2	2-8 мг 1 р/добу
Лізиноприл	2,5	2,5-40 мг 1 р/добу
Фозиноприл	2,5	До 40 мг/добу
Спіраприл	3	До 12 мг/добу

**Побічна дія** – див. розділ 1.10.

**Протипокази:** вагітність, лактація, дитячий вік, ниркова недостатність, гіперкаліємія, гіпертрофічна кардіоміопатія, стан після трансплантації нирок, первинний гіперальдостеронізм.

**Взаємодія.** ІАПФ посилюють дію гіпотензивних середників (бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, альфа-адреноблокатори, діуретики). Сприятливою є комбінація іАПФ з серцевими глікозидами, діуретиками, які виводять калій. Із-за небезпеки виникнення гіперкаліємії недоцільним є поєднання іАПФ з препаратами калію і калійзберігаючими діуретиками. Дані ЛП є антагоністами до НПЗС та глюкокортикостероїдів, які гальмують утворення простагландинів, через які діють брадикініни.

**Клінічна фармакологія блокаторів рецепторів ангіотензину II**

Установлено, що утворення ангіотензину II відбувається також за участю інших ферментів, на які дані речовини іАПФ не дають. Тому у випадках протипоказання використовують блокатори рецепторів до ангіотензину II. Ідентифіковано два основних підтипи рецепторів ангіотензину II - тип 1 і тип 2. Фізіологічні ефекти ангіотензину II реалізуються через стимуляцію рецепторів типу 1- звуження судин, збільшення реабсорбції натрію в ниркових канальцях і ін.

### **Класифікація** блокаторів рецепторів ангіотензину II.

I. Біфенілові похідні тетразолу: лозартан, кандесартан, ірбесартан;

II. Небіфенілові нететразолові сполуки – епросартан;

III. Небіфенілові тетразоли – телмісартан;

IV. Негетероциклінічні сполуки – валсартан.

**Фармакокінетика.** Розрізняють активні ЛП (епросартан, телмісартан, ірбесартан) і проліки (кандесартан).

**Показаннями до застосування** блокаторів рецепторів ангіотензину II є артеріальна гіпертензія, діабетична нефропатія, ІХС.

**Побічні дії:** - див. розділ 1.10.

**Протипоказання:** вагітність, гіперкаліємія, обструкція жовчевивідних шляхів.

Взаємодія. Обережно комбінувати блокатори рецепторів ангіотензину II з іншими гіпотензивними середниками і препаратами калію, калійзберігаючими діуретиками.

### **Клінічна фармакологія діуретиків**

Діуретики залишаються одними з найбільш широко застосовуваних препаратів для лікування АГ. Окрім антигіпертензивного ефекту, особливість діуретиків полягає в попередженні уражень органів-мішеней при АГ.

У лікуванні АГ використовуються переважно тіазидні і

тіазидоподібні діуретики, а калійзберігаючі і петлеві діуретики використовуються лише в певних випадках.

ТАБЛИЦЯ 15

### Класифікація діуретиків

Інгібітори карбоангідрази		Ацетазоламід
Осмотичні діуретики		Маннітол
Тіазидні і тіазидоподібні		Гідрохлортіазид Хлорталідон Індапамід Метолазон
Петлеві		Фуросемід Торасемід Етакринова кислота
Калійзберігаючі	Антагоністи альдостерону	Спіронолактон Еплеренон
	Неантагоністи альдостерону	Амілорид Тріамтерен

Інгібітори карбоангідрази і осмотичні діуретики обмежено застосовують в клініці у зв'язку з високою частотою розвитку ускладнень (метаболічний ацидоз і ін.).

**Механізми дії тіазидних і тіазидоподібних діуретиків.** Тіазидні і тіазидоподібні діуретики блокують реабсорбцію  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$  на початковому відділі дистального звивистого каналця та

неопосередковано індукують секрецію іонів  $K^+$  в дистальному каналці нефрона. Внаслідок даних ефектів збільшується натрійурез, підвищується екскреція води, помірно збільшується калійурез і магнійурез, сповільнюється екскреція кальцію і уратів. Тіазидні і тіазидоподібні діуретики зменшують втрату кальцію і сприяють сповільненню остеопорозу.

**Фармакокінетика.** Тіазидні і тіазидоподібні діуретики характеризуються достатньо високою біодоступністю і швидким початком дії. Тривалість дії дозволяє використовувати їх у режимі однократного прийому протягом доби (зранку).

**Покази:** артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, кальцієвий нефролітаз, нецукровий діабет.

**Дозування** тіазидних і тіазидоподібних діуретиків висвітлено в табл. 16

**Побічні дії** – див.розділ 1.10.

**Протипокази:** подагра, цукровий діабет, аортальний стеноз, первинний альдостеронізм, вагітність.

**Взаємодія.** Тіазидні й тіазидоподібні діуретики знижують ефект протиподагричних засобів, препаратів сульфанілсечовини, інсуліну. Вони можуть посилювати дію анестетиків, діазоксиду, серцевих глікозидів, препаратів літію і петлевих діуретиків. Такі ЛП, як НПЗС і холестирамін, знижують ефективність діуретичної терапії, а амфотерицин В і кортикостероїди можуть посилювати гіпокаліємічний ефект тіазидних і тіазидоподібних діуретиків.

**Механізм дії петлевих діуретиків.** Петлеві діуретики блокують  $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ -контранспортну систему в мембрані епітелію товстої ділянки висхідного коліна петлі Генле, внаслідок чого суттєво збільшується натрійурез, калійурез і екскреція води, у меншій мірі зростає кальційурез і магнійурез. Екскреція уратів на початку лікування зростає, а потім – знижується. Окрім вище сказаних ефектів, торасемід володіє ефектами антагонізму альдостерону. Внаслідок цього не

розвивається суттєве збільшення калійурезу, кальційурезу, не змінюється екскреція уратів.

**Фармакокінетика.** Фуросемід характеризується високою варіабельністю біодоступності, що не забезпечує передбачуваний діуретичний і антигіпертензивний ефекти. Торасемід володіє високою і стабільною біодоступністю. Екскреція петлевих діуретиків відбувається двома шляхами. Фуросемід і етакринова кислота в більшій мірі виводяться нирками (60-65%), торасемід – печінкою (80%). Тривалість дії для фуросеміду складає 6-8 год, що потребує 1-3 разової кратності прийому протягом доби. Тривалість дії торасеміду дає йому можливість однократного прийому протягом доби. Прийом їжі сповільнює всмоктування діуретика в ШКТ, тому його слід приймати натще.

**Показання:** артеріальна гіпертензія, гіпертензивний криз, гостра і хронічна серцева недостатність, набряковий синдром при цирозі печінки, гіперкальціємія, гіперкаліємія, гостра і хронічна ниркова недостатність, гострі інтоксикації для форсованого діурезу.

**Дозування** петлевих діуретиків висвітлено в табл. 16.

**Побічні дії** – див. розділ 1.10.

**Протипокази:** анурія при гострій нирковій недостатності, алергія на сульфаніламідні препарати, первинний альдостеронізм, гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіповолемія.

**Взаємодія.** Петлеві діуретики підсилюють дію антикоагулянтів, гіпотензивних засобів, інших діуретиків і недеполяризуючих міорелаксантів; підвищують ризик розвитку побічних ефектів аміноглікозидів, серцевих глікозидів, глюкокортикостероїдів і діуретиків, які виводять калій; підвищують концентрацію пропранололу й літію в плазмі крові; знижують ефекти пероральних гіпоглікемічних засобів. Дія діуретиків може знижуватися при одночасному застосуванні з НПЗС.

**Механізми дії калійзберігаючих діуретиків.** Калійзберігаючі діуретики інгібують реабсорбцію  $\text{Na}^+$  в дистальному звивистому



каналъці і початковій частині збірної трубки, а також значно зменшують секрецію  $K^+$  і  $H^+$ . Це призводить до помірному збільшенню натрійурезу і екскреції води, зниження екскреції  $K^+$  і  $H^+$ . Для триамтерену і амілориду характерно також зниження екскреції  $Ca^{2+}$  і  $Mg^{2+}$ . Антагоністи альдостерону викликають пригнічення альдостерон-стимульованого фіброзу в міокарді.

**Фармакокінетика** калійзберігаючих діуретиків представлена в табл. 16.

ТАБЛИЦЯ 16

**Фармакологічні особливості діуретиків**

ЛП	Біодоступність (%)	T1/2 (год)	Тривалість дії (год)	Добова доза (мг)
Гідрохлортіазид	5-75	2,5	6-12	25-100
Хлорталідон	64	24-55	24-72	25-200
Індапамід	93	15-25	30-36	1,5-5,0
Метлазон	65-70	8-16	12-24	2,5-20
Фуросемід	10-90	1,5-2	6-8	20-40-250-500
Етакринова кислота	30-35	12	6-8	25-50-200
Торасемід	80-100	3-4	12-24	2,5-10-100-200
Амільорид	?	17-26	24	5-20
Триамтерен	85-90	2-5	12-16	200-300
Спіронолактон	?	1,5	48-72	25-200
Еплеренон	?	12-24	48	25-50

**Показання:** артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, первинний гіперальдостеронізм, цироз печінки з набряково-асцитичним синдромом.

**Дозування** калійзберігаючих діуретиків в табл. 16.

**Побічні дії** – див. розділ 1.10.

**Протипокази:** гіперкаліємія, гостра і хронічна ниркова недостатність, гіпоренінемічний гіпоальдостеронізм.

**Взаємодія.** Калійзберігаючі діуретики можна комбінувати з іншими діуретиками. Спіронолактон може підвищувати концентрацію дигоксину в плазмі крові і збільшувати ризик його побічних дій. Комбінація калійзберігаючих діуретиків з іАПФ, індометацином може привести до розвитку гіперкаліємії. НПЗС, знижуючи клубочкову фільтрацію і діурез, пригнічують діуретичний ефект препаратів. Протипоказано одночасне їх застосування з препаратами калію (панангін, аспаркам).

## **1.4. Клінічна фармакологія гіполіпідемічних лікарських препаратів**

Ефективність застосування гіполіпідемічних препаратів пов'язана з поліпшенням функції ендотелію, стабілізацією атеросклеротичної бляшки, гальмуванням чи регресом атеросклерозу.

### **Класифікація гіполіпідемічних препаратів:**

1. Інгібітори 3-гідроксиметил-глутарил коензим-А-редуктази (ГМК-КоА-редуктази) або статини;
2. Похідні фіброєвої кислоти;
3. Нікотинова кислота (тіацин) та її похідні;
4. Омега-3-гліцериди.

**Інгібітори ГМК-КоА-редуктази (статини).** Статини - це основний

клас препаратів у лікуванні дисліпідемій. У великих рандомізованих дослідженнях продемонстрована їх висока ефективність у зниженні загального ХС та прогностично значимого ХС ЛПНЩ. Згідно з висновками цих досліджень після тривалого лікування статинами виявлено зниження кількості основних ускладнень ССЗ (інфарктів, інсультів, загальної та серцевої смертності) більш ніж на 25-40 %.

У наш час використовують такі препарати: ловастатин, правастатин, флювастатин, симвастатин, аторвастатин і найбільш активний щодо блокади ГМГ-КоА-редуктази - новий препарат, розувастатин.

**Механізм дії.** Статини частково оборотно блокують фермент ГМГ-КоА-редуктази, відповідального за внутрішньоклітинний синтез ХС. Зниження концентрації ХС в печінці приводить до відновлення/підвищення функції рецепторів гепатоцитів до ЛПНЩ, що забезпечує захоплення з крові циркулюючих ЛПНЩ і, менше, ЛПДНЩ і ТГ. На тлі терапії статинами спостерігається помірне підвищення ХС ЛПВЩ (на 5-15 %) і зниження рівня ТГ - на 10-40 %. Ефекти статинів дозозалежні. Так, наприклад, симвастатин у дозі 40 мг/добу знижує рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 41%, а у дозі 80 мг - на 47 %. Разом з тим, крива залежності ефекту симвастатину від дози (як і інших статинів) має вид експоненти: кожне подвоєння дози приводить до додаткового зниження рівня ХС ЛПНЩ у середньому на 6 % («правило шістки»).

Окрім гіполіпідемічної дії, статини володіють плейотропними ефектами (ліпідонезалежними), що проявляється поліпшенням функції ендотелію, зменшенням процесів судинного запалення (зниженням рівня С-реактивного протеїну), міграції і проліферації гладеньком'язових клітин судинної стінки, агрегації тромбоцитів, підвищенням фібринолітичної активності крові, стабілізацією атероматозної бляшки, що в результаті приводить до поліпшення перфузії міокарда, зменшення ішемії.

**Фармакокінетика.** Різні статини відрізняються за фармакологічними властивостями. Перші статини (ловастатин,

симвастатин та правастатин) були виділені із культури пеніцилінових грибів та грибів *Aspergillus terreus*, у той же час - флувастатин, аторвастатин та розувастатин - синтетичні препарати. Відрізняються статини і за іншими властивостями: так, ловастатин і симвастатин - ліпофільні сполуки, правастатин і флувастатин - більшою мірою гідрофільні. Ловастатин і симвастатин надходять в організм у неактивній формі (prodrugs/проліки) і перетворюються в активні метаболіти в печінці. Суттєва перевага природних статинів полягає в тому, що активні форми препарату діють тільки в печінці і не досягають периферичних тканин, що знижує ризик серйозних побічних ефектів, таких як міопатія. Період напіввиведення природних статинів із плазми крові становить 0,5-3 год, що також важливо для зниження ризику небажаних явищ. Період напіввиведення синтетичного препарату аторвастатину (у вигляді активного метаболіту) становить 14 год. Статини метаболізуються в системі цитохромів, у тому числі P<sub>450</sub>, у зв'язку з чим лікарські препарати, що впливають на активність печінкових цитохромів, можуть значно змінювати їх властивості (біодоступність, тривалість дії тощо). Найвираженіший гіполіпідемічний ефект характерний для розувастатину.

Саме з цими механізмами багато дослідників пов'язують вищу клінічну ефективність статинів порівняно з іншими групами ліпідознижувальних препаратів. Нещодавно встановлено, що статини в низьких дозах зумовлюють неоангіогенез дрібних судин міокарда, чим поліпшують його перфузію.

**Показання:** первинна і вторинна профілактика атеросклерозу, гострий інфаркт міокарда з 1 дня захворювання, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, пересадка серця, нирок, шлуночкові аритмії, хвороба Альцгеймера, тромбоз глибоких вен, менопауза, остеопороз і профілактика переломів, зниження насичення холестеринем жовчних каменів, розчинення холестериневих каменів.

**Дозування:** аторвастатин (ліпримар, аторіс, торвакард) – 10-80 мг, симвастатин (зокор, вазиліп) - 20-80 мг, флувастатин (лескол) - 20-80 мг, правастатин (ліпостат) – 20-40 мг, ловастатин (мевакор) - 20-80 мг,

розувастатин (крестор) - 5-40 мг.

Препарати призначають ввечері 1 раз на добу (процес синтезу ХС відбувається вночі). Синтетичні препарати призначають незалежно від періоду доби.

**Побічні дії** – див. розділ 1.10.

**Протипоказання:** гостре або хронічне захворювання печінки.

**Взаємодія.** Статини у поєднанні з фібратами, циклоспорином, еритроміцином, вітаміном РР, протигрибковими засобами підвищують ризик міопатії. Комбінація статинів з пропранололом посилює їх побічні дії. Поєднання статинів з непрямыми антикоагулянтами призводить до кровотеч.

**Похідні фіброєвої кислоти (фібрати).** До фібратів відносять клофібрат, гемфіброзил, безафібрат, ципрофібрат і фенофібрат. Із перелічених препаратів клофібрат не застосовується із-за розвитку холелітазу.

**Механізми дії.** Фібрати здійснюють триггерний вплив на нуклеарні  $\alpha$ -рецептори проліфераторів пероксисом (PPAR $\alpha$ ). Це підгрупа нуклеарних рецепторів, що контролюють різні клітинні функції, зокрема ліпідний метаболізм, окиснення жирних кислот, обмін глюкози, адипогенез і клітинну диференціацію. Активовані PPAR $\alpha$  регулюють генну експресію синтезу апоА-1, транспортного протеїну, беруть участь в апоА-1-залежному процесі видалення холестерину. Крім того, PPAR $\alpha$  впливають на атерогенез на рівні судинної стінки. Фібрати підвищують катаболізм ліпідних часток, збагачених ТГ за рахунок активації ензиму протеїнліпази, що, у свою чергу, каталізує гідроліз хіломікронів і ЛПДНЩ. У результаті лікування фібратами збільшується фібринолітична активність крові, зменшується вміст фібриногену й агрегація тромбоцитів.

**Фармакокінетика.** Фібрати добре абсорбуються в ШКТ, володіють

високою біодоступністю, що не залежить від прийому їжі. Виведення препаратів відбувається головним чином через нирки.

**Покази.** Фібрати, як правило, призначають у випадках дисліпідемії з підвищенням рівня ТГ і зниженням ЛПВЩ.

**Дозування:** гемфіброзил призначають по 600 мг 2 рази на добу, безафібрат - по 200 мг 2-3 рази на добу, фенофібрат - по 200 мг 1 раз на добу, ципрофібрат (ліпанор) - по 100 мг 1-2 рази на добу, фенофібрат (ліпантил) - 200 мг 1 раз на добу. Фібрати приймають зранку під час їжі (утворення ліпопротеїнів, які багаті ТГ відбувається в ранкові години).

**Побічні дії** – див. розділ 1.10.

**Протипоказання:** тяжке захворювання нирок та печінки.

**Взаємодія.** Ймовірний ризик розвитку міопатій підвищується у випадку комбінації фібратів з іншими ліподознижуючими препаратами, особливо статинами. Фібрати потенціюють дію варфарину.

**Нікотинова кислота** (ніацин) є вітаміном групи В, однак дози, що використовуються для корекції ліпідних порушень, набагато перевищують природну потребу організму власне у вітаміні. Нікотинова кислота виявляє позитивну дію практично при всіх порушеннях ліпідного обміну, за винятком дисліпідемій І типу за Фрідеріксоном (підвищення кількості хіломікронів).

**Механізм дії.** Пригнічує синтез ЛПДНЩ в печінці, що в свою чергу знижує утворення ЛПНЩ. Нікотинова кислота знижує рівень ТГ і менше загального ХС, підвищує рівень ЛПВЩ, активує систему фібринолізу.

**Фармакокінетика.** Нікотинова кислота добре всмоктується в ШКТ. У печінці вона перетворюється в фармакологічно активний метаболіт нікотинамід, а потім – в неактивний метилнікотинамід. Екскреція препарату відбувається в основному нирками.

**Дозування.** Дози нікотинової кислоти для забезпечення добової вітамінної потреби становлять 1-5 мг на день. Для впливу на ХС ЛПНЩ необхідна доза 2-6 г на день. Для попередження побічних ефектів лікування нікотиновою кислотою розпочинають з 50 мг (1 таблетка) під час прийому їжі, спочатку 1 раз на добу ввечері. Потім 50 мг 2 рази на добу, а в подальшому – 3 рази на добу. Препарат пролонгованої дії (ендурацин) практично не дає побічних ефектів. Ендурацин призначається по 1 таблетці 1 раз на добу після їжі, потім по 2 таблетки в день другий тиждень, з третього тижня – по 3 табл в день.

**Побічні дії** – див. розділ 1.10

**Протипоказання:** виразкова хвороба шлунка і дванадцятиперстної кишки в стадії загострення, захворювання печінки, цукровий діабет, метаболічний синдром, подагра, вагітність і лактація.

**Взаємодія.** Комбінація нікотинової кислоти з аспірином, що має протилежну, антипростагландинову дію, допомагає усунути або істотно зменшити вираженість побічних реакцій. Ризик розвитку міопатії зростає при призначенні препарату у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази і фібратами. Нікотинова кислота може потенціювати дію гіпотензивних препаратів.

**Омега-3-гліцериди.** Поліненасичені жирні кислоти класу омега-3 - ейкозапентаєнова і докозагексаєнова - незамінні (ессенціальні) жирні кислоти. Дефіцит надходження в організм людини омега-3 ПНЖК є однією із причин розвитку атеросклерозу й пов'язаних з ним захворювань.

**Фармакодинаміка.** Омега-3-гліцериди проявляють гіполіпідемічну дію (знижують рівень загального ХС, ТГ і ЛПДНЩ, дещо підвищують вміст ЛПВП). Крім того, омега-3-гліцериди володіють протизапальним, антитромботичним, мембраностабілізуючим, гіпотензивним ефектами, здатні регулювати тонус судин.

**Фармакокінетика.** Під час і після всмоктування жирних кислот

омега-3 є 3 головні шляхи їхнього метаболізму:

– жирні кислоти спочатку поступають в печінку, де вони включаються до складу різних категорій ліпопротеїдів і направляються до периферійних запасів ліпідів;

– фосфоліпіди клітинних мембран замінюються фосфоліпідами ліпопротеїдів, після чого жирні кислоти виступають як попередники різних ейкозаноїдів (біологічно активних речовин – тканинних гормонів): простациклінів, простагландинів, лейкотрієнів і тромбоксанів;

– більшість жирних кислот окислюється з метою забезпечення енергетичних потреб.

**Показаннями** до використання омега-3-гліцеридів є профілактика й комплексна терапія наступних патологічних станів: дисліпопротеїнемія, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчук, ювенільний ревматоїдний артрит), атопічний дерматит, бронхіальна астма, виразкова хвороба, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, гломерулонефрит, хронічна ниркова недостатність, синдром гіперактивності й гіперзбудливості.

Розроблені й присутні на ринку у великій кількості препарати риб'ячого жиру і біологічно активні добавки до їжі (полієн, ейконол, ейфітол, тиквейнол, посеїдонол). Однак всі вони містять омега-3 гліцериди в мінімальній дозі, недостатній для досягнення лікувального ефекту, а крім того, в їх склад входять інші жирні кислоти, шкідливі для організму. Препарати, що містять омега-3 ПНЖК: вітрум Кардіо Омега-3 випускається у вигляді капсул по 1000 мг.

Необхідно також пам'ятати, що через участь ПНЖК у процесах перекисного окислювання ліпідів їх бажано приймати одночасно з антиоксидантами (токоферол).

**Побічна дія.** При тривалій терапії препаратами можлива діарея і шлунково-кишкові кровотечі.



## 1.5. Клінічна фармакологія фібринолітиків, антикоагулянтів, антиагрегантів

**Клінічна фармакологія фібринолітиків** Фібринолітики здатні розчиняти фібриновий тромб. Ефективна тромболітична терапія в тому випадку, якщо вона розпочата не пізніше 6 годин від початку виникнення ангінального болю.

### Класифікація фібринолітиків:

Препарати I генерації: стрептокіназа, урокіназа, плазмін (фібринолізин), стафілокіназа;

Препарати II генерації: тканинний активатор плазміногену (ТАП) – актилізе (одноланцюговий рекомбінантний ТАП – альтеплаза, двохланцюговий рекомбінантний ТАП – дутеплаза, негліколізована форма рекомбінантного ТАП – ретеплаза, змінений шляхом генної інженерії ТАП людини - тенектеплаза, ланотеплаза;

III покоління – десмокіназа.

**Механізм дії.** Фібринолізин (плазмін) виділений із плазми людини і активований *in vitro* трипсином плазміноген. Препарат малоефективний, викликає алергічні реакції, підвищення температури тіла.

Стрептокіназа – фермент, який виділяється  $\beta$ -гемолітичним стрептококом групи C, є непрямим активатором плазміногену. Стрептокіназа утворює комплекс із плазміногеном, який активує перетворення ендogenous плазміногену в плазмін. Останній розщеплює фібрин тромбу і фібриноген, який циркулює в крові. Стрептокіназа володіє вираженими антигенними властивостями, тому повторні курси лікування небезпечні через високий ризик анафілактичних реакцій.

Стрептодеказа – імобілізована на водорозчинному декстрині стрептокінази, у зв'язку з чим стрептодеказа проявляє тривалий фібринолітичний вплив.

Урокіназа (аббокіназа) – це серинова протеаза, яка безпосередньо перетворює плазміноген в плазмін. Отримують з клітин нирок людини. Високомолекулярна сполука, не має антигенних властивостей, низька ймовірність реоклюзії судини. Менше викликає кровотечі.

Альтеплаза (одноланцюговий рекомбінантний ТАП) – фермент, синтезований ендотеліальними клітинами судин і здатний перетворювати плазміноген в плазмін в присутності фібрину. Антигенні властивості відсутні.

Дутеплаза - двохланцюговий рекомбінантний ТАП.

Ретеплаза - негліколізована форма рекомбінантного ТАП. Високоєфективний тромболітик, не має антигенних властивостей.

Тенектеплаза - змінений шляхом генної інженерії ТАП людини. Антигенні властивості відсутні.

Ланотеплаза є зміненим шляхом генної інженерії ТАП людини. Не володіє антигенними властивостями. Дає більший відсоток крововиливів у головний мозок.

Десмокіназа – активатор плазміногену зі слини кажанів-вампірів, білкова речовина, високоактивний тромболітик. Має виражені антигенні властивості, підвищений ризик крововиливів у мозок.

**Фармакокінетика.** Стрептокіназа має білкову структуру, тому володіє антигенними властивостями. Титр антитіл проти стрептокінази значно зростає після її введення і повертається до вихідних величин лише через 6 місяців.  $T_{1/2}$  препарату складає 30 хв. Виведення стрептокінази відбувається нирками.  $T_{1/2}$  альтеплази – 6 хв, ретеплази – 16 хв.

**Показання:** гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, гостра тромбоемболія легеневої аретрії, гострий тромбоз вен чи артерій.

Перед введенням фібринолітика в кров слід провести такі обстеження: вміст фібриногену, МНІ, АЧТЧ, кількість тромбоцитів, гематокрит.

**Дозування:** стрептокіназа (стрептаза, целіаза, кабікіназа) випускається у вигляді ліофілізованого порошку у флаконах, що містить 1500000 МО. Розчиняють в 200 мл ізотонічного розчину NaCl і вводять внутрішньовенно краплинно протягом 30-60 хв. Стрептодеказа – ліофілізований порошок у флаконах по 1000000-1500000 ФО розчиняють в 10 мл ізотонічного розчину NaCl і вводять внутрішньовенно струменево 300000 ФО. Через 1 год внутрішньовенно вводять 2700000 ФО, розведеного в 20 мл ізотонічного розчину протягом 10 хв. Урокиназа (аббоккіназа) – 2000000 ОД вводять внутрішньовенно протягом 10-15 хвилин. Альтеплаза – ліофілізований порошок для ін'єкцій у флаконах по 20 та 50 мг у комплекті з розчинником; 100 мг розчиняють в 100 мл апірогенної води. Протягом 1-2 хв вводять 15 мг болюсно, а потім у вигляді інфузії (50 мг протягом 30 хв, наступні 35 мг за 60 хв).

Для попередження ретромбозу після припинення фібринолітичної терапії вводять гепарин.

**Побічні дії** – див. розділ 1.10.

**Протипоказання:** кровотечі, артеріальна гіпертензія (АТ>200/120 мм рт ст), геморагічний діатез, геморагічний інсульт в анамнезі, перенесений протягом 6 місяців ішемічний інсульт, розшаровуюча аневризма аорти, травма або пухлини ЦНС, перенесена протягом 3 місяців травма або хірургічне втручання, перенесена протягом місяця шлунково-кишкова кровотеча.

**Клінічна фармакологія антикоагулянтів.** Антикоагулянти є прямої і непрямой дії. До антикоагулянтів прямої дії відносять гепарин (середня молекулярна маса від 1000 до 16 000 Д) і напівсинтетичні низькомолекулярні (з малою масою 4 000-6000 Д), гепарини і антитромбін III.

**Механізм дії** гепарину – сприяє інактивації тромбіну за рахунок активації антитромбіну III, який пригнічує VIIa, Xa, XIa, XIIa фактори зсідання крові, а також плазміну й калікреїну. Гальмує активність гіалуранідази, зменшуючи внаслідок цього проникливість судин. Гіполіпідемічний ефект гепарину проявляється підвищенням активності ліпопротеїнової ліпази. Пригнічує взаємодію T- і B-лімфоцитів (імунодепресивний ефект). Пригнічує агрегацію тромбоцитів. Дещо підвищує фібринолітичну активність крові. Гальмує проліферацію ГМК судинної стінки. Володіє протизапальним та діуретичним ефектами. Покращує колатеральний кровообіг.

Низькомолекулярні гепарини (дальтепарин натрій, еноксапарин натрій, надропарин кальцій) в порівнянні зі стандартними гепаринами більше пригнічує Xa фактор зсідання крові і менше – тромбін, слабше впливає на проникливість судин. Антиагрегантний ефект препаратів незначний, за виключенням еноксапарину натрію, у якого антиагрегантна активність виражена більш, ніж антикоагулянтна.

Антитромбін III пригнічує активність тромбіну й інших факторів згортання крові – IXa, Xa, XIa, XIIa.

**Фармакокінетика.** Гепарин практично не всмоктується в ШКТ, добре всмоктується при внутрішньом'язовому і підшкірному введенні. Не проникає через плацентарний бар'єр. Зв'язується з ЛП, менше – з білками крові. Метаболізм гепарину відбувається в печінці, нирках і сполучній тканині. В незміненому вигляді елімінується нирками при внутрішньовенному введенні.

**Показання:** тромбози і емболії магістральних вен і артерій судин головного мозку і очей, гострий інфаркт міокарда для попередження чи обмеження тромбоутворення, ДВЗ-синдром, у післяопераційний період,

профілактика і лікування тромбозу глибоких вен, тромбоемболічних захворювань у вагітних.

**Дозування.** Гепарин натрій (гепарин) – розчин для ін'єкцій в ампулах по 0,25 мл і 5 мл (5 000 МО в 1 мл). При тромбозах периферичних судин гепарин вводять внутрішньовенно по 20 000-30 000 МО, потім 60 000-80 000 МО/добу. При ІМ спочатку вводять внутрішньовенно 15 000-20 000 МО, наступні 5-6 ін'єкцій підшкірно по 5 000-10 000 МО через кожні 4 год. Для попередження тромбозу гепарин вводять параумбілікально (під шкіру живота навколо пупка) по 5 000 МО 2р/добу. Гепарин натрій входить у склад гепаринової мазі, мазі і гелю «Тромбофот».

Дельтапарин натрій (фрагмін) розчин для ін'єкцій в ампулах по 1 мл (10 000 МО в 1 мл) і в шприцах-тюбиках по 0,2 мл (2500 МО і 5000 МО в 1 шприці). Вводять внутрішньовенно (струминно або краплинно) або підшкірно.

Надропарин кальцій (фраксипарин) – розчин для ін'єкцій в градуйованих шприцах по 0,3 мл (2850 МО), 0,6 мл (5700 МО) і 1 мл (9500 МО). Вводять підшкірно по 5 000-15 000 МО 1 раз на добу.

Енонсіпарин натрій (клексан) – розчин для ін'єкцій в шприцах по 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 і 1 мл (100 мг в 1 мл) вводять підшкірно.

Парнапарин натрій (флуксум) – розчин для ін'єкцій в шприцах по 0,3 мл (3200 МО); 0,4 мл (4250 МО), 0,6 мл (6400 МО); 1,2 мл (12800 МО). Вводять в дозі 3200-6400 МО 1 раз на добу .

Ревіпарин натрій (кліварин) – розчин для ін'єкцій в шприцах по 0,25 мл (1750 анти-Ха МО в шприці). Вводять підшкірно по 1750 МО/добу.

Антитромбін III (кібернін) – ліофілізована суха речовина для ін'єкцій в флаконах (500 МО і 1000 МО) в комплексі з розчинником (1 мл готового розчину містить 50 МО діючої речовини). Вводиться парентерально, дозу визначають індивідуально в залежності від недостатності антитромбіну III.

**Побічна дія** - див. розділ 1.10.

**Протипоказання:** пухлини ШКТ, сечостатевої системи, кровотечі з варикозно поширених вен прямої кишки, важка артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, коагулопатії, тромбоцитопатії, важка ниркова і печінкова недостатність, травми ЦНС, підгострий бактеріальний ендокардит, внутрішньочерепні кровотечі, геморагічна ретинопатія, церебральний атеросклероз у людей похилого віку.

Контроль безпечності при гепаринотерапії оцінюють за часом зсідання крові (у перший тиждень лікування не рідше 1 раз в 2 дні, згортання 1 раз в 3 дні). Враховуючи, що гематурія є одним з ранніх ознак передозування антикоагулянтами, необхідно періодично контролювати загальний аналіз сечі.

**Взаємодія.** Гепарин несумісний з деякими антибіотиками (аміноглікозиди, цефалоспорини), антигістамінними, інсуліном, вітаміном С, папаверином, гідрокортизоном.

Тетрациклін, антибіотики поліпептидної структури, пероральні контрацептиви зменшують ефективність гепарину. Ризик кровотеч підвищується при поєднанні гепарину з глюкокортикостероїдами, антиагрегантами, карбеніциліном, НПЗС.

Антидотом до гепарину є протамін-сульфат. Для нейтралізації введеного гепарину в дозі 10 000 Д необхідно ввести 4-5 мл 1% розчину протаміну сульфат внутрішньовенно (50 мг) протягом 10 хв.

**Антикоагулянти непрямої дії** – це похідні індандіолу (феніндіон) і кумарину (варфарин, неодикумарин, аценокумарол).

**Механізм дії** пов'язаний з гальмуванням синтезу в печінці факторів зсідання крові: II, VII, IX, X. Утворення цих факторів залежить від вітаміну К, який перетворюється в активну форму в мікросомах печінки під впливом епоксидредуктази. Антикоагулянти непрямої дії блокують

даний фермент і внаслідок цього попереджують синтез факторів зсідання крові. Антикоагулянти непрямої дії також активують синтез антитромбіну III. Окрім антикоагулянтного ефекту, непрямі антикоагулянти усувають спазм гладкої мускулатури кишечника, бронхів, жовчних шляхів, розслабляють гладкі м'язи судин, знижують вміст уратів в крові, концентрацію вільних жирних кислот, холестерину.

**Фармакокінетика.** Антикоагулянти непрямої дії добре абсорбуються в ШКТ, зв'язуються з білками крові на 90 %. Метаболізм їх відбувається в печінці. Екскретуються в основному з жовчю.

Показання: профілактика і лікування тромбофлебітів, венозних і артеріальних тромбозів і емболій, інфаркт міокарда, попередження тромбоутворення у післяопераційному періоді.

При лікуванні антикоагулянтами непрямої дії досягають збільшення протромбінового індексу в 1,5-2,5 разу відносно норми, а протромбінового індексу до 30-50 %, МНС до 2-3. Антикоагулянти призначають усередину після їжі протягом 3-6 тижнів до кількох місяців. Поступово знижують дозу протягом 10-14 днів. Після закінчення лікування доцільно приймати антиагреганти не менше 7-10 днів.

**Дозування.** Аценокумарол (синкумар, тромбостоп) – таблетки по 2 і 4 мг. Застосовують усередину в I день в дозі 8-16 мг, а потім – в підтримуючих дозах, які встановлюються у відповідності до протромбінового індексу (1-6 мг на добу).

Фенілін (феніндіон) – порошок, таблетки по 0,03 г. Призначають усередину в наступних дозах: в I день 0,12-0,18 г (в 3-4 прийоми), в II день - 0,09-0,15 г, потім - 0,03-0,06 г (в залежності від протромбінового індексу).

Фепромарон – таблетки по 0,01 г. Призначають усередину, спочатку з розрахунку 0,5 мг/кг/добу, або зазвичай 0,03-0,05г/добу, потім по 0,01-

0,005 г щодня або через день (в залежності від протромбінового індексу).

Етилбіскумацетам (неодикумарин, пелентан) – таблетки по 50; 100 і 300 мг. Призначають усередину, в I день - по 300мг 2 рази або по 200мг 3 рази (600мг/добу), на II день – по 150 мг 3 рази, потім - по 100-200мг/д.

**Побічні дії-** див.розділ 1.10.

**Протипоказання.** Антикоагулянти непрямої дії протипоказані в тих випадках, що й гепарини. Окрім того, їх не призначають при вагітності, лактації, порушенні відтоку жовчі при рівні протромбінового індексу 35% і менше. Антидотом до антикоагулянтів непрямої дії є вітамін К<sub>1</sub>, вводять внутрішньовенно в дозі 20 мг.

**Взаємодія.** Антикоагулянти непрямої дії підсилюють ефект препаратів сульфанілсечовини, ульцерогенний ефект глюкокортикостероїдів. Дію антикоагулянтів непрямої дії підсилюють аміодарон, ципрофлоксацин, флуконазол, еритроміцил, метронідазол, циметидин, ацетилсаліцилова кислота, фенілбутазон. Ефект непрямих антикоагулянтів знижують барбітурати, карбамазепін, рифампіцин, вітамін К.

**Антиагреганти** представлені наступними групами:

1. Інгібітори циклооксигенази (ацетилсаліцилова кислота);
2. Похідні тієнопіридину (клопідогрель);
3. Блокатори глікопротеїнових рецепторів Пв/Ша (абциксимаб, тірофібан, ептіфібатид).

**Інгібітори циклооксигенази.**

**Механізм дії** ацетилсаліцилової кислоти полягає в селективній і незворотній здатності модифікувати фермент циклооксигеназу. У результаті в циркулюючих у крові тромбоцитах пригнічується синтез тромбоксану А<sub>2</sub>, який володіє проагрегантним і судиннозвужуючим ефектом. Утворення тромбоксану А<sub>2</sub> пригнічується на весь період



життя тромбоцитів (7-10 діб). Окрім того, ацетилсаліцилова кислота зменшує утворення простагландинів E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>. Останній пригнічує агрегацію тромбоцитів, секрецію соляної кислоти в шлунку і проявляє судинорозширюючий ефект.

**Фармакокінетика.** Ацетилсаліцилова кислота швидко і повністю всмоктується в ШКТ (більше в тонкому кишечнику). Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 30-40 хв.

**Дозування.** Доза ацетилсаліцилової кислоти для профілактики і лікування тромботичних ускладнень складає 75-325 мг/добу. Для тривалої терапії рекомендована доза 75-160 мг 1 раз на добу. Ризик побічних ефектів зростає в міру збільшення дози. З метою профілактики шлунково-кишкових розладів рекомендовано препарат приймати одночасно з їжею. Одна із лікарських форм ацетилсаліцилової кислоти, яка мало впливає на ШКТ є препарат кардіомагніл, який містить ацетилсаліцилову кислоту (75 і 150 мг) та антацид – гідроокис магнію, що діє на всьому протязі ШКТ.

**Показання:** інфаркт міокарда, нестабільна і стабільна стенокардія, шунтування коронарних артерій, черезшкірна реваскуляризація міокарда, ішемічний інсульт, транзиторні порушення мозкового кровообігу, периферичний атеросклероз, фібриляція передсердь, ревматичний мітральний стеноз.

**Побічні дії-** див. розділ 1.10.

**Протипоказання:** ерозивно-виразкові ураження ШКТ у стадії загострення, геморагічний діатез, кровотечі, алергія на саліцилати, тяжка печінкова недостатність, діти у віці до 16 років, вагітні і лактуючі.

**Взаємодія:** при одночасному призначенні із НПЗС (ібупрофен) пригнічується антиагрегантний ефект. При поєднанні НПЗС і глюкокортикостероїдів з ацетилсаліциловою кислотою збільшується ризик ульцерогенного впливу.

## **Похідні тієнопіридину.**

**Механізм дії** клопідогрелю полягає в незворотному блокуванні рецепторів до АДФ на мембрані тромбоцитів, що веде до пригнічення агрегації тромбоцитів.

**Фармакокінетика.** Препарат добре всмоктується в ШКТ. У крові зв'язується з білками плазми. Частково біотрансформується в печінці. Має подвійний шлях виведення. Кратність призначення складає 1 раз на добу.

**Дозування.** Для швидкої дії перша доза клопідогрелю повинна складати 300-600 мг всередину. Для тривалої терапії рекомендовані дози для клопідогрелю 75 мг 1 раз на добу всередину.

**Показання** такі, як і для ацетилсаліцилової кислоти. Окрім того, клопідогрель комбінують з ацетилсаліциловою кислотою при нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда без підйому сегменту ST на ЕКГ протягом 12 міс, а також з метою профілактики тромботичних ускладнень під час і після стентування коронарних артерій.

**Побічні дії** – див. розділ 1.10.

**Протипоказання:** гіперчутливість, геморагічний діатез, кровотечі, тяжка печінкова недостатність, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура в анамнезі.

**Взаємодія.** Збільшується ризик кровотеч при поєднаному застосуванні з іншими антитромботичними засобами. При комбінованому застосуванні з циметидином збільшується рівень тиклопідину. При поєднанні з тиклопідином зменшується рівень циклоспорину, дигоксину, збільшується рівень теофіліну.

## **Блокатори глікопротеїнових рецепторів Пв/Ша.**

**Механізм дії** полягає в блокуванні ділянки взаємодії активованих глікопротеїнів Пв/Ша на поверхні тромбоцитів з фібриногеном, фактором фон Віллебранда й іншими адгезивними молекулами.

**Фармакокінетика.** Абциксимаб після довенного введення швидко зв'язується з глікопротеїнами Пв/Ша на поверхні тромбоцитів.  $T_{1/2}$  складає 30 хв. Тирофебан – дозозалежний зворотній інгібітор глікопротеїнів Пв/Ша рецепторів,  $T_{1/2}$  складає 2,2 год. В основному екскретується нирками. Після припинення введення ЛП протягом 4-8 годин агрегація тромбоцитів відновлюється на 90%. Ептифибатит – зворотний інгібітор глікопротеїнів Пв/Ша рецепторів.  $T_{1/2}$  - 2,5 години. 50% ЛП виводиться нирками. Після припинення введення препарату агрегація тромбоцитів протягом 4 годин відновлюються на 70%.

**Дозування:** вводять довенно в поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою, довенним введенням гепарину.

**Показання:** черезшкірні втручання на коронарних артеріях (ангіопластика, стентування), раннє лікування нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда без підйому сегменту ST на ЕКГ у хворих з групи високого ризику.

**Побічні дії** – див. розділ 1.10.

**Протипоказання:** гіперчутливість, кровотечі, гостре порушення мозкового кровообігу, гемораргічний діатез, тромбоцитопенія, неконтрольована артеріальна гіпертензія, тяжка ниркова недостатність.

**Взаємодія.** Ризик кровотеч зростає в поєднанні з іншими антитромботичними ЛП.

## **1.6. Клінічна фармакологія лікарських препаратів, які поліпшують мозковий кровообіг**

До засобів, які збільшують мозковий кровообіг і менше впливають

на системну гемодинаміку відносять:

1. Блокатори кальцієвих каналів (німодипін, цинаризин);
2. Похідні алкалоїдів барвінку (вінпоцетин);
3. Похідні ГАМК (нікотиноїл-гама-аміномасляна кислота);
4. Деякі похідні алкалоїдів маткових ріжок (ніцерголін);
5. Похідні нікотинової кислоти (ксантинолу нікотинат);
6. Похідні ксантину (пентоксифілін).
7. Ноотропні засоби (аміналон, пірацетам, пікамілон);
8. Білкові гідролізати (церебролізін, актовегін, солкосерил).

## Цинаризин

**Механізм дії.** Цинаризин блокує поступлення іонів  $Ca^{2+}$  в ГМК судин мозку, що веде до зменшення тонуусу судин (переважно артеріол). Окрім того, цинаризин проявляє помірну антигістамінну дію, понижує збудливість вестибулярного апарату, зменшує агрегацію тромбоцитів.

**Фармакокінетика.** Цинаризин добре абсорбується в кишках, виводиться нирками у вигляді метаболітів.

**Показання:** порушення мозкового кровообігу, пов'язані з атеросклерозом судин мозку, гіпертензивною хворобою, травмами мозку, мігренню, хворобою Меньєра, морською й повітряною хворобами, порушення периферичного кровообігу.

**Дозування.** Цинаризин призначають усередину курсами від кількох тижнів до кількох місяців. Хворі переносять препарат добре.

**Побічна дія** – див. розділ 1.10.

Ксантинолу нікотинат (компламін) належить до похідних теофіліну і кислоти нікотинової. Поряд з антиоксидантним ефектом препарат зменшує тонус судин мозку й агрегацію тромбоцитів. Цей ефект пов'язують з пригніченням фосфодіестерази і накопиченням у тканинах цАМФ.

**Дозування.** Призначають усередину, внутрішньом'язово, внутрішньовенно. Парентерально вводять при гострих порушеннях мозкового кровообігу ішемічного типу. Внутрішньовенно вводять дуже

повільно або краплинно, попередньо розчинивши у 5 % розчині глюкози. Хворий при цьому повинен лежати.

**Побічна дія** – див. розділ 1.10.

**Протипоказання:** інфаркт міокарда в гострій стадії, тяжка серцева недостатність, 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 й спастичного походження, судинна патологія очного дна, зокрема діабетична ангіопатія.

**Дозування.** 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** – див. розділ 1.10.

**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 тонуусу 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.

**Показання:** неврологічні й психічні порушення, зумовлені недостатністю мозкового кровообігу на фоні атеросклерозу судин, після перенесеного інсульту, гіпертензивна енцефалопатія, атеросклеротичне ушкодження судин очей і т. д.

**Побічна дія** – див. розділ 1.10.

До похідних *алкалоїдів маткових ріжок* належить ніцерголін (серміон), дигідроерготоксин (редергін). Ніцерголін має  $\alpha$ -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 нейропептидів, зменшення агрегації тромбоцитів. Дигідроерготоксин за фармакодинамікою близький до ніцерголіну.

До ангіпротекторів, що діють переважно на ендотелій судин, належать пармідин, етамзилат, добезилат та ін. Вони мають антиагрегантну властивість.

Для боротьби з гіпоксією і післяішемічними порушеннями мозку широко використовують також *ноотропні засоби*, що є похідними гама-аміномасляної кислоти — ГАМК (аміналон, пірацетам, фенібут, пікамилон та ін.). ГАМК виконує функцію гальмівного медіатора. Крім впливу на метаболічні й 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 і розширення резервних капілярів. Внаслідок цього підвищується стійкість нервових клітин в умовах ішемії та гіпоксії, прискорюється відновлення порушених функцій мозку.

**Пікамілон** (N-нікотиноїл-ГАМК натрієва сіль) є похідною ГАМК і кислоти нікотинової.

**Фармакодинаміка.** Поєднує в собі властивості транквілізатора без седативного ефекту і міорелаксанта з виразним вибірковим впливом на судини мозку. Чинить ноотропний вплив зі стимулюючим ефектом на функції головного мозку. Механізм дії пікамілону зумовлений взаємодією з ГАМК-рецепторами. Препарат знижує неврогенний спазм судин і відновлює мозкову гемодинаміку, сприятливо впливає на метаболізм мозку, відновлює фізичну й розумову працездатність у післяішемічному періоді, при перевтомленнях, після психоемоційного стресу.

**Фармакокінетика.** Пікамілон швидко абсорбується з кишок. При введенні всередину біодоступність його становить понад 50 %, внутрішньом'язово — близько 90 %. Пікамілон легко проникає крізь ГЕБ і накопичується в мозковій тканині та скелетних м'язах більше, ніж ГАМК. Препарат стійкий до впливу протеаз печінки, кишок і мозку. Біотрансформація відбувається за допомогою мікрофлори кишок. Метаболіти виводяться переважно через нирки.

**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 непереносимість, захворювання нирок.

**Білкові гідролізати** — церебролізин, актовегін, солкосерил проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і безпосередньо надходять до нервових клітин, стимулюють реваскуляризацію ішемізованих тканин. Певне значення має також їх властивість підвищувати ефективність енергетичного метаболізму мозку, поліпшувати внутрішньоклітинний транспорт глюкози і синтез білка. Захист нейронів від ушкодження під впливом гідролізатів пов'язаний з

мембраностабілізуючою дією, антиоксидантним ефектом, а також із захистом нейронів від ушкоджувальної нейротоксичної дії амінокислот (глутамату, аспартату).

## **Клінічна фармакологія ангіопротекторів і антиоксидантів**

**Ангіопротектори** – це засоби, які нормалізують метаболічні процеси в стінці кровоносних судин, зменшують проникливість судинної стінки і покращують мікроциркуляцію.

До ангіопротекторів відносяться: пірідинолкарбамат, етамзилат, детралекс, трибенозид, ескузан, аскорбінова кислота, вітамін Р.

**Механізми дії.** Пірідинолкарбамат є антагоністом брадикініну, володіє протизапальним ефектом, зменшує проникливість судинної стінки, має помірну гіполіпідемічну активність, знижує агрегацію тромбоцитів. Етамзилат збільшує утворення в стінках капілярів мукополісахаридів великої молекулярної маси, що зменшує їх проникливість, покращує мікроциркуляцію. Окрім того, етамзилат проявляє кровозупинну дію. Детралекс містить гесперидин і діосмін - флавоноїдні сполуки, які підвищують венозний тонус, покращують мікроциркуляцію, лімфатичний відтік. Трибенозид – антагоніст до брадикініну й біогенних амінів. Ескузан - водно-спиртовий екстракт з плодів кінського каштану, проявляє венотонізуючий, антитромботичний ефекти. Ангіопротекторну дію мають також препарати вітаміну Р — троксевазин, ендотелон, рутин, кверцетин (див. «Вітамінні препарати»), амінокислоти.

**Дозування** висвітлено в табл. 17

*ТАБЛИЦЯ 17*

### **Дозування ангіопротекторів**

<b>ЛП</b>	<b>Форма випуску, спосіб введення</b>
Пірідинолкарбонат (аргінін,	250 мг – 1 табл. 4 рази/добу,



пармідин, продектин)	
Етамзилат (дицинон)	250 мг - по 2-3 табл. за 3 години до операції. При кровотечі вводять довенно 12,5% 2 мл (2-4 мл)
Кальцію добезилат (доксилек, доксиум рамівен))	250 мг 1 табл. під час їжі або після їжі по 1 табл 4 рази/добу
Детралекс (діосмін 450 мг і гесперидин 50 мг)	1 табл 2 рази/добу під час їжі
Трибенозид (глівенол)	200 мг 1 капс або табл 2-3 рази/добу під час їжі або після їжі

**Показання:** капіляротоксикоз, діабетична ангіопатія, атеросклероз судин мозку, коронарних судин, трофічні виразки нижніх кінцівок, діабетична ретинопатія, променеві ураження шкіри, нейродерміт, кровотечі, геморагічний діатез, хронічна венозна недостатність, геморой.

**Побічні дії** - див. розділ 1.10.

**Антиоксиданти** – це речовини, які гальмують процеси вільнорадикального окислення в організмі.

**Механізми дії.** Засоби цієї групи поділяють на антиоксиданти прямої і непрямой дії. Антиоксиданти прямої дії (токоферолу ацетат, поліфеноли, кислота аскорбінова, церулоплазмін, супероксиддисмутаза) – це речовини, які пригнічують утворення вільних радикалів у молекулі або поновлюють ендogenous антиоксидантну систему. Антиоксиданти непрямой дії (кислота глютамінова, 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 й гідропероксиди.

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 фосфоліпідів 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 тромбоксану  $A_2$  і пригнічують тромбогенну ланку атерогенезу. Антиоксиданти запобігають розвитку основних чинників атеросклерозу: деструктивним змінам в еластичних волокнах судин, а також процесам інфільтрації ліпідів, фіброзу й кальцинозу. Протиатеросклеротичний ефект антиоксидантів непрямої дії зумовлений також тим, що вони виступають як ліпотропні чинники, беруть участь у біосинтезі фосфоліпідів 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.

### **Клінічна фармакологія метаболічних лікарських препаратів**

Особливий інтерес становлять лікарські засоби метаболічної дії, які цілеспрямовано впливають на обмінні процеси при гіпоксії. Це препарати різних хімічних класів, їх дія опосередковується різними механізмами: поліпшенням кисень-транспортної функції крові, підтримкою енергетичного балансу клітин, корекцією функції дихального ланцюга і метаболічних порушень клітин, тканин та органів (табл. 18). Подібними властивостями володіють аденозин фосфат, актовегін, кокарбоксилаза, оротова кислота, янтарна кислота, триметазидин, глюко-інсуліново-калієва суміш (ГІК), мілдронат, тіотриазолін, кварцетин, L-карнітин, біогенні стимулятори (елеутерокок, екстракт алое, женьшень, апілак).

*ТАБЛИЦЯ 18*

## Механізм дії метаболічних препаратів

ЛП	Механізм дії
Аденозин фосфат	впливає на метаболізм в міокарді
Актовегін	забезпечує транспорт і утилізацію глюкози й кисню в клітини, стимулює енергетичні процеси в умовах гіпоксії
Янтарна кислота	сприяє покращенню енергетичного забезпечення клітин, проявляє антиоксидантну й антигіпоксичну дію
Оротова кислота	стимулює синтез нуклеїнових кислот, альбуміну
ГК	безпосередньо збільшує надходження глюкози до міокарда
Триметазидин	зменшує бета-окислення жирних кислот
Тіотриазолін	стимулює гліколіз за рахунок нормалізації активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, активації реакції переходу лактату в піруват, пригнічення утворення активних форм кисню
Кварцетин	знижує активність ліпооксигеназ і протеїнкінази С
Мілдронат	Зменшує надходження жирних кислот у мітохондрії за рахунок зменшення синтезу карнітину
Нікотинова кислота	зменшує ліполіз в адипоцитах і утворення ЛПНЩ в печінці
Цитохром С	ферментний препарат, є каталізатором

ЛШ	Механізм дії
	клітинного дихання. Залізо, що міститься в цитохромі С, оборотно переходить з окисленої форми у відновлену, у зв'язку з чим застосування препарату прискорює хід окислювальних процесів.
Оксиметилетилпіридину сукцинат (мексідол)	активно реагує з перекисними радикалами білків і ліпідів; надає модулюючий вплив деяким мембранним ферментам (фосфодіестеразі, аденілатциклазі), іонним каналам; має гіполіпідемічну дію, знижує рівень перекисної модифікації ліпопротеїдів; блокує синтез деяких простагландинів, тромбоксану і лейкотрієнів; оптимізує енергосинтезуючі функції мітохондрій в умовах гіпоксії, покращує реологічні властивості крові, пригнічує агрегацію тромбоцитів

## 1.7. Комбіновані лікарські препарати для лікування артеріальної гіпертензії

Дуже важливими для раціонального лікування є фіксовані комбіновані препарати, для створення яких застосовують удосконалені лікарські форми. До переваг низькодозових комбінованих антигіпертензивних препаратів можна віднести наступні: простота і зручність прийому для пацієнта; полегшення титрування доз; простота

прописування препарату; підвищення прихильності пацієнтів; зменшення частоти небажаних явищ за рахунок зниження доз компонентів; зменшення ризику використання нераціональних комбінацій; упевненість в оптимальному і безпечному дозовому режимі; зниження ціни.

Недоліками є фіксовані дози компонентів, труднощі в ідентифікації причини небажаних явищ, відсутність упевненості в необхідності всіх вживаних компонентів. Додатковими вимогами до комбінованих препаратів є відсутність непередбачуваних фармакокінетичних взаємодій і оптимальне співвідношення залишкового і максимального ефектів.

Раціональний підбір компонентів створює передумови для призначення один раз в добу препаратів, які при монотерапії доводиться застосовувати два або навіть три рази в добу (деякі бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ й антагоністи кальцію).

Комбінація двох діуретиків - тіазидного і калійзберігаючого, наприклад, амілорид+гідрохлоротіазид, спіронолактон+гідрохлоротіазид, триамтерен+ гідрохлоротіазид (тріампур) дозволяє попередити втрату калію й магнію, проте в даний час практично не застосовується, враховуючи наявність інгібіторів АПФ, які дозволяють не лише ефективно попередити гіпокаліємію і гіпомагніємію, але і краще переносяться.

Можлива комбінація тіазидного діуретика й бета-адреноблокатора: тенорік (атенолол 50 або 100мг+хлорталідон 12,5 або 25мг), лопресор (метопролол 50 або 100мг+гідрохлоротіазид 25 або 50мг) й індерід (пропранолол 40 або 80мг+гідрохлоротіазид 25мг). Бета-адреноблокатор модулює наступні можливі наслідки вживання діуретика: тахікардію, гіпокаліємію й активацію ренін-ангіотензинової системи. Діуретик здатний усунути затримку натрію, обумовлену бета-адреноблокатором. Подібна комбінація забезпечує контроль АТ у 75% випадків. Проте необхідне уточнення наслідків тривалого вживання цієї комбінації із-за можливої несприятливої дії компонентів на ліпідний, вуглеводний, пуриновий обмін, а також сексуальну активність.

Комбінація діуретика й інгібітора АПФ або блокатора АТ-рецепторів є високо ефективною. Вона забезпечує вплив на два основні

патолофізіологічні механізми АГ: затримку натрію й води і активацію ренін-ангіотензинової системи. Частота контролю АТ підвищується до 80%. Блокатори ренін-ангіотензинової системи усувають гіпокаліємію, гіпомагніємію, дисліпідемію, порушення вуглеводного обміну, які можуть розвинутися при монотерапії діуретиками. Вживання блокатора АТ<sub>1</sub>-рецепторів лозартану сприяє зниженню рівня сечової кислоти. Подібні комбінації вельми перспективні у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка й діабетичною нефропатією. Найбільш відомими комбінованими препаратами такого складу є капозид (каптоприл 25 або 50мг+ гідрохлоротіазид 15 або 25мг), ко-ренітек (еналаприл 10мг+гідрохлоротіазид 12,5мг), гізаар (лозартан 50мг+гідрохлоротіазид 12,5мг). Ефективною комбінацією є ноліпрел (периндоприл 2мг з метаболічно нейтральним діуретиком індапамідом 0,625мг).

Комбінація інгібітора АПФ з антагоністом кальцію є дуже сприятливою. Інгібітори АПФ нейтралізують можливу активацію симпато-адреналової системи під дією антагоністів кальцію. Володіючи венодилатуючими властивостями, інгібітори АПФ зменшують частоту периферичних набряків, що розвиваються унаслідок артеріюлярної дилатації під впливом антагоністів кальцію. З іншого боку, натрійуретична дія антагоністів кальцію створює негативний баланс натрію і підсилює гіпотензивну дію інгібіторів АПФ. На даний час існує декілька фіксованих комбінацій препаратів цих класів: лотрель (амлодіпін 2,5 або 5мг+беназеприл 10 або 20мг), тарка (верапаміл ER + трандолаприл в наступних дозах в мг - 180/2, 240/1, 240/2, 240/4), лексель (фелодипін 5мг +еналаприл 5мг).

Поєднання антагоніста кальцію (дигідропиридинового) й бета-адреноблокатора раціональне з позиції гемодинамічної й метаболічної взаємодії. Воно має теоретичну обґрунтованість і практичну цінність. Комбінація високо вазоселективного дигідропиридинового антагоніста кальцію фелодипіну й кардіоселективного β-адреноблокатора метопрололу в дозах 5 і 50мг (логімакс) має виражену кардіопротективну дію при лікуванні і профілактиці інфаркту міокарда й відсутній вплив на вуглеводний і ліпідний обмін.

*ТАБЛИЦЯ 19*

<i>Тип комбінації</i>	<b>Комбінація препаратів у фіксованій дозі, мг</b>
Інгібітори АПФ і БКК	Амлодипін-беназеприл гідрохлорид (2.5/10, 5/10, 5/20, 10/20)  Еналаприл-фелодипін (5/5)  Трандолаприл-верапаміл (2/180, 1/240, 2/240, 4/240)
Інгібітори АПФ і діуретики	Беназеприл-гідрохлоротіазид (5/6. 25, 10/12. 5, 20/12. 5, 20/25)  Каптоприл-гідрохлоротіазид (25/15, 25/25, 50/15, 50/25)  Еналаприл-гідрохлоротіазид (5/12. 5, 10/25)  Фозиноприл-гідрохлоротіазид (10/12. 5, 20/12. 5)  Лізиноприл-гідрохлоротіазид (10/12. 5, 20/12. 5, 20/25)  Моексиприл-гідрохлоротіазид (7.5/12.5, 15/25)  Квінаприл-гідрохлоротіазид (10/12. 5, 20/12. 5, 20/25)
БРА і діуретики	Кандесартан-гідрохлоротіазид (16/12. 5, 32/12. 5)  Епросартан-гідрохлоротіазид (600/12.5, 600/25)  Ірбесартан-гідрохлоротіазид (150/12.5, 300/12.5)  Лосартан-гідрохлоротіазид (50/12. 5, 100/25)  Олмесартан медоксоміл-гідрохлоротіазид (20/12. 5, 40/12. 5, 40/25)  Телмісартан-гідрохлоротіазид (40/12. 5, 80/12. 5)

<i>Тип комбінації</i>	<b>Комбінація препаратів у фіксованій дозі, мг</b>
	Валсартан-гідрохлоротіазид (80/12.5, 160/12.5, 160/25)
ББ і діуретики	Атенолол-хлорталідон (50/25, 100/25) Бісопролол-гідрохлоротіазид (2.5/6.25, 5/6.25, 10/6.25) Метопролол-гідрохлоротіазид (50/25, 100/25) Надолол-бендрофлуметіазид (40/5, 80/5) Пропранолол LA-гідрохлоротіазид (40/25, 80/25) Тимолол-гідрохлоротіазид (10/25)
Препарат центральної дії і діуретик	Метилдопа-гідрохлоротіазид (250/15, 250/25, 500/30, 500/50) Резерпін-хлорталідон (0.125/25, 0.25/50) Резерпін-хлоротіазид (0.125/25, 0.25/50) Резерпін-гідрохлоротіазид (0.125/25, 0.125/50)
Діуретик і діуретик	Амілорид-гідрохлоротіазид (5/50) Спіронолактон-гідрохлоротіазид (25/25, 50/50) Тріамтерен-гідрохлоротіазид (37.5/25, 75/50)

### **1.8. Клінічна фармакологія серцевих глікозидів і антиаритмічних засобів**



**Серцеві глікозиди** – складні безазотисті сполуки рослинної природи, які володіють вибірковою дією на серце. У всіх серцевих глікозидів однакова хімічна будова. Молекула складається з двох частин: глікона і аглікона. Носієм біологічної активності глікозидів є аглікон. Від глікону залежить розчинність серцевих глікозидів, їх проникливість через клітинну мембрану, зв'язування з білками плазми і тканин, а також ступінь активності і токсичності. Полярність молекули залежить від кількості кетонних і спиртових груп в її структурі. Полярні глікозиди (строфантин, корглікон) містять по 4-5 таких груп, відносно полярні (дигоксин, целанід) – по 2-3 групи, неполярні (дигітоксин) – не більше одної групи. Чим більше полярна молекула, тим більша її розчинність у воді і менше – в ліпідах.

**Механізм дії.** Серцеві глікозиди пригнічують мембранну  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-азу (натрієвий насос) кардіоміоцитів. Унаслідок відбувається поступлення іонів кальцію із зовнішньоклітинного середовища і вивільнення іонізованого кальцію із внутрішньоклітинних депо (саркоплазматичний ретикулум, мітохондрії). Іони кальцію сприяють взаємодії актину і міозину, активують АТФ-азу міозину, яка розщеплює АТФ. Утворюється енергія, необхідна для скорочення міокарда. Серцеві глікозиди, підсилюючи скоротливість ослабленого міокарда, ведуть до збільшення ударного і хвилинного об'єму. Зниження кінцевого систолічного й кінцевого діастолічного об'ємів серця приводить до зменшення розмірів серця й зменшення потреби міокарда в кисні (*позитивний інотропний ефект*).

Збільшуючи силу серцевих скорочень, серцеві глікозиди одночасно викликають брадикардію (*від'ємний хронотропний ефект*). Під впливом збільшеного серцевого викиду виразно збуджуються барорецептори дуги аорти й сонної артерії. Імпульси з цих рецепторів поступають в центр блукаючого нерва, активність якого підвищується. Ліквідація тахікардії веде до зменшення потреби міокарда в кисні, покращення живлення його під час діастоли, відновлення його енергоресурсів.

Серцеві глікозиди сповільнюють проведення збудження по

провідній системі серця (найбільше на рівні АВ-вузла) за рахунок прямого впливу на клітини й волокна провідної системи і за рахунок збільшення активності центру блукаючого нерва (*від'ємний дромотропний ефект*). Унаслідок подовжується рефрактерний період АВ-вузла і синусового вузла.

У терапевтичних дозах глікозиди зменшують збудливість водіїв ритму синусового вузла (*від'ємний батмотропний ефект*), підвищують збудливість міокарда, що пов'язано з активністю блукаючого нерва. Токсичні дози препаратів підвищують збудливість міокарда (*позитивний батмотропний ефект*), що веде до виникнення додаткових (гетеротопних) вогнищ збудження в міокарді й екстрасистолії.

Під впливом серцевих глікозидів іон кальція замінюється на два іони натрію, які, завдяки роботі калій-натрієвого насоса, замінюються на іони калію. Препарати підвищують вміст кальцію в цитозолі, але ведуть до підвищення цитозольного натрію і зниження калію, що викликає електрично нестабільний стан кардіоміоцитів.

Пригнічення  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-ази у клітинах епітелію ниркових каналців приводить до зменшення реабсорбції  $\text{Na}^+$ , збільшення діурезу, зниження секреції реніну.

**Фармакокінетика.** Традиційно серцеві глікозиди підрозділяють на полярні (гідрофільні) і неполярні (ліпофільні). Полярні серцеві глікозиди добре розчиняються у воді, погано - у ліпідах, недостатньо всмоктуються у ШКТ, незначно зв'язуються з білками плазми крові, практично не піддаються біотрансформації, виділяються в основному нирками. Полярні серцеві глікозиди вводяться тільки парентерально. У міру зниження полярності глікозиди стають більше ліпофільними, підвищується їх абсорбція в ШКТ, більше зв'язуються з білками плазми крові, піддаються печінковій біотрансформації (табл.20). Відносно полярні глікозиди вводяться ентерально і парентерально (табл.21).

ТАБЛИЦЯ 20

## Швидкість розвитку ефектів і тривалість дії серцевих глікозидів

ЛП	Шлях введення	Початок дії	Максимальна тривалість дії	Тривалість циркуляції
Дигітоксин	через рот	3-6 год	6-12 год	3-4 тиж
Дигоксин	довенно,	5-30хв	1,5-4 год	7 днів
	через рот	1,5-6 год	4-6 год	7 днів
Строфантин	довенно	2-10 хв	15 хв - 2 год	3 дні
Корглікон	довенно	5-10 хв	30 хв - 2 год	1-2 дні

ТАБЛИЦЯ 21

### Фармакокінетичні властивості серцевих глікозидів

Властивість	Дигітоксин	Дигоксин	Строфантин
Розчинність у жирах	++	+	-
Біодоступність, %	100	40-75	1-5
Зв'язування з білками, %	97	20-25	низька
Здатність до кумуляції	Висока	Середня	Не кумулюється
T <sub>1/2</sub>	7 днів	36-48 год	12-24 год
Шлях елімінації	печінковий	нирковий	нирковий
Добова екскреція нирками	32	60	більше 60

<b>Властивість</b>	<b>Дигітоксин</b>	<b>Дигоксин</b>	<b>Строфантин</b>
незміненому вигляді, %			

**Показання** до застосування серцевих глікозидів: гостра й хронічна серцева недостатність, суправентрикулярна тахікардія, фібриляція/тріпотіння передсердь.

Застосування терапевтичних доз глікозидів викликає підвищення концентрації ЛП в організмі, що триває до розвитку стабільної концентраційної рівноваги між плазмою крові й периферичними органами й тканинами, при якому проявляється повний терапевтичний ефект даної дози серцевого глікозида. Цей стан отримав назву дигіталізація, що досягається через 3-5  $T_{1/2}$  препарата. При необхідності скоротити період дигіталізації в перші кілька днів лікування призначають вищі, насичуючі, дози з наступним переходом на підтримуючі. Схеми швидкої дигіталізації пов'язані з вищим ризиком розвитку побічних і токсичних явищ і вимагають постійного лікарського контролю.

Дозування серцевих глікозидів здійснюється в два етапи. Під час першого етапу відбувається насичення міокарда препаратом. Препарат вводять хворому із врахуванням середньої дози насичення (дигіталізація) з переходом на підтримуючу дозу. У сьогоденні дигіталізацію використовують рідко у зв'язку з неможливістю прогнозування індивідуальної чутливості пацієнта до препарату. Крім того, нові підходи до терапії серцевими глікозидами (застосування нітратів, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів типу 2 ангіотензину II, добутаміну, допаміну) дозволяють стабілізувати стан хворого без насичення його серцевими глікозидами. Також необхідно враховувати наявність різних факторів ризику глікозидної інтоксикації при серцевій недостатності (порушення електролітної рівноваги, прийом препаратів, що підвищують вміст серцевих глікозидів у плазмі крові й ін.). Дигіталізацію іноді використовують при тахісистолічній формі

мерехтіння/тріпотіння передсердь при відсутності виражених ознак серцевої недостатності. Навантажувальну дозу дигоксину можна розрахувати за формулою:

$$\text{Навантажувальна\_доза} = \frac{[(7,0 \text{ л/кг}) * (\text{ідеальна маса тіла}) * (1,5 \text{ мкг/л})]}{0,65}$$

де 7,0 л/кг – об'єм розподілу дигоксину;

ідеальна маса тіла – розраховують за програмою для хворих з ожирінням (при кахексії враховують реальну масу тіла);

1,5 мкг/л - терапевтична концентрація препарату в плазмі крові;

0,65 - біодоступність дигоксину.

Навантажувальну дозу дигоксину при внутрішньовенному введенні розраховують за цією ж формулою, але без показника біодоступності.

Друга фаза лікування (підтримуюча), коли препарати призначають в малих дозах, достатніх для підтримки досягнутої компенсації. Підтримуюча доза дигоксину дорівнює 0,0625-0,5 мг/добу залежно від віку пацієнта, функціонального стану нирок, ЧСС, що супроводжує терапію, індивідуальної переносимості препарату. Для розрахунку підтримуючої дози спочатку вираховують кліренс дигоксину:

$$CL_{\text{дигоксину}} = 1,02 \times (CL_{\text{креатиніну}}) + 57 \text{ мл/хв},$$

де  $CL_{\text{дигоксину}}$  — кліренс дигоксину;

$1,02 * (CL_{\text{креатиніну}})$  — нирковий кліренс дигоксину, розрахований з урахуванням кліренсу креатиніну;

57 мл/хв - печінковий кліренс дигоксину.

Форми випуску найчастіше використовуваних серцевих глікозидів:

Строфантин випускається в ампулах по 1 мл 0,05% розчину, вводиться внутрішньовенно.

Корглікон випускається в ампулах по 1 мл 0,06% розчину, вводиться внутрішньовенно.

Дигоксин випускається в таблетках по 0,25 мг і в ампулах по 1 і 2 мл 0,025% розчину, застосовується всередину і внутрішньовенно.

Целанід (ізоланід) випускається в таблетках по 0,25 мг, у флаконах (краплі для прийому всередину) по 10 мл 0,05% розчину, в ампулах по 2 мл 0,02% розчину, застосовується всередину і внутрішньовенно.

Дигітоксин випускається в таблетках по 0,1 мг і в свічках по 0,15 мг, застосовується всередину в свічках (per rectum).

**Протипоказання.** Абсолютні протипоказання до застосування серцевих глікозидів: глікозидна інтоксикація, гіпертрофічна кардіоміопатія.

Відносні протипоказання: брадикардія, групові екстрасистоли, синдром слабості синусового вузла й АВ-блокада I-II ступеня, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, значна гіпокаліємія і гіперкальціємія, застійна серцева недостатність з вираженою дилатацією порожнин серця

**Побічні ефекти** – див. розділ 1.10.

**Проблема ефективності та безпеки застосування серцевих глікозидів.** При визначенні ефективності лікування серцевими глікозидами оцінюється позитивна динаміка клінічних ознак (ЧСС, задишка, об'єм діурезу, набряки і т.д.) та дані інструментальних методів дослідження (ЕКГ, ЕхоКГ). Відсутність чіткої межі між токсичною і терапевтичною дозами серцевих глікозидів створює значні труднощі в застосуванні цих препаратів. Прагнення знайти об'єктивніші критерії для оцінки ефективності лікування серцевими глікозидами та запобігання токсичним явищам привело до розробки методів визначення вмісту цих препаратів в організмі хворого. Концентрації дигоксину у плазмі крові 0,3-3,6 нг/мл та дигітоксину 9-30 нг/мл вважаються достатніми для оптимальної дигіталізації.

Оцінка безпеки полягає в проведенні заходів по попередженню і виявленню глікозидної інтоксикації. Глікозидна інтоксикація включає сукупність небажаних клініко-лабораторних показників, що

розвиваються при застосуванні серцевих глікозидів.

**Взаємодія.** Недоцільно поєднувати серцеві глікозиди з препаратами, які сприяють виникненню глікозидної інтоксикації: тіазидними діуретиками (розвивається гіперкальціємія, гіпокаліємія і гіпомангніємія), адреноміметиками і ксантинами (підвищують чутливість міокарда до глікозидів), НПЗП, хінідином, гепарином, непрямими антикоагулянтами, сульфаніламидами (дані препарати збільшують вільну фракцію глікозидів із-за витіснення їх зі зв'язку з білками). Знижують ефективність глікозидів рифампіцин, бутадіон, фенобарбітал, тетрацикліни, аміноглікозиди, антациди.

**Клінічна фармакологія неглікозидних інотропних препаратів.** До цієї групи відносять агоністи бета<sub>1</sub>-адренорецепторів й інгібітори фосфодіестерази.

**Механізми дії агоністів бета<sub>1</sub>-адренорецепторів** (добутамін, допамін, епінефрин і норепінефрин) полягає в активації бета<sub>1</sub>-адренорецепторів, що супроводжується підвищенням концентрації іонів кальцію й цАМФ усередині клітини. Це проявляється звуженням більшості кровоносних судин, підвищенням скоротливості міокарда й частоти серцевих скорочень - позитивні іно- і хронотропний ефекти, підвищенням автоматизму й поліпшенням проведення імпульса по провідній системі серця, а також розширенням бронхів.

**Фармакокінетика.** Більшість адреноміметиків застосовуються тільки парентерально, що обумовлено наявністю в слизовій оболонці кишечника моноаміноксидази (МАО) - одного з ферментів, що руйнують катехоламіни. У метаболізмі адреноміметиків бере участь також фермент катехол-О-метилтрансфераза, яка, як і МАО, у великих кількостях утримується в печінці й нирках. T<sub>1/2</sub> короткий (2 хв).

**Показання:** артеріальна гіпотензія при кардіогенному і септичному шоках, серцевій недостатності, гострій нирковій недостатності.

**Дозування.** 40 мг допаміну (вміст одної ампули) розчиняють у 200 мл 5% розчину глюкози або ізотонічного розчину натрію хлориду і

вводять довенно краплинно зі швидкістю 2-4 мкг/кг/хв. Добутамін випускається у флаконах по 20 мл (1 мл містить 12,5 мг препарату). Вводять довенно краплинно, попередньо розчинивши у 500 мл 5% розчину глюкози. Спочатку препарат вводять зі швидкістю 2,5 мкг/кг/хв, а потім швидкість введення можна підвищити до 10 мкг/кг/хв. Використовують епінефрин, норепінефрин у клінічній практиці при неефективності інших інотропних середників.

**Побічні дії** див. розділ 1.10.

**Протипокази:** АГ, феохромоцитома, тиреотоксикоз, систолічна дисфункція лівого шлуночка й хронічна СН. Норепінефрин протипоказаний при повній атріовентрикулярній блокаді, при проведенні загальної анестезії на тлі фторотанового або циклопропанового наркозу. Добутамін не повинен вводитися хворим з обструктивною формою гіпертрофічної кардіоміопатії, констриктивним перикардитом, особам із симптомами тампонади серця, а також жінкам в період лактації й пацієнтам, котрі отримують інгібітори MAO. У вагітних препарат використовують із обережністю. Ізопреналін протипоказаний при гострому коронарному синдромі.

**Взаємодія.** Ризик розвитку небажаних ефектів, насамперед аритмічних ускладнень, зростає при використанні адреноміметиків у комбінації із серцевими глікозидами, трициклічними антидепресантами, хінідином. Аритмії часто виникають і при поєднанні допаміну з інгібіторами АПФ й інгібіторами MAO. Комбінація даного ЛС із нітратами приводить до збільшення хвилинного об'єму серця, зниження тиску наповнення шлуночків, а також загального периферичного судинного опору. Деякі ЛС, зокрема ізопреналін, знижують ефект аміодарону й зменшують на тлі лікування останніми тривалість періоду рефрактерності додаткового шляху проведення при синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта. Супутня терапія блокаторами адренергічних рецепторів приводить до ослаблення ефектів адреноміметиків.

**Механізм дії інгібіторів фосфодіестерази** (амринон, мілринон,



еноксимон). Препарати інгібують фосфодіестеразу, підвищують вміст внутрішньоклітинного цАМФ, що і збільшує захоплення кальцію кардіоміоцитами, внаслідок чого підвищується скоротливість міокарда. Окрім того, вони зменшують перед- і постнавантаження на серце, що веде до збільшення серцевого викиду.

Амринону лактат випускається в ампулах по 20 мл (100 мг). Розводиться на фізіологічному розчині натрію хлориду і вводиться внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 5-10 мкг/кг/хв. Еноксимон застосовується всередину в добовій дозі 200-400 мг і внутрішньовенно в дозі 2-4 мг/кг.

## **Клінічна фармакологія антиаритмічних засобів**

**Класифікація** антиаритмічних препаратів Вільямса в модифікації Сінха і Гаррісона (1979):

I клас – блокатори швидких натрієвих каналів клітинної мембрани (мембраностабілізуючі засоби):

A - подовжувачі рефрактерного періоду (хінідин, прокаїнамід, аймалін);

B - скорочувачі рефрактерного періоду (лідокаїн, тримекаїн, мексилетин);

C - препарати, що мало впливають на рефрактерний період (пропафенон, морацизин, етацизин, флекаїнід).

II клас – блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (пропранолол, атенолол, бісопролол, метопролол, соталол і ін.).

III клас – блокатори калієвих каналів (аміодарон, соталол, бретилію тозилат);

IV клас – блокатори повільних кальцієвих каналів (верапаміл,

дилтіазем).

Антиаритмічними властивостями володіють також М-холінолітики, електроліти (препарати калію, магнію), серцеві глікозиди, аденозин, інгібітори АПФ.

**I клас** – *мембраностабілізуючі препарати*. Розподіл ЛП I класу обумовлений різною вираженістю впливу на потенціал дії (ПД) і рефрактерний період. Препарати IA класу помірно подовжують ПД і рефрактерний період, що веде до пригнічення провідності. ЛП IB класу не впливають на ПД або вкорочують його, IC класу подовжують ПД, не впливають на рефрактерний період і сповільнюють провідність.

Окрім того, препарати I класу володіють місцевоанестезуючим ефектом (зменшують вхід іонів кальцію всередину клітини і вихід іонів калію із клітин), антихолінергічними властивостями (хінідин, етмозин, етацизин). ЛП IA і IC класів пригнічують скоротливість міокарда, тому їх не призначають хворим з систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Препарати IB класу не впливають на рівень АТ. При назначенні препаратів IA і IC класів допустимим вважається подовження тривалості QRS на 25% та інтервалу Q-T до 30 % вихідних значень.

**Фармакокінетика.** Високою біодоступністю володіють хінідин, мексилетин, фенітоїн. Низька біодоступність характерна для лідокаїну, прокаїнамідю, морацізину, етацізину. Хінідин, фенітоїн, пропафенон добре зв'язуються з білками крові. Більшість антиаритмічних препаратів має тривалий  $T_{1/2}$  (6-8 год), лідокаїн має короткий  $T_{1/2}$ . Антиаритмічні препарати мають подвійний спосіб виведення, однак в основному виводяться нирками.

**Показання:** суправентрикулярна екстрасистолія (IA, IC), шлуночкова екстрасистолія (IA, IB), лікування і профілактика пароксизмів фібриляції передсердь (IA), лікування і профілактика суправентрикулярних тахікардій, в тому числі тих, які виникли при скритих додаткових шляхах проведення і синдромі передчасного збудження шлуночків (IA, IC), пароксизмальна тахікардія, переважно

шлуночкова (ІВ, ІС), аритмії, викликані глікозидною інтоксикацією (лідокаїн, дифенін), пароксизм фібриляції тріпотіння передсердь (ІС).

**Побічні дії-** див. розділ 1.10.

**Протипоказання:** серцева недостатність ІІБ – ІІІ стадій (ІС), печінкова недостатність (ІА, ІВ, ІС), колапс, кардіогенний шок (ІС), АВ-блокада Іст (ІС), аритмії, пов'язані з інтоксикацією серцевими глікозидами (ІС), порушення внутрішньошлуночкової провідності –  $QRS > 0,12c$  (ІА, ІС), подовження інтервалу Q-T (ІА).

ААП потребують обережного застосування при синдромі слабості синусового вузла.

**Взаємодія.** ААП несумісні з  $\beta$ -адреноміметиками, гіпоглікемічними засобами для перорального прийому, психостимуляторами, нейролептиками, транквілізаторами, інгібіторами холінерастери, серцевими глікозидами, холіноміметиками, ізоніазидом, левоміцетином, кумарином, інгібіторами моноамінооксидази, сульфаніламидами. Перед їдою приймають хінідин, після їжі – фенітоїн і ін.

**ІІ клас –  $\beta$ -адреноблокатори.**  $\beta$ -адреноблокатори порушують поступлення кальцію і натрію в період спонтанної деполяризації (фаза 4) як в синусовому, так і в гетеротопних і ектопічних водіях ритму і таким чином пригнічують автоматизм і збудливість клітин провідної системи серця. Окрім того, препарати прискорюють вихід  $K^+$  з кардіоміоцитів, скорочуючи ефективний рефрактерний період, блокують потенціал-залежні повільні кальцієві канали в період деполяризації у синусно-передсердному вузлі й атріовентрикулярному з'єднанні, що сповільнює провідність.

**Показання:** синусова тахікардія, суправентрикулярна екстрасистолія, зняття і попередження суправентрикулярних тахікардій, в тому числі спровокованих наявністю синдрому WPW, лікування фібриляції і тріпотіння передсердь, лікування шлуночкових аритмій ( $\beta$ -

адреноблокатори менш ефективні, ніж ААП I класу), вроджений синдром Романо-Уорда і Ервела-Ланге-Нільсена.

**III клас** - блокатори калієвих каналів. ААП III класу блокують калієві канали, подовжують ПД і реполяризацію, збільшують рефректерний період. Окрім того, ці препарати проявляють антиадренергічний і мембраностабілізуючий вплив. До ААП III класу відносять аміодарон, соталол, бретилію тозилат, нібентан. Соталол, окрім особливостей ААП III класу, володіє вираженим  $\beta$ -адреноблокуючим ефектом. Аміодарон – є універсальним ААП (володіє властивостями усіх класів ААП). Окрім збільшення тривалості ПД, рефрактерного періоду передсердь і шлуночків, зменшення швидкості спонтанної діастолічної деполяризації пейсмекерних клітин аміодарон впливає на швидкі натрієві і повільні кальцієві канали. Аміодарон, блокуючи  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори, проявляє антиангінальний ефект. Препарат інгібує перетворення тироксину в трийодтиронін і блокує захоплення цих гормонів міокардом і печінкою. Це пригнічує вплив тиреоїдних гормонів на міокард.

**Фармакокінетика.** Аміодарон в ШКТ всмоктується на 50%. Зв'язується з білками крові більш ніж на 95 %.  $T_{1/2}$  в середньому складає 50 діб. Препарат ліпофільний, добре накопичується в органах і тканинах (жирова, м'язова). Період насичення – 10 діб і більше. Препарат в основному екскретується з жовчю.

**Показання:** надшлуночкові й шлуночкові аритмії, зняття і профілактика пароксизмів фібриляції і тріпотіння передсердь, профілактика і лікування пароксизмальних аритмій при синдромі WPW, профілактика шлуночкових тахіаритмій у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, контроль ЧСС при постійній формі миготливої аритмії, лікування ІХС, особливо при супутньому порушенні серцевого ритму і серцевій недостатності.

**Дозування.** Дози насичення аміодарону складають 600-800 мг/добу (рідко до 1200 мг/добу) протягом 3-5 діб, потім дозу препарату поступово знижують. Підтримуюча доза 100-200 мг/добу. Препарат

вводиться внутрішньовенно повільно в дозі 6-8 мл 5% розчину (300-450мг) або внутрішньовенно крапельно 300 мг в 300 мл 5% розчину глюкози 2 рази в день.

**Побічна дія:** (див. розділ 1.10)

**Протипоказання:** брадикардія, артеріальна гіпертензія, порушення атріовентрикулярної й синоаурикулярної провідності, бронхіальна астма, порушення функції щитовидної залози, вагітність, вихідне подовження інтервалу Q-T.

**Взаємодія.** Амідарон підвищує концентрацію дигоксину, хінідину, новокаїнамідну, фенітоїну в крові. При одночасному призначенні з  $\beta$ -адреноблокаторами і блокаторами кальцієвих каналів амідарон може викликати АВ-блокаду і пригнічення скоротливості.

**Клас IV - блокатори повільних кальцієвих каналів.** При аритміях застосовують групу похідних фенілалкіламінів (верапаміл) і бензодіазепінів (дилтіазем). Завдяки блокаді повільних кальцієвих каналів ЛП зменшують ПД і подовжують рефрактерний період, що веде до зниження автоматизму синусового вузла та сповільнення провідності.

**Показання:** суправентрикулярні порушення ритму. Для зняття приступу суправентрикулярної тахікардії верапаміл вводять в дозі 5-10 мг 2-4 мл 2,5 % розчину в ізотонічному розчині внутрішньовенно повільно. Всередину верапаміл призначають 80 мг кожні 6-8 год. Добова доза – 240-480 мг. Дилтіазем вводять внутрішньовенно в дозі 0,25 мг/кг. Всередину препарати дилтіазему приймають в дозі 270-360 мг/добу.

**Побічна дія:** див. розділ 1.10.

## **1.9. Підходи до раціонального вибору лікарських препаратів для лікування захворювань серцево-судинної системи**

Вибір ЛП повинен здійснюватись з врахуванням характеру і тяжкості основного захворювання у конкретного хворого, прогнозу захворювання, наявності супутньої патології, можливих ускладнень попередньої терапії. Важливим для ефективної і безпечної фармакотерапії є оцінка ступеня функціональних порушень в організмі і можливостей бажаного рівня їх відновлення. Наприклад, ускладнений гіпертонічний криз представляє пряму загрозу для життя хворого і основною метою лікування цього є швидке зниження рівня АТ протягом однієї години; при неускладненому гіпертонічному кризі зниження рівня АТ можливе протягом кількох годин.

Вибір конкретного ЛП залежить від механізму його дії, фармакокінетичних параметрів ЛП, а також наявності необхідних лікарських форм. Вибраний ЛП має відповідати «оптимальному» (або наближатись до нього). Визначають його дозу, кратність введення і методи контролю за його ефективністю та безпечністю. Дози ЛП, для яких характерна кумуляція, можуть бути різними (серцеві глікозиди, аміодарон). На початку лікування застосовується насичуюча доза і при його продовженні – підтримуюча. При ХСН застосовують титрування дози (повільне підвищення індивідуальної переносимої дози) бета-адреноблокаторів, іАПФ.

Врахування хронофармакології ЛП підвищує ефективність лікування. Наприклад, діуретики призначають зранку, амлодипін в обід.

При неефективності призначеного ЛП необхідна корекція терапії. Збільшують дозу ЛП (наприклад, раміприлу для посилення гіпотензивного ефекту), короткочасно припиняють застосування ЛП (наприклад, нітратів при стенокардії напруги), знижують дозу або відміняють ЛП. Можливе призначення ЛП з іншим механізмом дії або комбінація ЛП.

При стабілізації стану хворого слід або відмінити ЛП, або призначити його в якості підтримуючої терапії. При відміні бета-адреноблокаторів, антагоністів кальцію, нітратів, метилдопи, клонідину для попередження синдрому «відміни» знижують дозу ЛП поступово.

*Сумісне застосування ЛП, які використовуються при захворюваннях серцево-судинної системи.* Ефективним і безпечним є поєднання бета-адреноблокаторів і антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду. Така комбінація препаратів сприяє посиленню антиангінального та гіпотензивного ефектів, а також дозволяє нейтралізувати небажані контрегуляторні механізми. Так, периферична вазоконстрикція,

викликана бета-адреноблокаторами, нівелюється антагоністом кальцію, а вторинна симпатична стимуляція з підвищенням ЧСС, обумовлена антагоністом кальцію, попереджується бета-адреноблокатором.

Поєднання діуретиків з іАПФ або сартанами дозволяє попередити активацію РААС і посилити гіпотензивний ефект діуретиків. При поєднанні тіазидних, петлевих діуретиків з калійзберігаючими попереджується розвиток гіпокаліємії. Сповільнюється вивільнення реніну при застосуванні діуретиків і бета-адреноблокаторів. Необхідно обережно використовувати іАПФ та калійзберігаючі діуретики із-за розвитку гіперкаліємії, що особливо небезпечно при хронічній нирковій недостатності.

Комбінація антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду та іАПФ дає виражений гіпотензивний ефект, спостерігається вираженіший зворотний розвиток гіпертрофії лівого шлуночка і ремоделювання стінки резистивних артерій. При цьому зменшується такий побічний ефект антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду як набряк гомілок. Можлива комбінація іАПФ і антагоністів кальцію недигідропіридинового ряду (верапаміл, дилтіазем), особливо при поєднанні АГ з діабетичною нефропатією. Антагоністи кальцію посилюють дію дигоксину. Верапаміл підвищує концентрацію празозину. Поєднання антагоністів кальцію з  $\alpha$ -адреноблокаторами сприяє посиленню гіпотензивного ефекту.

Посилюється гіпотензивна дія при комбінованому застосуванні бета-адреноблокаторів та іАПФ, а також нівелюється негативний вплив бета-адреноблокаторів на ліпідний обмін.

Посилюється блокада натрієвих каналів і антиаритмічний ефект при комбінованому застосуванні ААП ІА і ІВ класів. Таке поєднання є ефективним при лікуванні екстрасистолічної аритмії і пароксизмальної шлуночкової тахікардії. З метою профілактики і лікування фібриляції передсердь, пароксизмальної тахікардії, суправентрикулярної і шлуночкової тахікардії використовують комбінацію бета-адреноблокаторів й ААП І класу (найчастіше хінідину). Бета-адреноблокатори блокують електрофізіологічні ефекти катехоламінів і тим самим сприяють антиаритмічному ефекту ААП І класу. Спостерігається виражений і тривалий антиаритмічний ефект при поєднанні аміодарону і ААП І класу – етмозину, етацизину, пропафенону, ритмилену, хінідину, мекситилу у хворих з частою і постійною шлуночковою екстрасистолією й частими пароксизмами шлуночкової тахікардії. При суправентрикулярній екстрасистолії

можлива комбінація антагоністів кальцію (верапаміл) з ААП I класу – хінідином, пропафеноном, ритміленом.

**Взаємодія з ЛП інших фармакологічних груп.**  $\beta$ -адреноблокатори, верапаміл, аміодарон посилюють антиангінальну дію нітратів (раціональна комбінація). Алкоголь і антиаритмічні препарати I класу можуть в поєднанні зі звичайною дозою нітрату викликати гіпотонію й колапс.

$\beta$ -адреноблокатори можуть потенціювати брадикардію й АВ-блокаду, викликані антагоністами кальцію. Антигіпертензивні засоби й салуретики можуть посилювати гіпотензивний ефект блокаторів кальцієвих каналів.

Комбінація серцевих глікозидів й інгібіторів АПФ є сприятливою при лікуванні серцевої недостатності, поєднаної з мерехтінням і тріпотінням передсердь, коли взаємно підсилюється дія обох препаратів. Серцеві глікозиди можуть виступати у якості аритміків, коли відбувається їх поєднання з гіпокаліємією (сечогінні засоби – салуретики), ніфедипіном, клолідіном, метилксантинами.

**Особливості використання серцево-судинних засобів при наявності супутньої патології.** При порушеній функції нирок потребують зниження дози такі ЛП: центральні  $\alpha_2$ -агоністи (клонідин, метилдопа), антагоністи кальцію (верапаміл, ісрадипін, нікардипін, дилтіазем), іАПФ (окрім фозиноприлу), сартани, бета-адреноблокатори (целіпролол, есмолол, піндолол), статини, фібрати, периферичні вазодилататори, магnezії сульфат, серцеві глікозиди, антиаритмічні препарати (лідокаїн, хінідин, прокаїнамід, пропафенон, флекаїнід). З обережністю слід використовувати нітрати. Протипоказані при нирковій недостатності симпатолітики, препарати калію, тіазидні і тіазидоподібні діуретики, калійзберігаючі діуретики, антиагреганти, антикоагулянти, фібрати, натрію нітропрусид, аймалін.

При порушеній функції печінки протипоказане використання доксазозину, карведилолу, пропранололу, окспранололу, нітропрусиду натрію, дигітоксину, статинів, тіазидних і тіазидоподібних діуретиків, феніндіону, ацекумаролу, альтеплази, стрептокінази, урокінази, дилтіазем, моксонідин, каптоприл, лабетолол, фібрати, варфарин, мембраностабілізуючі ААП, антиагреганти й антикоагулянти. При порушеній функції печінки потребують зниження дози бета-адреноблокатори (метопролол), антагоністи кальцію (верапаміл, амлодипін, ісрадипін, ніфедипін, фелодипін), центральні  $\alpha_2$ -агоністи (метилдопа), іАПФ (раміприл, трандолаприл), сартани, дигоксин,



фібрати, прямі антикоагулянти, мембраностабілізатори ААП, аміодарон.

При наявності супутньої бронхіальної астми і ХОЗЛ застосовують діуретики і антагоністи кальцію; не показані бета-адреноблокатори. При цукровому діабеті застосовують іАПФ й антагоністи кальцію, слід уникати призначення бета-адреноблокаторів і діуретиків. При тяжких ураженнях периферичних судин призначають антагоністи кальцію, абсолютно протипоказані бета-адреноблокатори.

У пацієнтів похилого віку можуть потребувати зниження дози симпатолітики, бета-адреноблокатори, ААП (аміодарон, хінідин, дизопірамід), антагоністи кальцію, іАПФ (окрім моексиприлу), калійзберігаючі і тiazидні діуретики, серцеві глікозиди. З обережністю необхідно використовувати антиагреганти, фібринолітики.

**ЛП, які можуть негативно впливати на стан серцево-судинної системи.** Наркотичні анальгетики, транквілізатори ведуть до розвитку брадикардії, гіпотонії.

НПЗС знижують клубочкову фільтрацію, діурез, а відповідно затримується рідина, виникають набряки, гіпернатріємія, гіперкаліємія, підвищується АТ.

Антиконвульсанти можуть викликати біль в грудній клітці, зниження АТ, погіршення згортання крові, брадикардію, подовження інтервалу Q-T, колапс, АВ-блокаду.

Препарати для лікування паркінсонізму й антидепресанти сприяють розвитку тахікардії, ортостатичної гіпотензії, аритмій, набряків, серцевої недостатності.

Стимулятори ЦНС (аналептики, психостимулятори) можуть викликати підвищення АТ; рідко - гіпотонію, тахікардію, міокардит (при тривалому використанні), біль в ділянці серця, ноотропні препарати і адаптогени - підвищення АТ, тахікардію, загострення коронарної недостатності.

Місцеві анестетики сприяють брадикардії, гіпотензії, колапсу; рідко – розвитку серцевої недостатності, порушенню провідності, шлуночковим аритміям, блокаді синусового вузла, фібриляції шлуночків, кардіотоксичності, АВ-блокадам, зупинці серця при передозуванні.

При введенні холінергічних препаратів можлива екстрасистоля, брадикардія, асистолія, зниження АТ, гіпертонія, М-холіноблокаторів – тахікардія, екстрасистоля.

Міорелаксанти викликають гіпотонію, тахікардію, зменшення

протромбінового індексу, брадикардію, серцево-судинну недостатність, рідко – аритмію, гіпертензію, біль в ділянці серця, ортостатичний колапс.

Адренергічні препарати можуть сприяти розвитку аритмій, тахікардії, брадикардії, екстрасистолії, бігеменії, серцевої недостатності, болю в ділянці серця, ішемії міокарда, артеріальної гіпертензії, спазму периферичних артерій, розладам внутрішньосудинної прохідності; рідко – інфаркту міокарда, фібриляції шлуночків, крововиливу в мозок, кардіоміопатії, подовженню інтервалу Q-T.

Гормональні препарати гіпофіза й гіпоталамуса спричиняються до аритмій, підвищення АТ; рідко – за грудинного болю, синдрому Рейно, колапсу, тромбоемболічних явищ, подовження інтервалу Q-T. Гормональні препарати щитоподібної й паращитоподібної залоз можуть викликати аритмії, стенокардію, тахікардію, кардіосклероз, колапс, гіпотонію, глюкокортикостероїди – артеріальну гіпертензію або гіпотонію, брадикардію, гіперкоагуляцію, тромбози, тромбоемболії, аритмії, дистрофію міокарда, набряки. Препарати з активністю гормонів статевих залоз сприяють розвитку артеріальної гіпертензії, тромбоемболій, тромбофлебіту, гіпокоагуляційних станів зі схильністю до кровотеч, контрацептивні засоби – гіпертонію, тромбофлебіти, тромбози, тромбоемболії.

Препарати, які впливають на міометрій (утеротоніки, токолітики), здатні сприяти розвитку артеріальної гіпертензії чи гіпотензії, тахікардії чи брадикардії, тромбозів периферичних і вісцеральних судин, синдрому Рейно, тромбофлебітів, тромбоемболій.

Вітамінні препарати сприяють розвитку тахікардії, артеріальної гіпертензії, гіперпротромбінемії.

Препарати, які підвищують згортання крові, викликають артеріальну гіпотонію при довенному введенні, аритмії, тромбоемболії, тромбофлебіт.

Препарати, які впливають на еритропоез і лейкопоез, здатні викликати артеріальну гіпотонію, тромбофлебіти, біль в ділянці серця, тахікардію, а хіміотерапевтичні ЛП – тахі- і брадикардію, серцеву недостатність, інфаркт міокарда, тромбоемболії (карбапенеми, монобактами), подовження інтервалу Q-T (тетрацикліни і макроліди, протигрибкові засоби), артеріальну гіпотензію (аміноглікозиди й противірусні засоби, глікопептиди, фторхінолони, протитуберкульозні засоби), аритмії, пароксизмальну тахікардію (фторхінолони), серцеву

недостатність (сульфаніламідні препарати).

Антибластомні засоби викликають кардіотоксичність, тромбоемболії, гіпотензію, колапс, тахікардію, подовження інтервалу Q-T.

## 1.10. Побічна дія ЛП, які застосовуються в кардіології

**Нітрати** мають багато побічних ефектів. Переважно вони пояснюються підвищенням венозного кровонаповнення головного мозку і його кавернозних синусів - головний біль, шум у вухах, нудота, блювання, гіпотонія, - універсальною вазодилатацією - ортостатичний колапс, рефлекторна тахікардія (підвищення ЧСС більше, ніж на 10-15 уд/хв від вихідної), що виникає із-за активації симпатичного відділу НС і може збільшити потребу міокарда в кисні; метгемоглобінемія як наслідок перетворень оксиду азоту і зв'язку з гемоглобіном; загострення глаукоми, контактний дерматит, синдром відміни.

Головний біль (нітратний) виникає на початку лікування, обумовлений розширенням судин головного мозку. При виникненні різкого болю голови, нудоти, блювання, головокружіння слід передбачити індивідуальну непереносимість нітратів. При поганій переносимості нітратів можна призначити молсидимін.

До всіх лікарських форм нітратів, особливо пластирів, може розвинути зворотна перехресна *толерантність*, пов'язана з виснаженням сульфгідрильних груп гладеньких м'язів кровоносних судин. Для повного усунення толерантності до нітратів необхідно відмінити нітрати на 3-10 днів. Існує декілька способів профілактики розвитку толерантності до нітратів: забезпечення перерви в їх прийомі на 8-12 год, чергування прийому протягом доби нітратів й інших антиангінальних середників, застосування так званих коректорів в поєднанні з нітратами (донаторів SH-груп - ацетилцистеїну, каптоприлу).

**Бета-адреноблокатори** мають ряд побічних ефектів, пов'язаних з локалізацією рецепторів. *Кардіальні* симптоми (виражена синусова брадикардія, зупинка синусового вузла, повна атріо-вентрикулярна блокада, зниження систолічної функції лівого шлуночка); *неврологічні* (депресія, безсоння, жахливі сновидіння); *шлунково-кишкові* (нудота, блювання, метеоризм, закрепи, діарея, викликають гепатотоксичність); *bronхіальні* (бронхообструкція у осіб з бронхіальною астмою, ХОЗЛ); *шкірні реакції* (слабкість, втома, сонливість); *з боку статевої сфери* (сексуальна дисфункція - зниження потенції). Крім того, бета-адреноблокатори збільшують ризик розвитку інсулін-індукованої гіпоглікемії, маскують симптоми гіпоглікемії; викликають спазм периферичних артерій (похолодання кінцівок, синдром Рейно), знижують артеріальний тиск (виражена гіпотензія). Вони впливають негативно на ліпідний обмін, сприяючи гіпертригліцеридемії, зниженню рівня ліпопротеїдів високої щільності.

Для  $\beta$ -адреноблокаторів характерний *синдром відміни*, який розвивається при різкому припиненні їх вживання (тому препарати відмінити слід поступово, особливо при ІХС) внаслідок підвищеної чутливості і/або щільності  $\beta$ -адреноблокаторів. Раптове припинення блокуючої дії проявляється симптомокомплексом (тахікардія, підвищення АТ, погіршення перебігу стенокардії, інколи розвиток гострого інфаркту міокарда), що обумовлено підвищеною активністю симпатичної нервової системи.

**Антагоністи кальцію.** Вазодилатація дигідропіридинами викликає рефлекторну активацію симпатичної нервової системи, що веде до виникнення тахікардії, відчуття приливу крові до обличчя, викликає гіперемію шкіри обличчя, приступи стенокардії у хворих на ІХС, надшлуночкові аритмії, тибіальні набряки, головний біль, головокружіння, гіпотонію.

Від'ємний іно-, хроно- і дромотропний ефекти фенілалкіламінів проявляються посиленням симптомів серцевої недостатності, брадикардією, порушенням провідності.

Антагоністи кальцію викликають з боку ШКТ закрепи, пронос, нудоту, з боку ЦНС – депресію, сонливість, безсоння, парестезії. Можуть виникати при їх застосуванні алергічні реакції.

**$\alpha$ -адреноблокатори** дуже часто дають ортостатичні гіпотензії при прийомі першої дози, сприяють затримці натрію і води в організмі, викликають тахікардію, слабкість, сонливість, головокружіння, збільшення частоти сечопуску (празозин і теразозин).

**$\alpha_2$ -агоністи центральної дії** можуть викликати затримку натрію і води, сухість в роті, сонливість, депресію, порушення пам'яті, ортостатичну гіпотензію, синдром відміни, еректильна дисфункція, гінекомастію, лейкопенію, тромбоцитопенію, гемолітичну анемію, міокардит, холестаза, жовтяницю, лихоманку (метилдопа).

Для *агоністів  $\alpha_1$ -імідазолових рецепторів* можливе виникнення таких побічних ефектів - сухість у ротовій порожнині, сонливість, головний біль, запаморочення.

**Інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (іАПФ)** інколи викликають гіпотензію, сухий кашель, пов'язаний зі збільшенням синтезу  $PgE_2$  під впливом брадикініну, фотосенсибілізацію, зі сторони *нервової системи* – тривогу, депресію, головокружіння, порушення сну, збільшення протеїнурії на початку лікування в осіб з ураженням нирок і артеріальною гіпертензією, *зі сторони ШКТ* – нудоту, блювання, біль в епігастрії, діарею, холестаза, підвищення рівня трансаміназ, гіперкаліємію, лейкопенію, агранулоцитоз, анемію, алергічні реакції, імпотенцію.

**Блокатори рецепторів ангіотензину II** дуже рідко викликають побічні ефекти у вигляді ортостатичної гіпотензії, тахікардії, болю голови, головокружіння, диспепсичних явищ (нудота, діарея), гіперкаліємії, арталгії, міалгії, нейтропенії, анемії, фарингіту, бронхіту.

*Діуретики як тiazидні й тiazидоподібні, так і петлеві* при неправильному вживанні, викликаючи зміни у водно-електролітного балансі можуть привести до гіпокаліємії, гіпомангіємії,

гіпонатріємії, гіпохлоремії, гіперкальціємії, гіперурикемії. Крім того, для тіазидних і тіазидоподібних діуретиків характерний вплив на ліпідний обмін - гіпер- і дисліпідемія; диспепсичні явища (нудота, блювання), біль голови, загальна слабкість, депресія, зниження потенції, аритмії. Петлеві діуретики при перевищенні дози здатні викликати гостру гіповолемію, можливий шкірний висип, ототоксичний ефект.

**Калійзберігаючі діуретики** можуть сприяти розвитку гіперкаліємії, диспепсичних явищ (нудота, блювання, діарея, гастрит, виразка шлунку), гінекомастії, порушень менструального циклу і маткових кровотеч, гірсутизму, мегалобластичної анемії (як непрямі антагоністи альдостерону).

**Статини** здатні викликати диспепсичні явища (біль в животі, метеоризм, закреп), підвищення активності печінкових ферментів, міалгію, міопатію, рабдоміоліз, парестезії, кропивницю, набряк Квінке.

Побічні дії *фібратів* – це гастроінтестинальні симптоми, підвищення активності ферментів печінки, літогенності жовчі, підвищення рівня креатиніну.

**Нікотинова кислота** викликає гіперемію обличчя і верхньої частини тулуба з відчуттям жару і приливу, свербіж шкірних покривів, гіпотензію (зумовлені простагландин-залежними механізмами), можливі патологічне підвищення рівня печінкових трансаміназ, розвиток периферичної інсулінорезистентності, гіперурикемія, гастроінтестинальні порушення (нудота, дискомфорт, аж до виразкової хвороби).

**Фібринолітичні препарати** можуть привести до гемораргічного синдрому, ретромбозу, артеріальної гіпотензії, алергічних проявів.

**Антикоагулянти прямі й непрямі** у вигляді побічних реакцій можуть призвести до геморагічного синдрому, алергічних реакцій (головний біль, артралгії, міалгії, кропивниця, шкірний свербіж), токсичної діареї. Крім того, гепарин викликає зворотну алопецію, гіпотензію, остеопороз, гіпоальдостеронізм, гематоми у місці введення,

тромбоцитопенію. Непрямі антикоагулянти дають токсичні реакції (нудота, блювання, токсичний гепатит), забарвлення долонь в оранжевий колір і сечі в рожевий колір (при застосуванні феніліну).

При застосуванні *ацетилсаліцилової кислоти* можливі диспепсичні явища (нудота, виразки), шлунково-кишкові кровотечі, алергічні реакції, бронхоспазм, тератогенний ефект, синдром Рея у дітей (енцефалопатія з ураженням печінки), порушення функцій печінки і нирок, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, ДВЗ-синдром.

**Клопідогрель** рідко може давати як побічні явища кровотечі, нейтропенію, тромбоцитопенію, агранулоцитоз, апластичну анемію, тромбоцитопенічну пурпуру. Частіше викликає тиклопідин побічні явища - алергічні реакції, диспепсичні явища, холестатичну жовтяницю, підвищення активності печінкових ферментів, збільшення вмісту холестерину в крові, утворення виразок в шлунку і в дванадцятипалій кишці, головокружіння, парестезії.

**Блокатори глікопротеїнових рецепторів Пв/Ша** здатні призвести до кровотеч, тромбоцитопенії, артеріальної гіпотонії, нудоти, блювання, можуть викликати біль у животі, біль голови, головокружіння, біль в попереку.

З препаратів для поліпшення мозкового кровообігу *циннаризин* дає сонливість, сухість у роті, диспепсичні явища, *ксантинолу нікотинат (компламін)* - почервоніння шкіри лица й шиї, слабкість, запаморочення, відчуття тиску в голові, *пентоксифілін (трентал, агапурин)* - диспепсичні явища, почервоніння лица при ентеральному введенні, слабкість, запаморочення, зниження артеріального тиску — при парентеральному. *Препарати барвінку* здатні викликати зниження артеріального тиску, тахікардію, відчуття жару, гіперемію лица, запаморочення, аритмії, а *ангіопротектори* - алергічні реакції, головний біль, диспептичні явища, підвищення активності трансаміназ печінки.

**Серцеві глікозиди** з усіх побічних ефектів найчастіше викликають глікозидну інтоксикацію, що обумовлено їх малою широтою

терапевтичної дії і вираженою здатністю до кумуляції.

Основні заходи попередження глікозидної інтоксикації – це виявлення в анамнезі застосування діуретиків-салуретиків, препаратів кальцію, ознак печінкової й ниркової недостатності, контроль за пульсом, ЧСС, ЕКГ, вмістом калію, креатиніну й сечовини в крові, визначення концентрації препаратів у плазмі крові.

### **Прояви дигіталісної інтоксикації:**

– кардіальні явища – порушення ритму (синусова брадикардія, шлуночкові екстрасистоли за типом бігемінії, політопної шлуночкової екстрасистолії, вузлова тахікардія, синоатріальна блокада, тріпотіння й мерехтіння передсердь, атріовентрикулярна блокада. ЕКГ-ознаки - коритоподібна депресія сегмента ST;

– диспепсичні явища - анорексія, нудота, блювання, діарея, біль в животі;

– порушення зору - зміна кольоросприйняття (забарвлення предметів у жовто-зелений колір), миготіння «мушок» перед очима, зниження гостроти зору, сприйняття предметів у зменшеному або збільшеному вигляді;

– неврологічні симптоми – втома, біль голови, м'язова слабкість, галюцинації, запаморочення, неврити, радикуліти, парестезії, судоми;

– інші симптоми (зустрічаються рідко) - тромбоцитопенія, алергічний васкуліт, бронхоспазм, носові кровотечі, петехії.

### **Лікування при інтоксикації серцевими глікозидами:**

1. Відмінити препарат.

2. Призначити сорбенти (активоване вугілля), сольові проносні засоби, промити шлунок.

3. Застосування традиційних антидотів (ЕДТА, унітіол).

4. Призначити препарати калію і магнію – калію хлорид, панангін, аспаркам, поляризуючу суміш, магнію сульфат, магнію аскорбіназ.

5. Трилон Б і цитрат натрію зв'язують надлишок кальцію в крові, пригнічують активність  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФ-ази.

6. Для лікування порушень ритму використати антиаритмічні засоби: дифенін, лідокаїн, рідше - верапаміл, при блокадах - атропін.

Побічними ефектами *агоністів бета-1-адренорецепторів* є артеріальна гіпертонія, аритмії, біль в ділянці серця, біль голови,



тахікардія, неспокій, тремор кінцівок, підвищена пітливість, симптоми переміжної кульгавості.

**Антиаритмічні препарати I класу** викликають диспепсичні розлади (зниження апетиту, нудоту, розлади стільця), нейротоксичні розлади (біль голови, головокружіння, судоми), проаритмогенні ефекти (аритмії типу «пірует» - torsades de pointes).

Побічні ефекти *антиаритмічних препаратів II і IV класів* – відповідно бета-адреноблокаторів й антагоністів кальцію (типу верапамілу) описані вище.

З препаратів III класу найбільше вживається *аміодарон*, який має найбільше побічних явищ:

- з боку ССС: синусова брадикардія, подовження інтервалу Q-T, атріовентрикулярна блокада, пароксизми шлуночкової тахікардії типу «пірует»;
- з боку ШКТ: нудота, блювання, закрепи;
- зі сторони нервової системи: головний біль, головокружіння, парестезії, порушення сну, пам'яті, атаксія;
- препарат накопичується в органах і може викликати вогнищевий, легеневий фіброз, гіперпігментацію шкіри, мікровідкладення в рогівці;
- гіпер- і гіпотиреоз;
- ембріотоксичність;
- транзиторне підвищення рівня аланінової амінотрансферази в крові.

Для профілактики виникнення побічних явищ препаратів, що використовуються в кардіології, необхідний моніторинг за дією ліків, застосування у терапевтичних дозах з урахуванням функцій печінки, нирок, уникнення поліпрагмазії. Шляхи усунення побічних ефектів препаратів – це відміна препарату, заміна його на повноцінний інший, симптоматична терапія ознак інтоксикації, алергії.

## **1.11. Сучасні спеціальні лікарські форми, які використовуються в кардіології, їх клініко-біофармацевтичні особливості, принципи раціонального застосування**

Ефективність пролонгованих форм ЛС досягається за рахунок зміни фармакокінетичного профілю, що забезпечує стабільнішу концентрацію препарату протягом 24-годинного інтервалу зі збільшенням показника мінімальної концентрації ( $C_{\min}$ ) і зростанням мінімального ефекту ( $E_{\min}$ ) в інтервалі дозування. Показник максимальної концентрації ( $C_{\max}$ ) препарату в крові для таких лікарських форм має менше значення, що пов'язано зі зменшенням максимального ефекту ( $E_{\max}$ ). Це робить застосування нових лікарських форм більше безпечним, що дуже актуально в особливих категорій хворих. Однократний режим дозування зручний для пацієнтів, а особлива структура таблетки, що складається з окремих захищених гранул, дозволяє ділити її на необхідні дози.

Для позначення пролонгованих форм використовують такі терміни: retard – ретард (пролонгований), CD - controlled delivery (контрольована доставка), CR – controlled release (контрольоване вивільнення), CC - coat core (вкритий оболонкою), LA – long-acting (тривалодіючий), Lp – liberation prolongee (подовжене вивільнення), SRO – sustained release oral (подовжене вивільнення в ротовій порожнині).

Перші технології ретард-препаратів (retardo - перешкоджаючий, що сповільнює) з'явилися в 1970-1980-х рр., коли виникла необхідність у лікарських формах, які забезпечують тривале рівномірне виділення ЛС у просвіт ШКТ, що попереджає розвиток побічних ефектів, виникаючих при використанні ЛС зі швидким усмоктуванням і високими піковими концентраціями. Рівномірне виділення лікарської речовини, поміщеної в капсулу у вигляді розчину, за рахунок осмотичного градієнта лягло в основу технології осмотичного насоса OROS (Oral Osmotic). Пізніше була розроблена технологія геоматрикс (Geomatrix, Skye Pharma), заснована на пошаровому покритті таблетки й створенні навколо неї бар'єру з високов'язкої гідроксипропілметилцелюлози. У центрі такої таблетки перебувала активна речовина, покрита одним або більше шарами полімеру, що контролює швидкість дифузії ліку. Під час розчинення таблетки бар'єр, що набухає, товщає, але не руйнується, потім поступово розпадається, відкриває внутрішнє ядро таблетки, що приводить до контрольованого виділення діючої речовини.

Наступним етапом на шляху створення пролонгованих лікарських форм стала сфероїдальна система для орального застосування (SODAS, Elan) з використанням часток з контрольованим виходом ліків. Кулясті

частки діаметром 1–2 мм, що містять діючу лікарську речовину, покриті специфічними для даних ліків полімером і забезпечують його контрольований вихід. Виділення активної речовини починається, коли полімер розчиняється, рідина входить у ядро сфери, розчиняє його, після чого ліки починають дифундувати.

Існують пролонговані форми бета-адреноблокаторів, антагоністів кальцію, нітратів, тiazидоподібних діуретиків.

#### **1.14. Критерії ефективності та безпечності медикаментозної терапії в кардіології**

**Ефективність** комплексного лікування ІХС (різними групами препаратів – антиангінальні,  $\beta$ -адреноблокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, статини й інші) оцінюється зменшенням частоти й тривалості больових приступів, кількості таблеток нітрогліцерину, прийнятих додатково за добу, і збільшенням переносимості фізичних навантажень, зменшенням задишки.

**Безпечність терапії нітратами** визначається головним болем, інтенсивність якого дозволяє відмінити чи зменшити дозу, або замінити його на сидноніміни, та артеріальною гіпотонією і розвитком толерантності до препаратів. При лікуванні верапамілом і  $\beta$ -адреноблокаторами оцінюють частоту серцевих скорочень атріовентрикулярну провідність (інтервал Q-T), величину АТ, який теж при цьому знижується.

**Ефективність гіполіпідемічних засобів** оцінюється досягненням цільових значень загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів високої й низької щільності.

**Безпечність терапії гіполіпідемічними** препаратами полягає у контролі за гепатотоксичністю – за рівнем трансаміназ і креатинфосфокінази в крові, які слід проводити періодично.

**Ефективність протиаритмічних** препаратів контролюється зменшенням кількості екстрасистол на добу, частоти виникнення і

тривалості пароксизмів тахікардій.

**Безпечність застосування антиаритмічних засобів** полягає у контролі за кількістю серцевих скорочень, тривалістю інтервалів P-Q, Q-T на ЕКГ, появи нових аритмій.

При оцінці *ефективності лікування АГ* виділяють наступні показники – зниження АТ до цільового рівня, відсутність гіпертензивних кризів і підвищення якості життя. Протягом усього лікування слід добиватися регресії ураження органів-мішеней (зменшення гіпертрофії лівого шлуночка, мікроальбумінурії тощо) і відсутності прогресування їх ураження.

Контроль за *безпечністю лікування антигіпертензивними препаратами* полягає у попередженні ортостатичного колапсу (празозін, клонідин) й гіпотензивних реакцій (при передозуванні всіх груп засобів), брадикардії ( $\beta$ -адреноблокатори, верапаміл, дилтіазем) й тахікардії (амлодипін, ніфедипін), гіперкаліємії (інгібітори АПФ), бронхоспазму ( $\beta$ -адреноблокатори).

### **1.15. Принципи фармацевтичної опіки хворих кардіологічного профілю**

Ступінь ефективності серцевих глікозидів залежить від їх дози й індивідуальної чутливості. Серцеві глікозиди володіють малою широтою терапевтичної дії, тому побічні ефекти зустрічаються в 35-60% випадків. Виражений головний біль може бути ранньою ознакою глікозидної інтоксикації. Небезпечними для життя проявами глікозидної інтоксикації є виражена брадикардія, аритмії.

Серцеві глікозиди викликають звуження артеріол і венул, тому протипоказані при коронарній недостатності. Знижується ефективність серцевих глікозидів при гострому міокардиті і перикардиті, недостатності серцевих клапанів, гіперертиреозі, гіперетермії.

Препарати, які індукують мікросомальні ферменти печінки знижують рівень серцевих глікозидів в крові.

Серцеві глікозиди утворюють в ШКТ комплекси з білком яєць, сиром, молоком, м'ясом, бобовими й ін., у зв'язку з чим їх всмоктування затримується, а ефект знижується.

При багатомісячному лікуванні дигоксином доцільно робити перерву в 1 – 2 дні в тиждень.

Антиаритмічні препарати володіють кардіотоксичністю (хінідин, прокаїнамід), можуть змінювати комплекс QRS, викликати блокаду ніжок пучка Гіса (прокаїнамід). Хінідин може викликати групові шлуночкові екстрасистоли на початку лікування. Хінідин потенціює дію варфарину, гіпотензивних засобів, міорелаксинтів. Аміодарон, верапаміл, ніфедіпін знижує виведення дигоксину. Небезпечними побічними ефектами при використанні аміодарону є розвиток фіброзу легень та інтерстиціальної хвороби легень, тому рекомендовано рентгенологічне дослідження органів грудної клітки. Фенітоїн ефективний при інтоксикації серцевими глікозидами.

Слід уникати одночасного застосування антиаритмічних, антиангінальних, гіпотензивних препаратів з ЛС, які пригнічують обмін і виведення препаратів з організму, подовжують інтервал Q-T, викликають гіпокаліємію, гіпомагніємію, гіперкальціємію.

Важливий побічний ефект нітратів, бета-адреноблокаторів – синдром «відміни», який проявляється погіршенням клінічного перебігу стенокардії. У разі відміни бета-адреноблокаторів збільшується концентрація трийодтироніну і з'являється тахікардія, пітливість, підвищується АТ. Кардіоселективні бета-адреноблокатори мають менше побічних ефектів. При застосуванні мазі або пластиря з нітратами можливі прояви алергічної реакції, гіперемія шкіри.

Антигіпертензивні засоби слід застосовувати обережно у пацієнтів похилого віку, так як швидке зниження АТ з вираженими атеросклеротичними змінами може призвести до порушення

кровообігу в життєво важливих органах. Інколи при застосуванні іАПФ виникає сухий непродуктивний кашель стійкого характеру, який припиняється при відміні препаратів. Всі антигіпертензивні препарати несумісні з ГКС. Центральні  $\alpha_2$ -агоністи знижують швидкість психічної реакції. Для зменшення седативного ефекту клонідин гідрохлорид призначають на ніч. Для клонідину гідрохлориду характерний синдром «відміни», що проявляється розвитком гіпертензивного кризу. У такому випадку слід призначити клонідину гідрохлорид або інший гіпотензивний препарат. Метилдофа підвищує лактацію. Обережно його призначають хворим похилого віку (збільшує прояви СН). Монотерапія ніфедипіном викликає депресію. Серед антагоністів кальцію амлодипін має найменше побічних ефектів. Амлодипін не виявляє негативного впливу на обмін речовин, ліпідний спектр, його використовують для лікування бронхіальної астми, цукрового діабету, подагри, він не потребує корекції дози при нирковій недостатності, серцевій недостатності, у похилому віці. Натрію нітропрусид під дією світла набуває темно коричневого кольору і руйнується. Резерпін, раунатин при застосуванні в останні тижні вагітності може викликати у новонародженого набряк слизових оболонок дихальних шляхів, порушення акту смоктання і ковтання, сонливість і депресію. Ці препарати можуть викликати загострення виразкової хвороби.

При відміні діуретиків можливе підвищення АТ інколи з розвитком тяжкого гіпертензивного кризу. При гіпокаліємії, яка виникла внаслідок застосування діуретиків, посилюється токсичний ефект серцевих глікозидів. Спіронолактон знижує виведення дигоксину, викликає тромбози органів, сприяє виникненню гіперкаліємії, яка може призвести до брадикардії і зупинки серця. Інколи при використанні спіронолактону можливий розвиток раку молочної залози, його не слід застосовувати під час вагітності, тому що володіє тератогенним ефектом. При тяжкій патології печінки не слід призначати діуретики, які викликають гіпокаліємію. Петлеві і тіазидні діуретики внаслідок гіпокаліємії можуть змінювати ефекти ААП. Тіазидні діуретики можуть викликати тромбоцитопенію, гемоліз еритроцитів, гіпоглікемію і гіпокаліємію з алкалозом у плода, зниження маси тіла

новонародженого, підвищення рівня глюкози та сечової кислоти в крові. На початку лікування фуросемідом, гідрохлортіазидом, індапамідом рекомендовано відмовитись від управління транспортними засобами. Фуросемід може викликати гіпербілірубінемію у плода, у першому триместрі вагітності може пошкодити орган слуху. НПЗС, ГКС пригнічують дію діуретиків.

З обережністю призначають цинаризин, вінпоцетин водіям транспортних засобів і особам, які виконують роботу, що потребує швидкої реакції. При вагітності призначення цинаризину, інстенону можливе, якщо очікуваний ефект терапії перевищує потенційний ризик для плода.

### **Безрецептурні ЛП, які використовуються при захворюваннях серцево-судинної системи:**

Аспаркам – табл.

Аспекард – табл. по 100 мг

Аспетер – табл. 325 мг

Аспірин кардіо – табл. по 100, 300 мг

Аспірин – табл. по 100, 500 мг

Ацетилсаліцилова кислота – табл. по 250 мг, 325 мг, 500 мг

АТФ-лонг – табл. по 10 мг, 20 мг

АТФ-форте - табл. по 15, 30 мг

Барбовал – краплі для перорального застосування по 25 мл або 30 мл у флаконі

Валеріана - табл. вкриті оболонкою, по 30 мг; настоянка для перорального застосування по 25 мл у флаконах-крапельницях; кореневища з коренями по 50 г у пачках, по 50 г у пацетах або по 100 г у пачках з внутрішнім пакетом, по 1,5 г у фільтр-пакетах; настоянка по 20, 25 мл у флаконах, флаконах-крапельницях; по 25, 30, 40, 50 мл у

флаконах

Валеріана форте - табл., вкриті оболонкою по 40 мг

Валеріани екстракт – табл. вкриті оболонкою по 20 мг

Валідазоль – аерозоль по 15 г у флаконах

Валідол – капс. по 100 мг; краплі для перорального застосування по 5 мл у флаконах; табл. під'язикові по 0,06 г;

Валокордин – краплі для перорального застосування по 20 мл або 50 мл у флаконах-крапельницях

Валокормід – краплі оральні по 25 мл у флаконах; краплі по 25 мл у флаконах-крапельницях або у флаконах; по 30 мл у флаконах;

Глоду листя і квіти – листя і квіти по 50 г або 60 г у пачках з внутрішнім пакетом; по 1,5 г у фільтр-пакетах; по 2,5 г у фільтр-пакетах;

Глоду настоянка – настоянка по 25, 30, 40, 50, 80, 100, 200 мл у флаконах; по 25 мл у флакона-крапельницях;

Глоду плоди – плоди по 50,75, 140 г у пачках з внутрішнім пакетом; по 4 г у у фільтр-пакетах;

Дибазол – табл. по 20 мг;

Конвалійно-валеріанові краплі – краплі по 25 мл у флакона-крапельницях;

Корвалдин – краплі для перорального застосування по 25 мл у флаконах;

Корвалмент – капсули м'які по 0,1 г;

Корвалол – краплі для перорального застосування по 25, 30 мл у флаконах;

Корвалтаб – табл.



Кордалон-ARN – гранули гомеопатичні по 7 г;

Краплі Зеленіна – краплі оральні по 25 мл у флаконах-крапельницях;

Красавки екстракт – супозиторії ректальні по 0,015 г;

Кратал – табл.

Нітрогліцерин - табл. під'язикові по 0,5 мг;

Панангін – табл., вкриті плівковою оболонкою;

Папазол - табл.

Полокард – табл., вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 75, 150 мг

Риб'ячий жир - капс. по 500 мг; олія по 50 мл, 100 мл у флаконах, по 100 мл у банках;

Ритмокор – капс. по 0,36 г;

Тромбо АСС – табл, вкриті плівковою оболонкою, кишковорозчинні, по 50, 75, 100 мг;

Тромбогард – табл. по 100 мг.

## Тести для самоконтролю

*1. У хворого на ІХС: стенокардія напруження III ФК через 2 тижнів лікування виникла толерантність до нітратів пролонгованої дії. Який лікарський засіб з нітратоподібною дією необхідно рекомендувати в цьому випадку?*

A. Валідол

B. Сиднофарм

C. Ніфедипін

D. Верапаміл

E. Метопролол

*2. Призначення блокаторів рецепторів АТII при артеріальній гіпертензії протипоказане при наступних станах:*

A. Гіпокаліємія

B. Гіперглікемія

C. Подагра

D. Гіперліпідемія

E. Вагітність

3. Який із перерахованих лікарських засобів використовують при інфаркті міокарда для проведення тромболітичної терапії?

A. Гепарин

B. Стрептокіназа

C. Еноксипарин

D. Клопідогрель

E. Ацетилсаліцилова кислота

4. Типовою побічною дією при лікуванні ІАПФ є:

A. набряки на гомілках

B. слинотеча

C. гіпокаліємія

D. закрепи

E. кашель

5. Хворого 52-х років після перенесеного інфаркту міокарда

виписано із стаціонару для продовження лікування в амбулаторних умовах. Яку добову дозу ацетилсаліцилової кислоти необхідно призначити йому з метою профілактики тромбоутворення?

A. 25 мг

B. 100 мг

C. 350 мг

D. 500 мг

E. 1000 мг

6. Хворому з артеріальною гіпертензією було призначено один з антигіпертензивних засобів. Артеріальний тиск нормалізувався, однак пацієнта почав турбувати постійний сухий кашель. Який з перерахованих препаратів має таку побічну дію?

A. Фуросемід

B. Анаприлін

C. Клофелін

D. Еналаприл

E. Ніфедипін

7. У хворого 53-х років після фізичного навантаження виник біль за грудиною пекучого характеру, що ірадіював в ліву руку. Який препарат пацієнту слід призначити для усунення загрудинного нападу?

- A. Ізосорбід 5-мононітрат
- B. Нітрогліцерин
- C. Ніфедипін
- D. Метопролол
- E. Каптоприл

8. Після тижневої фармакотерапії артеріальної гіпертензії лізиноприлом в дозі 10 мг 2 рази на добу хворого почав періодично турбувати сухий кашель. Чим це може бути зумовлене?

- A. Накопиченням в крові залишку брадикініну
- B. Підвищенням тонусу кашльового центру
- C. Загостренням супутньої патології
- D. Пригніченням синтезу альдостерону
- E. Підвищенням тонусу блукаючого нерва

9. У хворої, що страждає на гіпертонічну хворобу II стадії, ішемічну хворобу серця та бронхіальну астму на фоні терапії стався напад бронхоспазму, зросла задишка. Який лікарський засіб спричинив дане ускладнення?

- A. Амлодипін
- B. Еналаприл
- C. Пропранолол
- D. Нітросорбіт
- E. Сальбутамол

10. Назвіть препарат, що не показаний при передозуванні серцевими глікозидами:

- A. Унітіол
- B. Аспаркам
- C. Трилон В
- D. Глюконат кальцію
- E. Дифенін

11. До лікаря звернувся хворий 70 років з приводу підвищеного артеріального тиску. З

*анамнезу відомо про наявність у пацієнта доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Який лікарський засіб доцільно призначити хворому в якості монотерапії?*

- A. Еналаприл
- B. Доксазозин
- C. Пропранолол
- D. Дилтіазем
- E. Лозартан

*12. До побічних дій фуросеміду не відноситься:*

- A. Зниження слуху
- B. Гіпокальціємія
- C. Гіпохлоремія
- D. Глюкозурія
- E. Гіперфосфатемія

*13. Застосування якого препарату може спричинити закрепи у хворого, що отримує комбіновану терапію артеріальної гіпертензії?*

- A. Триметазидин
- B. Гіпотіазид
- C. Верапаміл
- D. Еналаприл
- E. Ацетилсаліцилова кислота

*14. Під час лікування хронічної серцевої недостатності у*

*пацієнта виникла брадикардія, нудота, блювання, розлади зору (жовті кола перед очима). Яка з перелічених груп препаратів спричинила дані симптоми?*

- A. ІАПФ
- B. Діуретики
- C.  $\beta$ -адреноблокатори
- D. Нітрати
- E. Серцеві глікозиди

*15. До фармацевта звернувся пацієнт із скаргами на періодичний стискаючий біль за грудиною з ірадіацією під ліву лопатку, що виникає після фізичного навантаження і тривав біля 10 хвилин. Який препарат доцільно порекомендувати хворому для попередження больових приступів?*

- A. Каптоприл
- B. Ніфедипін
- C. Нітрогліцерин
- D. Нітросорбід
- E. Валідол

16. Для фармакодинамічних ефектів нітратів не характерно:

- A. Розширення периферичних вен
- B. Зниження загального периферичного опору, розширення артерій
- C. Збільшення кінцевого діастолічного тиску лівого шлуночка
- D. Зменшення діастолічного напруження стінки шлуночків
- E. Покращення кровопостачання ішемізованої ділянки міокарда

17. Пацієнту для лікування брадиаритмії можна використати будь-який з перелічених препаратів, за виключенням:

- A. Карведілолу
- B. Корінфару
- C. Ізадрину
- D. Атропіну
- E. Беласпону

18. Для попередження розвитку толерантності до нітратів

доцільно призначити препарат, що містить сульфгідрильні групи. Назвіть цей препарат.

- A. Еналаприл
- B. Лізиноприл
- C. Фозиноприл
- D. Каптоприл
- E. Амлодипін

19. Який з перелічених препаратів не використовують для лікування гіпертонічного кризу?

- A. Клофелін
- B. Амлодипін
- C. Фуросемід
- D. Корінфар
- E. Магнію сульфат

20. Назвіть побічну дію, характерну тільки для антагоністів кальцієвих каналів:

- A. Сухий кашель
- B. Спазм периферичних судин
- C. Тібіальні набряки

D. Гіперглікемія

E. Фотодерматити

21. До побічних дій аміодарону не відноситься:

A. Відкладання ліпофусцину в рогівці

B. Гіпотиреоз

C. Бронхоспазм

D. Тібіальні набряки

E. Фотодерматит

22. Який з перелічених препаратів не призначають хворому з набряком легень для зниження тиску в малому колі кровообігу?

A. Преднізолон

B. Нітрогліцерин

C. Ніфедипін

D. Морфін

E. Пентамін

23. Призначення еналаприлу не супроводжується:

A. Пригніченням секреції альдостерону

B. Пригніченням синтезу ангіотензину II

C. Блокадою рецепторів до ангіотензину II

D. Позитивною інотропною дією

E. Накопиченням брадикініну.

24. Внутрішньовенне введення нітрогліцерину можливе тільки при:

A. Глаукомі

B. Інсульті

C. Гіпотонії

D. Кардіогенному шоці

E. Гострій лівошлуночкової недостатності

25. Який з перелічених  $\beta$ -адреноблокаторів володіє антиоксидантною дією та є метаболічно неактивним?

A. Бетаксолон

B. Атенолол

C. Анаприлін

D. Карведілол

E. Бісопролол

26. Який з перелічених діуретиків доцільно призначити для лікування хворого на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом та подагричним артритом?

- A. Гіпотіазид
- B. Спіронолактон
- C. Фуросемід
- D. Діакарб
- E. Індапамід

27. Гіполіпідемічний ефект статинів виникає внаслідок:

- A. Пригнічення синтезу холестерину в печінці
- B. Антибрадикінінової дії препарату
- C. Інгібування перекисного окислення ліпідів ендотелію артерій
- D. Уповільнення всмоктування холестерину та жовчних кислот в кишківнику
- E. Всі відповіді правильні

28. До побічних дій верошпірону не відноситься:

- A. Гінекомастія
- B. Нудота
- C. Свербіж шкіри
- D. Гіперкаліємія
- E. Остеопороз

29. Виберіть антиагрегант пацієнту з ІХС та супутнім гастродуоденітом:

- A. Пентоксифілін
- B. Кислота ацетилсаліцилова
- C. Тиклід
- D. Клопідогрель

30. Тривале призначення клофеліну пацієнту з артеріальною гіпертензією може призвести до будь-якої з перелічених побічних дій за виключенням:

- A. Гіперглікемії
- B. Брадикардії

С Гіперхолестеринемії

Д. Сонливості

Е. Підвищення апетиту

31. *Посилення ефекту глікозидів може бути:*

А. при одночасному прийомі препаратів калію у пацієнтів, яким проводиться дигіталізація;

В. при одночасному прийомі антиаритмічних препаратів;

С. при одночасному прийомі антагоністів кальцію у пацієнтів, яким проводиться дигіталізація.

### **Еталони відповідей**

1В, 2Е, 3В, 4Е, 5В, 6D, 7В, 8А, 9С, 10 D, 11В, 12Е, 13С, 14Е, 15D, 16С, 17А, 18D, 19В, 20С, 21D, 22С, 23С, 24Е, 25D, 26Е, 27А, 28Е, 29D, 30В, 31А.



## Глава 2. Клініко-фармацевтичні аспекти використання ліків при інфекційних захворюваннях

### 2.1. Основні принципи антибактеріальної терапії

Розвиток інфекційного захворювання визначається складним комплексом – людина і бактерії. Для досягнення ефекту антибактеріальної терапії слід дотримуватись визначених принципів. Для людини (хворого) це:

1. Перед початком антибактеріальної терапії провести бактеріологічне дослідження.

2. Зібрати інформацію про непереносимість ліків.

3. Враховувати вікові аспекти антибактеріальної терапії:

а) відносний дефіцит печінкової глюкуронілтрансферази у новонароджених веде до накопичення левоміцетину з розвитком гострої ССН;

б) сульфаніламідів у новонароджених порушують обмін білірубіну;

в) тетрацикліни накопичуються у кістках, змінюють колір зубів, порушують розвиток скелета;

г) зниження функції нирок з віком зумовлює накопичення аміноглікозидів з наступним розвитком токсичних реакцій.

4. Більшість антибактеріальних препаратів повинна прийматися з урахуванням функціонального стану печінки та нирок.

5. Хворі з онкопатологією, особи, котрі одержують цитостатичну чи імунодепресивну терапію, часто схильні до інфекційних процесів, викликаних особливо грам<sup>-</sup> бактеріями. Гранулоцитопенія створює

високий ступінь ризику септицемії і є показанням до призначення антибіотиків, як і наявність лихоманки (без бактеріологічного дослідження).

6. Пеніциліни і цефалоспорини не є шкідливими для плоду, але групи тетрацикліну, аміноглікозиди пошкоджують його (тератогенна дія).

Що стосується *мікроорганізмів*, то перед лікуванням слід визначити чутливість мікроорганізмів до антибіотиків. Існує три ступені чутливості: *чутливі* – ріст збудників припиняється при терапевтичній концентрації ліку в крові; *помірно чутливі* – потрібні максимальні дози; *стійкі* – ефект *in vitro* при високих концентраціях (токсичних для макроорганізму). Існує термін - *виживання мікроорганізмів*, що означає– *in vitro* при повній чутливості вони продовжують жити. Тому для одноразового вживання потрібна висока доза, а для пролонгованого – нижчі дози антибактеріальних засобів.

**Стойкість мікроорганізмів** – це здатність до розмноження при терапевтичній концентрації засобу.

### **Класифікація антибактеріальних засобів за механізмом дії**

1. Специфічні інгібітори біосинтезу клітинної стінки (пеніциліни, цефалоспорини і цефаміцини, ванкоміцин, рістоміцин, циклосерин, бацитрацин, тіенаміцини).

2. Засоби, що порушують молекулярну організацію і функцію клітинних мембран (поліміксини, полієни).

3. Засоби, що пригнічують синтез білка на рівні рибосом (макроліди, лінкоміцини, аміноглікозиди, тетрацикліни, левоміцетини, фузідин).

4. Інгібітори синтезу РНК на рівні РНК-полімерази і фолієвої кислоти (ріфампіцини, сульфаніламід, триметоприм, піріметамін, хлорохін).

5. Інгібітори синтезу РНК на рівні ДНК-матриці (актиноміцини, антибіотики групи ауреолової кислоти).

6. Інгібітори синтезу ДНК на рівні ДНК-матриці (мітоміцин С, антрацикліни, стрептонігрин, блеоміцини, метронідазол, нітрофурани, налідиксова кислота, новобіоцин).

### **Механізм дії антибактеріальних препаратів**

Антибактеріальні препарати є етіотропними засобами, які мають специфічну дію стосовно збудника, що проявляється: зменшенням числа збудників (бактерицидна дія) або затримкою їх росту (бактеріостатична дія).

Для отримання ефекту застосування цих препаратів необхідними є певні умови:

- 1) вплив низьких концентрацій через певну точку прикладання;
- 2) препарат повинен володіти здатністю проникати в бактеріальну клітину і впливати на точку прикладання;
- 3) препарат не повинен інактивуватися раніше, ніж вступить у взаємодію з біологічно активною системою бактерії.

Головним бар'єром на шляху у препаратів є клітинна стінка. За характером її будови, яка значно впливає на чутливість бактерій до антимікробних засобів, бактерії ділять на грам+ і грам-. У грам+ є велика кількість мукопептидів, які є основною мішенню препаратів. У грам- є велика кількість ліпідів, тому клітинна стінка менш проникна і є бар'єром для середників.

Протибактеріальні засоби повинні володіти високою вибірковою токсичністю (бути нетоксичними для хворого). Це реалізується, коли активні біохімічні системи мікробів – мішені антимікробних препаратів відрізняються від подібних систем клітин макроорганізму.

Проблема селективності противірусних засобів складніша тому, що для реплікації віруси використовують ферменти клітин господаря.

Клітини грибків є еукаріотами (мають багато спільного з клітинами господаря). Тому аналогічні проблеми виникають при створенні антигрибкових препаратів.

## **Профілактика розвитку стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів**

1. Слід проводити терапію препаратами в максимальних дозах до повного подання хвороби, краще парентерально.
2. Доцільно періодично замінювати широковживані препарати недавно створеними або рідко призначуваними (резервними).
3. Теоретично виправдане комбіноване використання декількох препаратів.
4. Не слід замінювати препарати, якщо між ними існує перехресна стійкість.
5. До препаратів, що використовуються профілактично або місцево, швидше виробляється стійкість.
6. Один раз в рік оцінювати збудник і стійкість штамів, що циркулюють у лікарняному середовищі.
7. При безконтрольному вживанні антибактеріальних засобів підсилюється вірулентність збудників.
8. У ветеринарії і харчовій промисловості обмежити використання препаратів, якими лікуються люди.
9. Коротке лікування препаратами, невисокі дози можуть маскувати туберкульоз і інші хвороби.
10. Тривале застосування антибіотиків викликає дефіцит вітамінів групи В, порушення обміну і синтезу речовин та необхідних продуктів в кишечнику.
11. Неоміцин змінює слизову тонкого кишечника з розвитком синдрому порушеного всмоктування.

## **Особливості фармакокінетики антибактеріальних препаратів**

Критерієм вибору антибактеріального препарату є ефективність щодо збудника. Стандартні схеми вживання антибіотиків розроблені в залежності від фармакокінетичних параметрів.

У групі пеніциліназостійких пеніцилінів оксацилін і диклоксацилін добре всмоктуються при прийомі всередину, забезпечуючи концентрацію в крові, близьку до парентерального введення. Причому диклоксацилін кращий, як оксацилін. Бензилпеніцилін, метицилін, карбеніцилін руйнуються шлунковим соком. Ампіцилін погано всмоктується у ШКТ, а їжа ще зменшує його біодоступність, приймають його через кожні 6 год. Амоксицилін добре всмоктується у ШКТ, його біодоступність не залежить від приймання їжі; краще проникає у бронхолегеневу тканину, приймають з інтервалом у 8 год.

Аміноглікозиди практично не всмоктуються у кишечнику, ентерально призначають для лікування кишкових інфекцій (неоміцин, канаміцин).

Макроліди добре всмоктуються у ШКТ, виділяються в основному з жовчю, при цирозі печінки подовжується час напіввиведення і можуть виникати побічні реакції.

Лінкозаміди добре всмоктуються і накопичуються в легенях, плеврі, жовчі, кістках; їх добре переносять пацієнти; мають малу токсичність – можна призначати вагітним і новонародженим.

Глікопептиди не всмоктуються у ШКТ, тому їх вводять парентерально; практично не метаболізуються, виводяться нирками.

Тетрацикліни добре всмоктуються, але біодоступність різко падає при одночасному прийманні з їжею, особливо такою, що містить багато клітковини (каші) або солей металів (молоко, м'ясо). Мають тератогенну дію.

Важливим фактором, що впливає на фармакокінетику, є лікарська форма і використання різних солей одного і того ж антибіотика. Суттєво змінена фармакокінетика натрію й натрієвої новокаїнової солі бензилпеніциліну та біциліну.

Для підвищення стабільності антибактеріальних речовин у ШКТ створені спеціальні лікарські форми – проліки (про-драг), які захищаючи активну речовину від руйнування, швидко звільняють її в

крові. Подібними формами карбеніциліну є його ефіри – індоніловий (каріндоцилін) і феніловий (карфеніцилін). На всмоктування антибактеріальних препаратів впливають інші препарати (антациди і тетрациклін), їжа (тетрацикліни утворюють хелати з двохвалентними іонами металів – залізом молока). Змінюють всмоктування і ряд захворювань.

Високий об'єм розподілу мають антибіотики, добре розчинні у ліпідах (тетрацикліни, еритроміцин, олеандоміцин) і здатні проникати у тваринні клітини, низький об'єм – малорозчинні у ліпідах (аміноглікозиди), що розподіляються в позаклітинному просторі. Існує таблиця об'єму розподілу препаратів з урахуванням органів і тканин. Наприклад, з секретом простати виділяються жиророзчинні антибіотики (еритроміцин, олеандоміцин, триметоприм, налідиксова кислота), в кістки проникає лінкоміцин, в бронхіальний секрет – гентаміцин. Більшість антибіотиків проникають в плевральний випіт, асцит. Через гематоенефалічний бар'єр легше всього проникає левоміцетин, ристоміцин, сульфаніламід. При менінгітах проникливість підвищується. Але краще за все - ендолумбальне введення.

Зв'язування з білками, чим більше, тим ліки гірше виділяються з сечею шляхом клубочкової фільтрації. Для препаратів, що ескретуються каналцями, величина зв'язування з білками значення не має. Ступінь зв'язування препарату з білками має велике значення, оскільки антимікробною властивістю і здатністю розподілу володіє не зв'язана з білками фракція. Цей процес зворотний, відбувається дисоціація зв'язаного з білком препарату.

Ефективність лікування залежить від тривалості циркуляції препарату в організмі. Для характеристики цього явища існує два параметри: період напіввиведення і кліренс.

Нирковий кліренс ампіциліну нижчий, як у бензилпеніциліну, тому при довенному введенні обох препаратів в одній дозі рівень ампіциліну в крові в 2 рази вищий, а  $T_{1/2}$  удвічі довший, як у бензилпеніциліну.

Обидва пеніциліназостійкі антибіотики виділяються нирками, але оксацилін виводиться дуже швидко і рівень у крові його в 4 рази менший, ніж диклоксациліну.

Для ліків, основним шляхом яких є виведення нирками, нефросклероз сприяє їх кумуляції. Тому для препаратів з низьким терапевтичним індексом (широкою терапевтичною дією) – аміноглікозиди, поліміксин, рістоміцин – це дуже важливо і необхідно контролювати виникнення побічних ефектів.

Виділення з сечею антибіотиків (іноді в концентрації вищій, ніж у крові) сприяє лікуванню пієлонефритів. Ряд антибіотиків (доксициклін, левоміцетин, рифампіцин, лінкоміцин) інактивуються в печінці. Левоміцетин перетворюється в метаболіти, що виводяться нирками, рифампіцин – в речовину, що втратила активність до грам+, але активна до грам<sup>-</sup> мікроорганізмів і мікобактерій. Тільки 5 – 15 % антибіотиків не змінюються в печінці. Екскреція деяких речовин з жовчю використовується для санації жовчевого міхура.

Але при ХПН в крові підвищується рівень рифампіцину, лінкоміцину, тетрациклінів, еритроміцину, що підсилює не тільки загальнотоксичні, але і гепатотоксичні реакції. Особлива обережність необхідна при призначенні потенційно гепатотоксичних препаратів.

У виведенні препаратів беруть участь ще й інші механізми. Так, амфотерицин В зникає з крові через 8 годин після внутрішньовенного введення. Але тільки 5 % дози виділяється через 8 годин з сечею, а решту знаходять в ній по закінченні лікування протягом двох місяців. Довго зберігаються в тканинах без втрати активності тетрацикліни, неактивними – аміноглікозиди й поліміксини.

При сумісному призначенні в результаті взаємодії антибактеріальних засобів проявляються небажані реакції або зниження ефективності дії сульфаніламідів чи антибіотика.

## **2.2. Клінічна фармакологія антибактеріальних засобів**

## 2.2.1. Пеніциліни поділяють на природні і напівсинтетичні.

**I. Природні пеніциліни** - це препарати короткої дії (бензилпеніцилін, його калієва і натрієва солі, феноксиметилпеніцилін) і депо-препарати (біциліни 1 (ретарпен), 5).

**II. Напівсинтетичні пеніциліни** поділяють на протистафілококові (метицилін, оксацилін, клоксациклін, диклоксациклін, флуклоксациклін; широкого спектру дії (амінопеніциліни) – ампіцилін, амоксицилін, гетацилін; протисиньогнійні (карбеніцилін, піперацилін, азлоцилін, мезлоцилін); з переважною активністю до грам<sup>-</sup> бактерій (мецилінам, півмецилінам, ацидоцилін); комбіновані антибіотики – ампіокс (ампіцилін-оксацилін у відношенні 2:1).

**Механізм дії** пеніцилінів – незворотна інактивація транспептидази, що веде до пригнічення синтезу компонентів клітинної стінки, бактерицидної дії на мікроорганізм, що розмножується.

### **Окремі представники:**

**Бензилпеніцилін** – це одноосновна кислота, нерозчинна у воді і нестійка, тому використовується у вигляді солей і ефірів.

Натрієва сіль бензилпеніциліну діє на грампозитивні коки і палички, грамвід'ємні коки (менінгокок і гонокок). Швидко всмоктується і виводиться при внутрішньом'язовому введенні. Кислотою в шлунку руйнується, тому може використовуватися тільки парентерально. Потребує зміни дозування при печінковій і нирковій патології. Проникає у більшість тканин, особливо при запаленні, у плаценту. Виводиться нирками, в невеликій кількості – молоком, слиною.

Середньотерапевтична однократна доза для бензилпеніциліну – 1 млн ОД, добова – 6 млн ОД. У тяжких випадках (сепсис, менінгіт) може бути збільшена до 20 млн ОД/добу, а при газовій гангрені – 40 млн ОД. Препарат не можна змішувати з кислотами, лугами, спиртами, перекисом водню. Бензилпеніцилін можна вводити внутрішньовенно



краплинно і струменево в дистильованій воді для ін'єкцій чи ізотонічному розчині натрію хлориду, не додаючи інших речовин, 1-2 рази на добу, поєднуючи з внутрішньом'язовим введенням. Препарат можна вводити ендолумбально, внутрішньоартеріально, ендолімфатично, інтратрахеально, в інгаляціях, внутрішньоплеврально і внутрішньосуглобово від кількох днів до 2 місяців. Його використовують у випадках виявлення чутливості до нього збудника.

Протипоказом до призначення є алергічні реакції, які є основною побічною дією цієї групи препаратів.

**Оксациліну** натрієва сіль є напівсинтетичним пеніциліном, стійким в кислому середовищі, що дозволяє, крім парентерального введення, вживати його всередину. Добре всмоктується, але їжа затримує цей процес, тому вживати до їди або після неї (1 год.) **Доклоксацилін** краще всмоктується і більше кислотостійкий, ніж оксацилін. Виводяться препарати з сечею і жовчю.

У відношенні активності до пеніцилазоутворюючих стафілококів найактивнішими є диклоксацилін і оксацилін, слабшим є *метицилін* (у 5 разів). Не активуються пеніциліназою, тому ефективні до стафілококів.

Однократну дозу препарату (1г) вводять кожні 4-6 год. внутрішньом'язово добова доза 6-12г. Напівсинтетичні пеніциліни призначають при тяжких інфекціях, сепсисі, гнійних процесах в легенях, викликаних пеніциліназопозитивними стафілококами.

**Ампіцилін** – кислотостійкий з широким спектром дії, особливо до грамнегативної флори. Руйнується стафілококовою пеніциліназою. Антибактеріальний ефект його посилюються аміноглікозидами й оксациліном. Препарат при запаленні попадає через гематоенцефалічний бар'єр, в пазухи носа, печінку, нирки. Ампіцилін призначають парентерально по 0,5 – 1,0г кожні 4-6 год. Добова доза 3-4г (до 10г); внутрішньом'язово вводять по 0,5г через 4-6 год. (добова доза 2-3г). Має низьку токсичність, добре переноситься. Ампіцилін

протипоказаний при його непереносимості, підвищеній чутливості до пеніциліну.

**Амоксицилін** – напівсинтетичний пеніцилін, близький за спектром дії до ампіциліну. Добре накопичується в пазухах носа, середньому вусі. Використовують 0,25-0,5г 3 рази в день всередину і 0,25-1г кожні 8 годин для введення до вени при захворюваннях ЛОР-органів, бронхопневмоніях, інфекціях сечових шляхів.

**Ампіокс** – це фіксоване поєднання натрієвих солей ампіциліну й оксациліну для парентерального введення у співвідношенні 2:1 і ампіциліну тригідрату й натрієвої солі оксациліну у капсулах у відношенні 1:1. Таке поєднання створює синергізм і має переваги над кожним компонентом зокрема: ширший спектр дії, більша бактерицидність, відсутність стійкості мікрофлори, що пояснюється зв'язуванням оксациліном пеніцилінази.

Ампіокс призначають при тяжких інфекціях і неустановленій антибіотикограмі, невиділеному збудникові. Ампіокс призначають всередину 0,5-1г (разова доза), 2-4г з інтервалом в 6-8 год. (добова доза) тривалістю 5-7 днів до 2 тижнів.

**Карбеніцилін** має широкий спектр дії щодо грампозитивних і грамнегативних збудників, проти синьогнійної палички. Препарат кислотостійкий, але погано всмоктується з ШКТ, його вводять парентерально (довенно, дом'язово) 10-14 днів у добовій дозі 2-3г довенно і 4-8г дом'язово. Препарат проникає через гематоенцефалічний бар'єр, кістки. Виводиться переважно нирками (85%) і печінкою. При порушенні функції нирок зменшують дозу і збільшують інтервал між введеннями.

**Мецілінам** добре проникає у клітини грамнегативних бактерій. Має найбільшу резистентність до  $\beta$ -лактамаз і здатність проникати всередину мікроорганізмів.

**Клавуланова кислота** виділена з продуктів життєдіяльності бактерій, блокує виділення  $\beta$ -лактамаз стафілококами,

грамнегативними бактеріями. Використовується для комбінацій з ампіциліном, амоксициліном, карбеніциліном і тікарциліном.

**2.2.2. Цефалоспорини** – це антибіотики широкого спектру дії, які ділять за генераціями (поколіннями) і спектром дії. Препарати I покоління виливають переважно на грампозитивних збудників (цефалексин, цефазолін). II покоління переважно діє на ентеробактерії (цефаклор, цефамандол, цефуроксим, цефокситин). Цефалоспорини III покоління посилено діють проти псевдомонад (цефіксим, цертибутен, цефотаксим, цефтриксон, цефоперазон, цефтазиди). IV покоління препаратів впливає на бактероїди (цефпіром, цефепім).

**Механізм дії** цефалоспоринів полягає у зв'язуванні з пеніцилінозв'язувальним білком-3, що обумовлює вивільнення великої кількості ендотоксину при загибелі грамнегативних бактерій, і з ферментами ендопептидазою, що порушує цілісність мукопептидної оболонки, й глікозидазою (порушення синтезу полісахаридів у стінці клітини мікроорганізму). Все це разом забезпечує загибель збудника.

**Фармакодинаміка** цефалоспоринів – бактерицидний ефект проти збудників інфекцій.

**Фармакокінетика** – для лікувального ефекту має значення здатність препарату накопичуватися в окремих органах, в цереброспінальній рідині при менінгітах цефотаксиму, цефтазидиму, у жовчі (всіх цефалоспоринів), у легенях (цефотаксиму, цефпірому), у підшлунковій залозі й міокарді (цефазоліну).

Не потребують зміни дозування при патології печінки цефалексин, цефуроксим.

Високий відсоток зв'язування з білком в крові забезпечує тривале перебування в крові цефоперазону й цефазоліну. Переважна більшість цефалоспоринів виводяться з сечею в незміненому вигляді, тому потребують зниження дози при ХНН.

Застосовують цефалоспорини при інфекціях всіх органів і систем організму.

**Цефазолін (кефзол, цефамізін)** – найменше нефротоксичний препарат I покоління, активний щодо золотистого стафілокока, кишкової палички, клебсієли. Він не метаболізується в організмі. При парентеральному введенні накопичується в печінці, жовчовивідних шляхах, легенях, міокарді, гної, проникає в плаценту й молоко матері, кістки. Виводиться нирками. Цефазолін вводять внутрішньовенно чи внутрішньом'язово (болюче) у добовій дозі 0,75-1,5г, при хворобах, викликаних грамнегативними збудниками, - 1,5-3г кожні 8 год.

**Цефамандол** – препарат II покоління, має виражену стійкість до  $\beta$ -лактамаз. Активний щодо  $\beta$ -гемолітичного стрептокока, стафілокока, колібактерій і кишкової палички, клебсієли, ентеробактера. Фармакокінетика подібна до процесів цефазоліну. Вводиться глибоко внутрішньом'язово в дозі 0,5-2,0г 4 рази на добу.

**Цефуроксим (кетотеф)**, як і цефамандол, є препаратом II покоління, чутливим проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, золотистого стафілокока. Не всмоктується з ШКТ, не біотрансформується, виводиться нирками в незміненому вигляді. Вводять по 0,75г внутрішньом'язово кожні 6 годин в добовій дозі 3-6г. При ХНН дозу знижують. Показання до застосування, як і у попередніх препаратів.

**Цефотаксим (клафоран)** активний щодо стрептококів, гонококів, стійких до пеніцилінів, анаеробів і синьогнійної палички. Не має перехресної стійкості з пеніцилінами. Є препаратом вибору, коли не визначена флора-збудник і антибіотикограма. Препарат добре проникає в тканини і рідини організму, виводиться нирками, не є нефротоксичним.

Побічні ефекти (див. розд. 2.3)

Препарат призначають дітям і дорослим при тяжких інфекціях дихальної й сечостатевої системи, септицемії, менінгіті, інфекціях ЛОР-

органів, шкіри, в дозі 2-4 г/добу, при гонорейі достатньо одноразового введення 1г препарату.

**Пероральні цефалоспори́ни** також ефективні і зручні, діляться за поколіннями і спектром антибактеріальної дії та стійкості до  $\beta$ -лактамаз, як і парентеральні. Вони добре всмоктуються в ШКТ.

**Цефалексин** – препарат I покоління, випускається в капсулах і як дитяча форма в суспензії. З усіх цефалоспоринів найгірше проникає в мокротиння. Найактивніший до  $\beta$ -гемолітичного стрептокока, стафілококів. До нього нечутливі метицилінрезистентні штами (стафілококи, синьогнійна паличка). Застосовують при інфекційній патології органів дихання, сечовивідних шляхів по 250 мг 4рази на добу або по 500-1000 мг 2 рази протягом 1-2 тижнів. Побічні ефекти, як у всіх оральних цефалоспоринів.

**Цефаклор** – це пероральний препарат II покоління, добре всмоктується, прийом їжі знижує всмоктування. Виводиться нирками. Діє на  $\beta$ -гемолітичний стрептокок і пневмокок, на відміну від I покоління активний щодо *H.influenzae*, резистентної до ампіциліну. Застосування, як і у цефалексину.

**Цефтибутен** – оральний цефалоспорин III покоління з вираженою стійкістю до  $\beta$ -лактамаз і високою активністю проти грамнегативних бактерій. Біодоступність препарату добра, прийом їжі не впливає на всмоктування капсул, дещо знижуючи абсорбцію суспензії. Добре проникає в середнє вухо, секрет бронхів і слизової носа. Використовують по 400 мг 1 раз в день у дорослих і по 9 мг/кг у дітей.

**2.2.3. Тетрацикліни** належать до препаратів широкого спектру дії, здійснюють бактеріостатичний ефект на мікроорганізми.

**Фармакодинаміка.** Тетрацикліни зв'язують рибосоми бактерій, пригнічуючи ферменти, що порушує розвиток і розмноження збудників.

**Фармакокінетика** Препарати добре всмоктуються при вживанні всередину. 80-90% ЛЗ зв'язуються з білком, що створює постійність концентрації їх у крові, виводяться з сечею і частково з жовчю.

**Показання.** Застосовують у дітей після 8 років і дорослих з різною патологією, викликаною збудниками, чутливими до тетрациклінів. Препарати чутливі до всякої грампозитивної флори, грамнегативних коків, кишкової палички, збудника трахоми, спірохет, лептоспір, актиноміцетів. Тетрацикліни діють на внутрішньоклітинно розміщені мікроорганізми.

**Тетрациклін** в присутності 2-х і 3-хвалентних катіонів (залізо, мідь, кальцій тощо) і молочних продуктів утворює нерозчинні комплекси, тому його не приймають з їжею, а натще в дозі 0,25-0,5г. Препарат може кумулювати. Тетрациклін можна вводити довенно і внутрішньо'язово, внутрішньоплеврально й внутрішньоабдомінально, призначають місцево у вигляді тетрациклінової й дитетрациклінової (продлонгованої дії) мазі (1г мазі містить 10 мг антибіотика).

Тетрациклін добре проникає в тканини, рідини організму, кістки, емаль молочних зубів, жовч. Виводяться нирками, жовчю і з калом. При ХПН і ХНН дозу препарату треба змінювати.

Призначають при ангіні, септичному ендокардиті, плевриті, дизентерії, гонорейі, виразковій хворобі шлунка і 12-палої кишки тощо; місцево при опіках, маститах, для профілактики при операціях на черевній порожнині.

**Метациклін** має фармакокінетику як тетрациклін. Перевагами його є краще всмоктування і підтримка постійної концентрації в крові, що забезпечується лише дворазовим введенням на добу. Всередину приймають його в дозі 150 мг. Дозу можна збільшувати в залежності від важкості патології до 600 мг на прийом (1200 мг/добу).

**Доксициклін (вібраміцин)** – аналогічно діє як тетрациклін, але не утворює нерозчинних комплексів з іонами металів, краще розчинний в ліпідах. Це пролонгований препарат, його приймають в дозі 100 мг

однокротно. Добре всмоктується і розподіляється в тканинах, є в сечі, калі, жовчі. Не потребує зниження дози при патології нирок і печінки. Показання як у всіх тетрациклінів. Може викликати побічний ефект у вигляді подразнення ШКТ. У таких випадка його приймають з їжею або молоком.

**2.2.4. Аміноглікозиди** - це бактерицидні антибіотики широкого спектру дії.

**Механізм їх дії** пов'язаний з порушенням роботи рибосом і включення амінокислот у ланцюг РНК. Препарати впливають на аеробні грамнегативні і деякі грампозитивні збудники.

Розрізняють три покоління аміноглікозидів: I покоління – стрептоміцин, неоміцин, мономіцин, канаміцин; II покоління – гентаміцин і III покоління - амікацин, тобраміцин, нетилміцин, сизоміцин. Відрізняються препарати зростанням сили антибактеріального впливу від I до III покоління на грамнегативну флору і зменшенням ото- і нефротоксичного ефекту.

**Фармакокінетика:** Препарати мають короткий період напіввиведення, не піддаються метаболізму і виводяться в незміненому вигляді, що створює умови до нефротоксичності й кумуляції при ХНН.

**Стрептоміцин** пригнічує ріст мікобактерій, сальмонел, стафілококів і інших грамнегативних бактерій. Стрептоміцин погано всмоктується з ШКТ, його вводять парентерально, хлоркальцієвий комплекс стрептоміцину – у спинномозковий канал. У порівнянні з пеніциліном стрептоміцин всмоктується при внутрішньом'язовому введенні повільніше. Проникає у плевральний випіт, в органи, жовч. Виводиться нирками, при ХНН можлива інтоксикація. При лікуванні з'являється стійка до нього флора, тому використовують стрептоміцин виключно для лікування туберкульозу й інфекцій до нього чутливих, як правило в поєднанні з пеніциліном чи ампіциліном, обережно при патології нирок і слуху та крові.

**Канаміцин** має подібний спектр дії, але активніший за стрептоміцин по дії на кишкову паличку. Він не зв'язується цілком з білками крові, погано всмоктується з ШКТ. При введенні у м'яз швидко всмоктується і потрапляє у тканини, виводиться нирками, тому при ХНН дозу його треба зменшувати. Його призначають при інфекціях ШКТ, дихальних та сечовивідних шляхів, септичним хворим, у хірургічній патології.

**Гентаміцин** має широкий спектр антимікробної властивості. Він подібний до аміноглікозидів I порядку за фармакокінетичними властивостями, але по відношенні до стафілококів, кишкової палички ефективніший, активний щодо синьогнійної палички. У залежності від концентрації має бактерицидну й бактеріостатичну дію. Може кумулювати при нирковій недостатності. Вводять 0,8-1,2 мг/кг (у 3 прийоми) протягом 7-10 днів. Дозу можна збільшити в залежності від важкості стану пацієнта.

**Гентаміцин** – це антибіотик «резерву» і призначення його без строгих показань може привести до «безсилля лікаря перед збудником інфекції». Його призначають тільки при тяжкому перебігу інфекційного захворювання, визваного змішаною флорою, до визначення антибіотикограми.

**Тобраміцин** за спектром антибактеріальної дії і фармакокінетичними властивостями подібний до гентаміцину. З білками крові не зв'язується, при внутрішньом'язовому введенні добре всмоктується. Не кумулює. Добову дозу від 2 до 4-5 мг/кг маси тіла вводять 3-4 рази на день. Внутрішньовенно краплинно вводять 100 мг препарату протягом 1 години. Показання до застосування, як і в гентаміцину.

**Амікацин** має широкий спектр дії, як і всі інші нові аміноглікозиди, але не впливає на більшість анаеробів. Переважає за активністю гентаміцин. Не всмоктується в ШКТ. Вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно у добовій дозі 15 мг/кг маси тіла у 2-3 прийоми протягом 7-10 днів.



**2.2.5. Макроліди** - це антибіотики з молекулою, що містить макроциклічне лактонне кільце, зв'язане з вуглеводними залишками. Вони мають такий же спектр дії як пеніциліни, але крім того, активні до ентеробактерій, мікроорганізмів в стадії розмноження.

**Механізм дії** – гальмування синтезу білка.

Це “резервні” антибіотики. Їх призначають при алергічних реакціях до пеніцилінів і цефалоспоринів. До них швидко виробляється стійкість, тому вони не придатні до монотерапії. Їх призначають в комбінації з іншими антибактеріальними засобами хворим з тяжкою інфекцією.

**Класифікація** макролідів у залежності від числа атомів вуглецю в лак тонному кільці:

I – 14-членні макроліди – еритроміцин, олеандоміцин, рокситроміцин, кларитроміцин;

II – 15-членні макроліди – азитроміцин;

III – 16-членні макроліти - спіраміцин, джозаміцин, мідекаміцин.

**Фармакодинаміка:** препарати зв'язують рибосоми збудника, що призводить до гальмування синтезу білка і його розмноження.

**Фармакокінетика:** макроліди накопичуються у мигдаликах, придаткових пазухах носа, легенях і мокротинні, ексудатах. Добре проникають усередину клітини, що зручно при лікуванні мікоплазмозів, хламідіозів. На біодоступність препаратів впливає їжа (сповільнення всмоктування еритроміцину й азитроміцину). На біодоступність кларитроміцину й спіраміцину їжа не впливає. Властивістю препаратів є створення двох піків концентрації в крові: препарат затримується у жовчному міхурі, а потім знову повторно всмоктується в кишечнику. Метаболізм макролідів у печінці за участю цитохрому P<sub>450</sub>, метаболіти виводяться з жовчю і сечею. При ХНН слід коригувати дози кларитроміцину й рокситроміцину, а при ХПН – для еритроміцину й джозаміцину.

**Показаннями до застосування** макролідів є інфекції дихальних шляхів, вуха, шкіри, інфекції статевих органів і ШКТ, токсоплазмоз, інфекції у хворих на СНІД, одонтогенні інфекції.

**Еритроміцин** в основному виводиться позанирковим шляхом, найбільша його концентрація в жовчі. Вводиться внутрішньовенно 200 мг препарату 2–3 рази на добу, після чого через кілька днів переходять на прийом всередину по 200 - 400 мг 4 рази на добу.

**Роваміцин** має подібну фармакокінетику і застосування як еритроміцин. Вживають усередину по 3 млн ОД 2-3 рази на добу, внутрішньовенно – 1,5 млн. ОД 3 рази на добу.

**Рокситроміцин (рулід)** застосовують по 300 мг 1 – 2 рази на добу.

**Азитроміцин (сумамед)** є на відміну від інших макролідів бактерицидним препаратом для багатьох збудників. Він стійкий у кислому середовищі, мало зв'язується з білками плазми, проникає добре всередину клітин. Особливо ефективний при хламідійній інфекції. Вживають за 1 год до або 2 год після їди по 500 мг ( 2 капсули) 1раз на добу протягом 3 – 5 днів.

**2.2.6. Амфеніколи.** Хлорамфенікол та тіамфенікол - це препарати широкого спектру дії з бактеріостатичним ефектом.

**Механізм дії** – порушення синтезу білка в мікробній клітині на стадії перенесення амінокислот на рибосоми.

**Фармакокінетика.** Біодоступність препаратів залежить від шляху введення (від 70 до 80%), 50% їх зв'язується з білками крові, метаболізується печінкою; метаболіти виділяються переважно сечею і частково жовчю.

**Показання** Хлорамфенікол призначають при інфекціях, викликаних чутливими до нього збудниками – черевному тифі, сальмонельозі, бруцельозі, хламідіозі, трахомі й інших хворобах, всередину за 30 хв. до їди по 0,25-0,5г 3-4 рази на добу. Парентерально (підшкірно,

внутрішньом'язово і внутрішньовенно) вводять по 0,5-1,0г 2-3 рази на добу.

**Побічні реакції** – див.розд. 2.3.

**2.2.7. Карбапенеми** - це антибіотики  $\beta$ -лактамної структури з надшироким спектром дії і бактерицидним ефектом.

**Механізм дії** полягає у порушенні синтезу білків внутрішньої стінки мембрани бактерій. Вони мають унікальну стійкість до  $\beta$ -лактамаз.

**Фармакокінетика** імпінену й меропенену подібна. Вони слабо зв'язуються з білками, виводяться з сечею. Імпіпенен поєднують з цилостатином, який запобігає руйнуванню ферментами нирок.

**Показання до застосування** карбапенемів є більшість інфекційних захворювань з тяжким перебігом.

Імпінем / циластатин вводять внутрішньом'язово і внутрішньовенно в дозі 0,5г 3–4 рази на добу, меропенем – внутрішньовенно 0,5–1,0г 3 рази на добу. При порушенні функції нирок дозу зменшують.

**2.2.8. Глікопептиди** інгібують біосинтез клітинних мембран мікроорганізмів, порушують синтезу РНК. Вони є препаратами бактерицидної дії щодо більшості збудників інфекційних захворювань. Група представлена ванкоміцином і тейкопланіном. Обидва препарати мають різну фармакокінетику, але обидва не всмоктуються при прийомі всередину. 90-95% тейкопланіну зв'язується з білками, тому період напіввиведення його триває більше 4 діб, на відміну від ванкоміцину, 75% якого виводиться за 1 добу. Глікопептидні антибіотики використовують для лікування кишкових інфекцій (всередину), а також тяжких інфекцій різної локалізації, спричинених чутливими до них збудниками (внутрішньовенно).

Ванкоміцин вводять внутрішньовенно в дозі 0,5г (протягом 60 хв 4 рази на добу) і всередину (0,1–0,5г 3–4 рази на добу). Тейкопланін застосовують внутрішньом'язово і внутрішньовенно повільно в дозі 6 мг/кг 1–2 рази на добу; можливий інтраперитонеальний шлях.

## **2.2.9. Клінічна фармакологія сульфаніламідів, похідних нітрофурану, оксихіноліну, фторхінолонів**

**Сульфаніламід** на сьогоднішній день призначають при непереносимості антибіотиків або стійкості до них збудників захворювання. Вони за хімічною будовою подібні до вітаміну параамінобензойної кислоти, без якої у деяких груп мікробів і простіших не відбувається розмноження.

Спектр дії сульфаніламідів дуже широкий – коки, кишкова паличка, холерний вібріон, малярійний плазмодій, токсоплазми, хламідії, збудник сибірської виразки, дифтерії, чуми, актиноміцети й інші мікроорганізми.

Класифікація сульфаніламідів побудована на їх фармакокінетичних властивостях – їх всмоктуваності з ШКТ і тривалості виведення.

I. Сульфаніламід з доброю всмоктуваністю:

- короткої дії ( $T_{1/2}$  – 8 год.) – стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, уросульфам, етазол, сульфацил натрію;
- середньої тривалості дії ( $T_{1/2}$  – 8-20 год.) – сульфазин;
- тривалої дії ( $T_{1/2}$ –24-48 год.) - сульфапіридазин, сульфадиметоксин, сульфамонетоксин;
- надтривалої дії ( $T_{1/2}$  – 65 год.) – сульфален.

II Сульфаніламід з поганою всмоктуваністю з ШКТ і тривалим виділенням, які використовують для терапії кишкових інфекцій – сульгін, фталазол, фтазін, салазопіридазин.

У крові препарати з'єднуються з білками, витісняючи з білкового комплексу інші лікарські препарати чи білірубін, що особливо небезпечно для новонароджених. У свою чергу, сульфаніламідів можуть бути витіснені іншими препаратами – саліцилатами, протизапальними засобами.

Препарати з крові добре потрапляють у різні органи й тканини, плаценту, жовч. Метаболізуються у печінці, виділяються нирками, випадають в осад у кислому середовищі ниркових мисок, утворюючи кристали сечової кислоти, у зв'язку з чим рекомендується додатковий прийом лужної рідини до 2-3л в день для профілактики ускладнень.

Чутливість до сульфаніламідів знижується у середовищі з параамінобензойною кислотою (гній), фолієвою кислотою. Конкурентний механізм дії сульфаніламідів потребує створення в крові хворого високої концентрації препарату (першої ударної дози в 2-3 рази вищої середньої терапевтичної) з переходом на підтримуючу.

**Побічні ефекти** спільні для всіх сульфаніламідів (див.розділ. 2.3).

**Протипоказані** сульфаніламідів (особливо бактрим) вагітним й годувальницям (у дитини викликають метгемоглобінемію) і дітям з гіпербілірубінемією (енцефалопатія) і дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенози в еритроцитах.

**Провізор при відпуску сульфаніламідів повинен розказати пацієнтові , що:**

1. Запобігти кристалурії в нирках можна питтям великої кількості лужних напоїв.
2. Препарати приймати натще і між їдою.
3. Похідні параамінобензойної кислоти знижують активність сульфаніламідів (сіль пеніциліну, розчинена на новокаїні).
4. Поєднання з антибіотиками розширює спектр антимікробної дії.

5. Токсичність сульфаніламідів зменшується призначенням вітамінів групи В і вітаміну С, фолієвої кислоти.
6. Передозування частіше зустрічається у дітей і в похилому віці (особливо після 10 – 14 доби лікування).
7. Комбінування сульфаніламідів з поліміксином ефективно для захворювань, викликаних протеєм, з левоміцетином і тетрацикліном – посилює токсичність сульфаніламідів.
8. Застосування у знижених дозах сприяє утворенню резистентних штамів.
9. Сульфаніламід не застосовувати з препаратами, які в метаболізмі змінюють свою або чужу активність.
10. Стрептоцид не сумісний з дигітоксеном, ізадриним, хлористоводневою кислотою, кофеїном, фенобарбіталом.
11. За наявності гною, крові, де є ПАБК, активність препаратів знижується.
12. Посилюють гіпоглікемічну дію пероральних протидіабетичних засобів (похідних сульфонсечовини).

### **Окремі препарати:**

**Норсульфазол** (сульфатіазол) має широкий спектр дії до коків і бацил. Добре всмоктується, 80% виділяється у незміненому вигляді. У перший прийом рекомендовано 2г, потім по 1г кожні 4-6 год. до зниження температури.

**Уросульфан** активний до стафілококів і кишкової палички. Добре всмоктується і виділяється з сечею, накопичуючись у ній, тому використовують для лікування інфекцій сечовивідних шляхів. Призначають у порошках і таблетках по 0,5 - 1г 3-5 разів на добу.

**Сульфаноетоксин** – препарат пролонгованої дії, виділяється з сечею до 96-114 год. Добре всмоктується. Його призначають при підгострому й хронічному перебігу інфекційних хвороб – пневмонії, тонзиліті, малярії, інфекціях сечовивідних і жовчовивідних шляхів, дизентерії, при лікуванні нагноєнь хірургічних ран всередину в тяжких випадках 2г, середньої тяжкості - 0,5-1г, через 7-10 днів дозу знижують у 2 рази.

**Сульфадиметоксин** – препарат надтривалої дії, спектр дії, як у сульфамонетоксину, високочутливий до кишкової палички. Добре проникає у плевральну рідину. Через 30 хв після прийому виявляється в крові, у 1,5-4 рази більше його в жовчі, ніж у крові. У першу добу доза складає 1-2г, потім на наступну добу 0,5-1г. Застосовують для лікування сечо- і жовчовивідних шляхів, гінекологічних хвороб, остеомієліту, пневмонії.

**Сульфален** – препарат надтривалої дії. Добре всмоктується з ШКТ, але всмоктування затримується при вживанні його після їди. Максимальна концентрація в крові через 4-6 год. після прийому і постійна тривала концентрація впродовж тривалого періоду. Через 9 днів з сечею виводиться лише 60% прийнятої дози через добру реабсорбцію препарату в ниркових каналцях. Мало зв'язується з білками, тому висока концентрація в плазмі активної форми препарату. Виводиться з жовчю. Застосовують, як і інші сульфаніламідни, в 1-ий день 1г, потім по 0,2г за 30 хв. до їди 1 раз на добу або по 2г 1 раз в 7-10 днів при хронічних процесах.

**Сульфін** – це препарат, що повільно всмоктується з кишечника і довго в ньому затримується. Виділяється переважно з калом. Лікують ним кишкові інфекції, призначають для передопераційної підготовки до операцій на товстому й тонкому кишечнику. Приймають по 1г через 4год., потім 5, 4, 3 рази на добу.

**Салазосульфопіридин** (сульфасалазін) – це поєднання сульфопіридину з саліциловою кислотою. Препарат активний до пневмо-, стрепто-, гонококів, кишкової палички. Накопичується у

сполучній тканині кишечника і поступово розпадається, здійснюючи протизапальну й антибактеріальну дію. Застосовують для лікування неспецифічного виразкового коліту. Погано всмоктується з ШКТ, виділяється з фекаліями. Препарат призначають всередину в 1-ий день по 0,5г 4 рази, на 2-ий день по 1г 4 рази, на 3 і 4-ий дні – по 1,5-2г 4р. (при добрій переносимості), потім переходять на підтримуючу дозу (1,5-2 г/добу) протягом кількох місяців. Приймають після їди, запиваючи великою кількістю 1-2% розчину натрію гідрокарбонату.

**Бактрим, бісептол, ко-тримоксазол** – це комбінований препарат з сульфаметоксазолу і триметоприму в комбінації 5:1. Обидві складові забезпечують бактерицидний ефект, створюючи синергізм і здійснюючи подвійну блокаду в синтезі тетрагідрофолату. Препарат ефективний для лікування грам + і грам- -негативної флори, стійкої до інших сульфаніламідів. Добре всмоктується при прийомі всередину, максимальна концентрація в крові досягається через 1-3 год. і тримається 7 год. Обидві складові наполовину зв'язані з білками плазми. Найвища концентрація бактриму спостерігається в легенях і нирках. Елімінація з крові відбувається повільно (довше 36 год.). Бактрим призначають всередину по 2 таблетки (в таблетці 400 мгсульфаметоксазолу і 80 мг триметоприму) 2 рази на добу при бронхіті, гнійних процесах у легенях, пневмонії, інфекціях сечових шляхів, сепсисі, гонореї, інфекціях ШКТ і хірургічних інфекціях.

**Нітрофурани** - це препарати, близькі до антибіотиків широкого спектру дії, які використовують для лікування інфекцій сечовивідних шляхів і кишечника. Вони дешевші від антибіотиків, добре всмоктуються і рівномірно розподіляються. Виділяються, як і їх метаболіти, нирками, частково з жовчю в просвіт кишечника.

**Спектри їх дії** – кишкова і дизентерійна палички, сальмонели, холерний вібріон, лямблії, трихомонади, стафілококи, збудник газової гангрені. Нітрофурани активні при стійкості мікроорганізмів до інших протимікробних засобів, вони рідко викликають дисбактеріоз і кандидоз, добре всмоктуються з ШКТ, швидко і рівномірно



проникають у тканини. Не пригнічують імунітет, посилюють фагоцитоз. Мають бактерицидну дію.

### **Найпоширеніші препарати:**

**Фуразолідон**, який впливає сальмонели, холерний вібріон, лямблії, трихомонади. Є інгібітором MAO, підвищує чутливість до спиртних напоїв. Призначають після їди 0,1 – 0,15г 4 рази на добу не більше 10 днів. Створює високу концентрацію в сечі при виведенні.

**Фурадонін** активніший, ніж фуразолідон. Виводиться також з жовчю. Проникає через плаценту. Призначають у таблетках по 0,05 - 0,1 4 рази на добу.

**Фуразидин (фурагін)** використовують для лікування гнійно-запальної інфекції, парантерально вводиться 0,1 – 0,2г 3 рази на добу 7–10 днів. Місцево вживають для промивань і спринцювань, в очній практиці.

**Фарінгосепт** активний до гемолітичного стрептокока, пневмокока. Використовують для лікування захворювань носоглотки, сублінгвально 3–5 таблеток на добу через 15 – 30 хв. після їди протягом 3-4 днів. Після прийому таблетки заборонено приймати їжу протягом 3 год.

**Хіноксидин** активний для палички Фрідлендера, синьогнійної, кишкової й дизентерійної паличок, сальмонел, стафілококів і збудників газової гангрені. Призначають по 0,25г 3 рази на добу після їди, максимальна добова доза 1г при тяжких запаленнях у черевній порожнині.

Аналогічний *диоксидин*, але менш токсичний, можна його вводити внутрішньовенно і внутрішньопорожнинно при сепсисі. Протипоказаний при недостатності наднирників, вагітності.

**Похідні оксихіноліну** діють в основному на грамнегативну флору і найпростіших (дизентерійну амебу, лямблії, трихомонади). За фармакокінетичними властивостями їх ділять на ті, що погано

всмоктуються (мексаформ, мексаза, інтестопан), і ті, що добре всмоктуються з ШКТ (5 - НОК). Виділяються в активному стані через нирки.

**Ентеросептол** активний для кишкової палички, збудників дизентерії. Не всмоктується з ШКТ, тому створює в ньому високу концентрацію, що використовують також для передопераційної підготовки. У своєму складі має йод, тому на 2-3 день лікування може дати диспепсичні розлади, кашель, біль у суглобах. Входить у склад дермозолону, мексаформу, мексази. Застосовують при ентероколітах, амебносії, діареї.

**Через побічні ефекти** – диспепсичні явища, неврити, зокрема здорового нерва, мієлопатія - ентеросептол почали використовувати рідше.

**Нітроксолін (5-НОК)** – найменш токсичний з оксихінолінів. Добре всмоктується і виділяється нирками в незміненому вигляді. Добре проникає в простату. Не рекомендують дітям молодшого віку. Використовують для лікування гострих і хронічних інфекцій сечовивідних шляхів, простатитів, після операцій на цих органах.

**Фторхінолони** мають сильну бактерицидну дію ультраширокого спектру на велику кількість аеробних Г+ та Г– мікроорганізмів і разом з цефалоспоринами найбільше розповсюджені, вивчені і вживані. Є кілька поколінь фторхінолонів:

I-покоління (80-ті роки) – ципрофлоксацин (ципробай), офлоксацин (заноцин, таривід), цифран, норфлоксацин, пефлоксацин (пефлоцин).

II-покоління (90-ті роки) – левофлоксацин, гатифлоксацин.

III-покоління - респіраторні фторхінолони – тровафлоксацин, моксифлоксацин.

Препарати III покоління активні до мікроорганізмів, що містяться внутрішньоклітинно. Стійкі до β-лактамаз. Мають імуномодельючу дію.

Всі фторхінолони добре всмоктуються при прийомі всередину. Прийом їжі і антациди дещо продовжують всмоктування. Препарати добре проникають у всі органи і тканини, зв'язування з білками не більше 30%. Фторхінолони з організму виділяються повільно в основному нирками, хоча для пefлоксацину основний шлях елімінації – позанирковий, а для ципрофлоксацину, норфлоксацину, еноксацину – важливі обидва шляхи.

В основному фторхінолони добре переносяться, але можливі побічні ефекти.

**Побічні ефекти** - див. розд.2.3.

**Протипоказані до застосування** у дітей до 14 років і годувальниць (формування хряща); людей старших 60 років, у пацієнтів з судомним синдромом, паркінсонізмом, хворих з нирковою недостатністю.

### **Фармакобезпека**

1. Не застосовувати з залізовмісними препаратами, ранітидином.
2. Протимікробна дія зменшується при призначенні інших антибактеріальних засобів, що порушують синтез нуклеїнових кислот (тетрациклін, рифампіцин, нітрофурани) і білка (левоміцетин).
3. Посилюють дію ліків, що метаболізуються системою цитохром P<sub>450</sub> (теофілін, еуфілін, кофеїн).
4. Добре надходять у рідини і тканини організму.

Властива значна тривалість дії, що дає змогу призначати 1 – 2 рази на добу.

### **Окремі представники:**

**Ципрофлоксацин (ципробай)** – це один з найактивніших й найширше застосованих препаратів цієї групи. Препарат добре

проникає в різні органи, мокротиння, плевральну рідину, легеню, накопичується у мигдаликах.

Фармакокінетика ципрофлоксацину змінюється у хворих похилого віку, при ХНН і ХПН (можливі інтоксикації). При інфекціях органів дихання застосовують по 0,25–0,5г 2 рази на добу або по 0,2г двічі внутрішньовенно. Препарат ефективний при інфекціях сечовивідних шляхів, остеомієліті, черевній інфекції, менінгіті.

**Пефлоксацин (абактал)** має аналогічні фармакологічні властивості, вживають по 0,4г 2 рази на добу всередину або внутрішньовенно. Доза може при потребі бути збільшена вдвоє. Ефективний, крім вище вказаного, при лікуванні інфекції жовчовивідних шляхів і перитоніту.

**Офлоксацин** має антимікробну активність, як у ципрофлоксацину, але кращі фармакологічні параметри – довший період напіввиведення і вищу концентрацію в сироватці. Застосовують при інфекціях уrogenітальної ділянки і патології органів дихання по 0,2-0,4г 2-3 рази в день.

**Ломефлоксацин** – це препарат з двома молекулами фтору (дифторхінолон), що дозволяє впливати на синтез ДНК бактерій. Дуже активний до грам<sup>-</sup> бактерій, що важливо у лікуванні інфекційних процесів. Швидко всмоктується, його біодоступність 98%. На ці показники не впливає прийом їжі. Тільки 10% зв'язується в крові з білком. Накопичується в усіх органах і тканинах. У хворих похилого віку, при печінковій недостатності дози не змінюють, при нирковій недостатності дозу не змінюють в перший день (400 мг на добу), потім – по 200 мг 1 раз в день.

## 2.2.10. Клінічна фармакологія протівірусних препаратів

Протівірусні препарати повинні проникнути всередину мікроба і брати участь у його метаболізмі. Вони можуть метаболізуватися ще до того, як проникли в мікроорганізми. Тому з вірусами медицині вести боротьбу складно, тим більше, що ознаки захворювання, а отже і

лікування, починаються після максимального розмноження вірусів. У перспективі робота над створенням високо ефективних противірусних препаратів для профілактики вірусних захворювань.

**Мідантан (амантадин)** блокує включення вірусу в клітини людини. Його використовують при епідемії грипу для профілактики вірусного грипу, тоді захворювання має легший перебіг. Препарат виділяється нирками, тому при ХНН потрібно знижувати дозу. Побічна дія проявляється диспепсичними проявами, сонливістю, депресією. Обережності потребує поєднання лікування амантадином хворих на епілепсію й церебральний атеросклероз.

**Ремантадин** – аналог амантадину – активніший від останнього.

**Інтерферон** – це поліпептид, який утворюється в організмі при зараженні вірусами. Одержують з культури лейкоцитів людини. Як природний фактор бере участь у виздоровленні при інфекційних хворобах. Випускається в ампулах по 2 мл (в сухому вигляді), його розводять дистильованою водою. У кожний носовий хід вводять по 5 крапель розчину 2 рази на добу.

**Ацикловір (зовіракс)** – це синтетичний аналог пуринових нуклеотидів. Активний щодо вірусів герпесу, Епштейна-Барра, цитомегаловіруса. Препарат блокує реплікацію ДНК. Випускається у лікарських формах для внутрішньовенного введення, у мазі, кремні й очних краплях. Внутрішньовенно ацикловір вводять по 5 мг/кг маси тіла кожні 8 год. протягом 5-7 днів. Особливо людям похилого віку дозу треба коригувати згідно величини клубочкової фільтрації. Місцево препарат використовують при герпетичному ураженні очей, шкіри, статевих органів, при герпетичному менінгіті.

**Ганцикловір** – аналог ацикловіру. Активний щодо цитомегаловіруса. Призначають всередину по 10-20 мг/кг кожні 6 год.

**Аденозину арабінозид (відарабін)** – це пуриновий нуклеотид. Після доведеного введення препарат зазнає перетворення і розподілюється в тканинах, блокує ДНК-полімеразу вірусів простого герпесу і гепатиту

типу В. Відарабін ефективний при герпетичному енцефаліті, генералізованій герпетичній інфекції новонароджених, у хворих з імунодефіцитом, з гепатитом В. При енцефаліті вводять внутрішньовенно в дозі 15 мг/кг на добу протягом 10 днів, новонародженим – в дозі 5 мг/кг на добу. Для кератитів є препарат у формі очної мазі. Побічні ефекти: тошнота, блювання, анорексія, розлади ЦНС, панцитопенія.

**Азидотимідин (зідовудін, ретровір)** здатен блокувати реплікацію вірусу СНІДу. Після довенного введення біодоступність складає 70%, при прийомі всередину – 60%. Біля 20% виводиться нирками в незміненому вигляді. Застосовують довенно в дозі 200 мг або всередину від 0,5 до 1,5 мг/кг. Побічні ефекти – анемія, нейтропенія.

### **2.3. Побічна дія антибактеріальних лікарських препаратів.**

#### **Специфічні побічні ефекти, їх прояви і профілактика, шляхи усунення**

Побічні дії антибактеріальних засобів можуть бути спільними для препаратів різних груп. Їх можна поділити на *алергічні* (еритема, кропив'янка, кон'юнктивіт, анафілактичний шок), фармакотоксичні з впливом на різні органи і системи, специфічні для певних груп (диспепсичні розлади – на ШКТ, нефротоксичні, гематотоксичні – з розвитком пенічних станів, анемії, внутрішньосудинного гемолізу) й імунобіологічні реакції (дисбактеріоз, порушення імунітету тощо).

**Пеніциліни** найчастіше серед інших викликають алергічні реакції, з метою профілактики яких ретельно вивчають анамнез, не застосовуючи препарати місцево, після введення препаратів спостерігають за хворим протягом 30 хв. Крім того, бензинпеніцилін може спричинитися до розвитку суперінфекцій, при швидкому внутрішньому введенні викликати судоми. Ампіокс може бути причиною болючості в місці введення флебітів, амоксицилін з клавулоновою кислотою можуть дати холестатичну жовтяницю і гепатит.

Для *цефалоспоринів* характерні всі три групи побічних дій. Їх застосування у вагітних можливе лише за життєвих показань, а годування грудьми слід припинити. Фармакотоксичні реакції стосуються в основному ШКТ, крові. Деякі цефалоспоринони у вигляді солей можуть накопичуватися в жовчному міхурі, підвищувати трансамінази й креатинін сироватки крові, викликати місцеві реакції (болючість, флебіт). При довенному введенні можливі флебіти.

Побічні дії фармакотерапії *тетрациклінами* характерні алергічними реакціями, з боку ШКТ – диспепсичними розладами й ерозіями стравоходу, гематотоксичністю, суперінфекцією, ураженням печінки й нирок. Специфічними для даної групи є пігментація шкіри й слизових, зубної емалі у дітей, підвищення внутрішньочерепного тиску, гіповітаміноз і фотосенсибілізація.

Профілактика описаних явищ полягає у лікуванні дорослих і дітей після 8 років з контролем за станом крові й внутрішніх органів, за дозами препаратів в залежності від функції нирок і печінки.

Ускладнення лікування *аміноглікозидами* загальновідомі – ото- і нефротоксичність препаратів. Ототоксичність незворотна і пов'язана з загибеллю закінчень слухового нерва. Клінічними проявами ураження нерва є шум у вухах, зниження гостроти слуху, вестибулопатії (запаморочення, ністагм). Нефротоксичність зумовлена некрозом епітелію ниркових каналців. Клінічно це проявляється поліурією, потім з'являється білок у сечі і зростає рівень креатиніну крові. З метою виявлення фармакотоксичності аміноглікозидів рекомендується аудіометрія кожні 10 днів і контроль за функцією нирок. Можливі побічні ефекти, крім алергічних, у вигляді периферичних нейропатій, м'язових фібриляцій, суперінфекцій, коливань АТ.

Побічні ефекти *макролідів*, як і всіх інших антибактеріальних засобів, найчастіше характерні диспепсичним синдромом і гепатотоксичністю (підвищення рівня білірубіну і печінкових трансаміназ у сироватці крові). Кларитроміцин крім того, може спричинити стоматит, тромбоцитопенію, тривожність, безсоння.

Побічні ефекти *карбонемів* характерні місцевими реакціями – болючістю, тромбофлебітом, алергічними реакціями, гематотоксичністю, що потребує контролю за аналізом крові.

При застосуванні *глікопептидних антибіотиків* треба враховувати прояви алергічних реакцій; ванкомицин може дати синдром “червоної людини”, пов'язаний з вивільненням гістаміну і характерний свербіжем, болем у грудній клітці, ангіоневротичним набряком. Крім того, можливі гематотоксичні реакції, диспепсичні явища, ото-, нефротоксичні й місцеві реакції.

Серед найчастіших побічних ефектів *амфеніколів* є гематотоксичність, нейротоксичність (психомоторні розлади, зорові й слухові галюцинації, зниження гостроти слуху й зору), ураження ШКТ, що вимагає контролю за їх функцією в процесі лікування і призначенні препаратів строго за показаннями і протипоказаннями.

Побічні реакції *хлорамфеніколу* – найчастіше гематотоксичність, нейротоксичність, ураження ШКТ й алергічні реакції. Для профілактики виникнення таких явищ слід вибирати дозу і кратність введення препаратів і проводити контроль за безпечністю лікування в процесі фармакотерапії.

Специфічними побічними діями для *сульфаніламідів* є дисбактеріоз (посилення бродіння і гниття, гіповітаміноз, авітаміноз В, К); лейкопенія, агранулоцитоз; алергічні реакції; кристалурія, якій сприяють процеси запалення сечовивідних шляхів і їжа кислого характеру; ядерна жовтяниця у дітей (недостатність глюкуронілтрансферази); токсичний вплив на ЦНС – нудота, запаморочення.

З метою профілактики цих станів рекомендовано їх не давати дітям, вживати не більше 7 днів і запивати великою кількістю рідини, краще лужного характеру.

Специфічними для *нітрофуранів* побічними реакціями є нейротоксичні (головний біль, полінейропатії, ураження зорового



нерва) й гематотоксичні прояви (еозинофілія, гемоглобінемія), для попередження яких слід враховувати індивідуальну чутливість, контролювати периферичну кров і застосовувати препарати протягом 3 – 6 днів.

Прийом *фторхінолонів*, крім алергії, може спричинити фармакотоксичні реакції з боку всіх органів і систем (ШКТ, ЦНС, крові, серцево-судинної системи з гіпотонією), м'язову слабкість, міалгії й імунологічні реакції, дисплазію хрящової тканини у дітей, біль голови, запаморочення, дисбактеріоз.

З метою їх профілактики застосовують препарати у відповідному дозовому режимі, залежному від важкості хвороби, стану нирок і печінки, не використовуючи фторхінолони у віці до 18 років, вагітних і лактуючих жінок.

При застосуванні *антивірусних засобів* слід враховувати можливість ураження ШКТ, гематотоксичності, ураження ЦНС і нирок. Для профілактики виникнення побічних ефектів слід враховувати співвідношення між ефективністю і безпечністю при фармакотерапії, контроль за станом крові і функцією нирок.

## **2.4. Комбіноване застосування антибактеріальних лікарських препаратів. Взаємодія їх з іншими препаратами**

У процесі фармакотерапії інфекційних хвороб виникає потреба комбінувати антибактеріальні засоби для підсилення ефекту. Крім того, інфекційна патологія дуже часто поєднується з хронічними змінами внутрішніх органів (виразкова хвороба шлунка і 12 палої кишки, пієлоци гломерулонефрит, гепатит, бронхіальна астма, артеріальна гіпертонія, СН, цукровий діабет), які постійно контролюються певними групами ЛЗ.

Комбінація препаратів різних фармакологічних груп на етапах фармакокінетики змінює ефективність ЛЗ. *Бензилпеніцилін й інші пеніциліни* не можна призначати одночасно з НПЗП. Комбіноване призначення ампіциліну з алопуринолом посилює можливість виникнення алергічних реакцій, ефективність антикоагулянтів, аміноглікозидів, знижує ефективність пероральних контрацептивів.

Амоксицилін і цефалоспорин не призначають одночасно з бактеріостатичними засобами, не змішують в одному шприці з іншими препаратами.

**Цефалоспорини** не поєднуються з еритроміцином. Більшість з них не застосовуються з петльовими діуретиками, етанолом. При потребі комбінувати з іншими антибіотиками не слід їх змішувати в одному шприці – спочатку цефалоспорин, потім аміноглікозид. Цефазолін не поєднувати з антикоагулянтами непрямої дії – підвищується кровоточивість. Обережно при поєднанні з аміноглікозидами та поліміксинами – можливе підвищення нефротоксичності.

**Тетрацикліни** не застосовуються одночасно з ерготаміном, вітаміном С, препаратами кальцію, стрептоміцином, пеніциліном. Вони знижують рівень протромбіну крові у хворих, що приймають антикоагулянти. Порушується їх всмоктування антацидами, прийомом солей кальцію, магнію, заліза, виведення пришвидшується алкоголем, барбітуратами, фенітоїном. Тетрацикліни знижують активність пероральних контрацептивів. Рекомендовано приймати їх з вітамінами групи В і ністатином. Тетрацикліни створюють стійкі сполуки з кальцієм у кістковій тканині (жовто-сіро-коричневі зуби). При одночасному застосуванні їх з ретинолом зростає ризик розвитку внутрішньочерепної гіпертензії.

**Аміноглікозиди** при одночасному застосуванні з нефротоксичними препаратами інших лікарських груп посилюють свою нефротоксичність. Токсичність гентаміцину підсилюють препарати, що блокують нервово-м'язову передачу (засоби для наркозу, міорелаксанти), можливе також при цьому пригнічення дихання.

**Макроліди** конкурують з цитохромом P<sub>450</sub>, можуть змінювати безпечність і ефективність препаратів, що застосовуються одночасно з ними. Макроліди з антигістамінними засобами II покоління посилюють концентрацію їх метаболітів з кардіотоксичною дією й аритмогенним ефектом (подовження інтервалу Q-T на ЕКТ). Еритроміцин підвищує в крові концентрацію теофіліну, кофеїну, теоброміну, карбамазепаму. Кларитроміцин несумісний з алкалоїдами ріжків, терфенадином, підвищує в крові, рівень теофіліну, підсилює ефекти дигоксину й варфарину.

**Карбапемі** слід вводити лише з дозволеними розчинниками, враховувати можливість фармакокінетичної взаємодії. Поєднання імipенему з ганцикловіром може викликати генералізовані судоми.

**Глікопептиди** є ото- і нефротоксичні. Ця властивість посилюється при комбінації з нейро- або нефротоксичними засобами (фуросемідом, аміноглікозидами). Одночасне застосування ванкоміцину й засобів для анестезії супроводжується гіперемією шкіри, розвитком гістаміноподібної реакції.

Можливі взаємодії **сульфаніламідних препаратів** з препаратами інших груп і результати при цьому подані в табл.22.

*ТАБЛИЦЯ 22*

**Можлива взаємодія сульфаниламідних препаратів з іншими лікарськими**

**засобами та харчовими продуктами** (за Л.С. Страчунським та співавт., 2002;

Л.В. Дериведмідь та співавт., 2001; Л.В. Савченковою та співавт., 2003)

<b>Препарат</b>	<b>Сульфаниламід</b>	<b>Результат взаємодії</b>
Триметоприм	Усі	Підвищення сили та
Непрямі антикоагулянти		Підвищення ризику кровотеч (симптоми

<b>Препарат</b>	<b>Сульфанілами</b>	<b>Результат взаємодії</b>
Синтетичні гіпоглікемічні засоби	Усі сульфаніламід	Гіпоглікемія (симптоми передозування синтетичних гіпоглікемічних засобів), перехресні алергійні реакції
НПЗП		Симптоми передозування НПЗП
Місцеві анестетики (бензокаїн, прокаїн, прокаїнамід)  Зелені частини рослин, цвітна капуста, шпинат, боби (рослини, що містять велику кількість парааміно-бензойної кислоти)		Зниження активності сульфаніламідів
Кислі продукти (лимон, журавлина, томати)	Усі сульфаніламід (більше сульфаніламід,	Підвищення ризику розвитку кристалурії
Аскорбінова кислота, гексаметилентетрамін (засоби, що підкислюють сечу)	Усі сульфаніламід и (більше — сульфаніламід,	
Похідні аміносаліцилової кислоти	Сульфаніла мід	Забезпечення протимікробної та
Антибіотики	Фталілсульф атіазол (фталазол)	Потенціювання антибак-теріального ефекту
Хлорамфенікол	Усі сульфанілам	Пригнічення

Препарат	Сульфанілами	Результат взаємодії
(левоміцетин)	іди	кровотворення
Сульфаніламід, що добре всмоктується	Фталілсульфатіазол (фталазол)	Потенціювання антибактеріального ефекту
β-Лактамні антибіотики	Сульфадиметоксин	Зниження ефекту антибіотиків
Рифампіцин	Сульфаметоксазол/триметоприм	Зменшує період напіввиведення триметоприму
Діуретики (більше тіазиди)		Підвищення ризику розвитку тромбоцитопенії, перехресні алергійні реакції
Похідні саліцилової кислоти		Підвищення дії похідних саліцилової кислоти
Пероральні контрацептиви		Зниження надійності контрацепції (пригнічення кишкової мікрофлори та зменшення кишково-печінкової циркуляції гормональних сполук)

Препарат	Сульфанілами	Результат взаємодії
Фолієва кислота	Сульфадиме токсин,  сульфален, сульфадимез ин, сульфаметок сипіридазин, сульфамоно метоксин, сульфанілам ід, сульфатіазо л, сульфатіазо л срібла, сульфацетам ід, сульфінпіраз он	Знижується ефективність сульфаніламідів (конкурентний антагонізм)
Протиепілептичні лікарські засоби	Усі сульфанілам іди	Підвищується побічна дія протиешлептичних препаратів
Протисудомні засоби		Підсилюється побічна дія сульфаніламідів за рахунок збільшення їх вільної фракції в крові
Циклоспорин	Сульфадіази н, сульфамоно метоксин	Підсилюється побічна дія циклоспорину

Препарат	Сульфанілами	Результат взаємодії
Метотрексат	Сульфадиме токс ин, сульфадимез ин,  сульфален, сульфа- метоксипіри	Підсилюється дія метотрексату
Протималярійні лікарські засоби Цитостатичні	Сульфадіаз ин	Підсилюється побічна дія протималярійних препаратів
Аміодарон	Сульфадіаз	Підсилюється побічна дія
Гормональні контрацептиви	Сульгін, сульфамоно метоксипіри	Підсилюється побічна дія сульфаніламідів

При лікуванні *нітрофуранами* слід ураховувати їх антагонізм з сульфаніламидами і налідиксивою кислотою. Оскільки фуразолідон є антагоністом MAO, а це підвищує активність адреноміметиків прямих і непрямих, не можна призначати їх з препаратами цих груп, а також з інгібіторами MAO, не вживати при лікуванні алкоголь і сир.

При застосуванні *фторхінолонів* можливі комбінації з препаратами інших груп і виникнення різних ефектів, представлених в таблиці 23.

ТАБЛИЦЯ 23

### Взаємодія фторхінолонів з препаратами інших фармакологічних груп

(Е.Н. Падейская, В.П. Яковлев, 1 995)

Препарат и	Можливі ефекти	Механізм взаємодії	Фторхінолони, для яких можлива взаємодія

Препарати	Можливі ефекти	Механізм взаємодії	Фторхінолони, для яких можлива взаємодія
Антациди, препарати вісмуту, сукральфат	Зниження біодоступності фторхінолонів	Зв'язок фторхінолонів з іонами металів	Усі фторхінолони
Теофілін, амінофілін	Передозування ксанТИНІВ	Інгібування фторхінолонами метаболізму ксантинів	Норфлуксацин, пефлуксацин, ципрофлуксацин
Пероральні антикоагулянти	Зниження згортання крові	—	Норфлуксацин, пефлуксацин, Офлуксацин, ципрофлуксацин
НПЗП	Підвищення збудливості ЦНС, судом	Інгібування процесу зв'язування ГАМК із рецепторами	Норфлуксацин, офлуксацин, ломефлуксацин, ципрофлуксацин



Препарати	Можливі ефекти	Механізм взаємодії	Фторхінолони, для яких можлива взаємодія
Алкоголь	Підвищення збудливості ЦНС, судоми	Інгібування процесу зв'язування ГАМК з рецепторами	Усі фторхінолони
Метронідазол, іміпенем	Підсилення побічної дії на центральну нервову систему	—	—
Азлоцилін, циметидин внутрішньовенно, пробенецид	Підвищення концентрації фторхінолонів у крові	Зниження канальцевої секреції	Фторхінолони, що виводяться переважно із сечею
Інфузійні розчини з лужним рН	Зниження антибактеріального ефекту	Нейтралізація	Фторхінолони для внутрішньовенного введення
Глюкокор	Тендовагініт,	—	Моксифлоксацин

Препарати	Можливі ефекти	Механізм взаємодії	Фторхінолони, для яких можлива взаємодія
ти-костероїдні засоби	розрив сухожиль		

**Метронідазол** підвищує токсичність алкоголю, пероральних антикоагулянтів (кумариновий ряд). Поєднання метронідазолу з барбітуратами знижує ефективність першого. Переважну більшість антибіотиків не слід змішувати з іншими препаратами в одному шприці, ін'єкційними розчинами, особливо натрійвмісними.

**Противірусні препарати** посилюють ото- і нефротоксичність при застосуванні з препаратами, що мають таку ж побічну дію. При вживанні зидовудину й ганцикловіру підвищується ризик розвитку анемії й нейропенії.

Рівень противірусних препаратів різко знижується при застосуванні разом з препаратами-інгібіторами цитохрому Р450. При одночасному застосуванні статинів з індинавіром посилюються рабдоміоліз.

## **2.5. Принципи вибору антибактеріальних засобів при інфекційних захворюваннях. Умови, які впливають на клінічний ефект антибактеріальних препаратів**

Вибір найефективнішого препарату для лікування інфекційних хвороб залежить від ідентифікації мікроорганізму, що здійснюється спочатку за клінічними даними, а потім шляхом одержання культури збудника і визначення чутливості до антибактеріальних препаратів. Іноді кількаразові посіви інфектматеріалу (наприклад, крові при

сепсисі) не є ефективними. Тому при сепсисі неясної етіології спочатку використовують антибіотики пеніцилінового ряду (півсинтетичні пеніциліни) або цефалоспорини. У міру фармакотерапії при неефективності через 2-3 дні антибактеріальні засоби замінюють на все новіші, з ширшим спектром дії.

Ефективність антибактеріальної терапії дуже залежить від тривалості циркуляції препарату в крові, тобто має значення при виборі препарату з однаковим антибактеріальним спектром період піввиведення препарату і його кліренс. Нирковий кліренс ампіциліну нижчий, ніж у бензилпеніциліну, тому при внутрішньовенному краплинному введенні їх в однаковій дозі рівень ампіциліну буде в 2 рази вищий, а період піввиведення у 2 рази довший, як у бензилпеніциліну.

Значення концентрації антибіотиків у сечі з позицій ефективності лікування визначається можливістю ліквідації джерела реінфекції в нирках при санації сечі і співвідношенням концентрації антибіотиків в тканині нирок до його концентрації в канальцевій сечі. Адже затримуючись у тканині нирок (і створюючи нефротоксичність), вони можуть погано дифундувати у сечу. У таких випадках необхідна корекція доз з урахуванням ступеня ХНН за існуючими схемами і номограмами.

При проведенні антибактеріальної терапії у перші дні, коли ще немає даних про характер патогенної мікрофлори та її чутливості до протибактеріальних препаратів використовуються антибіотики широкого спектру дії, до складу яких входять інгібітори бета-лактамаз. Найгрунтовніше вивчені і широко використовуються комбіновані препарати амінопеніцилінів й інгібіторів бета-лактамаз (ко-амоксиклав, ампіцилін/сульбактам).

Добре зарекомендував себе амоксиклав, до складу якого, крім амоксициліну, входить клавуланова кислота, яка забезпечує високу бактерицидну активність амоксиклаву, що значно перевищує дію інших антибіотиків. Невисока токсичність, навіть при значному передозуванні, дає можливість вживати його дітям грудного віку по 0,5

чайної ложки суспензії, від 0,75 до 1,25 мл у краплях. Суспензія готується шляхом розведення водою, згідно з інструкцією відповідної дози препарату, який міститься в флаконі.

Ко-амоксиклав на даний час вважається препаратом вибору при лікуванні позалікарняних інфекцій дихальних шляхів у дорослих і дітей (середній отит, синусит, загострення хронічного бронхіту, пневмонія), як гострих, так і хронічних. У клінічних дослідженнях показана ефективність ко-амоксиклаву при неускладнених і ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, органів малого тазу, гонореї.

Ампіцилін/сульбактам добре вивчений при змішаній аеробно-анаеробній інфекції (інтраабдомінальна, гінекологічна, ранева, остеомієліт, сепсис), а також при менінгіті, викликаному продукуючими бета-лактамазу штамми *H. Influenzae*. Показана ефективність ампіцилін/сульбактаму для профілактики хірургічних інфекцій, особливо при операціях на кишечнику та органах малого тазу. За останні роки створена нова лікарська форма ампіцилін/сульбактаму для прийому всередину (сультаміцилін), що дозволяє використовувати препарат в амбулаторній практиці.

Тикарцилін/клавуланова кислота та піперацилін/тазобактам показані для лікування тяжких інфекцій у стаціонарі, викликаних резистентними штамми бактерій. Ефективність піперацилін/тазобактаму при монотерапії показана в контрольованих дослідженнях при лікуванні перитоніту, пневмонії в реанімації і у хворих з агранулоцитозом.

Цефоперазон/сульбактам менш вивчений, ніж комбіновані препарати пеніцилінів. Є дані про успішне використання цього засобу при лікуванні тяжких госпітальних інфекцій, викликаних стійкими до цефоперазону мікроорганізмами.

При проведенні ступінчастої терапії перевагу надають антибактеріальним препаратам, що мають дві лікарські форми — як для парентерального введення, так і для застосування всередину. Однак для прийому всередину можливе призначення антибіотиків інших груп, які мають подібні антимікробні властивості та однаковий рівень набутої

резистентності. Вибраний препарат повинен мати також високу біодоступність, не взаємодіяти з іншими засобами, добре переноситися, мати тривалий період напіввиведення та низьку вартість курсу лікування.

При розладах травлення (кишковій інфекції) призначають фталазол (ніфруксазид-"дорослий") у таблетках або лінекс, ніфруксазид-"дитячий" (суспензія) по 1г кожні 4 години у 1-2-ий день, потім по 1г кожні 6 годин на 3-4-ий день, на 5-6-ий день — по 1г кожні 8 годин.

Антибактеріальний засіб підбраний раціонально, якщо терапія ним є етіотропною – виділений збудник, визначена кількість мікробних тілець в одиниці об'єму отриманого матеріалу і чутливість етіологічного збудника до спектра антибіотиків з урахуванням локалізації інфекційного процесу і накопичення препарату в органах і тканинах. Введення антибактеріального засобу слід проводити в такому дозуванні, щоб створити постійну терапевтичну концентрацію в органах і тканинах згідно інструкцій до застосування та оцінки взаємодії препарату з іншими медикаментами. Кратність введення вибирають, виходячи з функції нирок і печінки, а шлях уведення – з урахуванням важкості стану.

При можливості вибору серед кількох препаратів – антибіотиків перевагу надають найефективнішому і найменш токсичному з них, враховуючи вік хворого і його масу, алергічні реакції в анамнезі, наявності сукупності хвороб, які впливають на фармакокінетику препарату, період вагітності й лактації.

Можлива й емпірична терапія інфекційних хвороб – застосування антимікробних препаратів до одержання інформації про збудника і його чутливості до ЛЗ. Емпіричну терапію проводять з урахуванням найбільш вірогідних збудників даної інфекції і найвірогіднішої їх чутливості до доступних антибактеріальних засобів, а також враховуючи локальні дані про антибіотикорезистентність збудників.

При гострих вірусних захворюваннях дихальних шляхів (неускладнених) антибіотики не використовують, оскільки вони не

мають протівірусної дії, і в той же час їх застосування може привести до появи резистентних штамів мікробів, з однієї сторони, і побічних ефектів у пацієнтів – з іншої.

Для емпіричної терапії нетяжких чи середньої важкості захворювань вибирають препарат вузького спектру дії, при тяжкому перебігу – або препарати широкого спектру, або комбіновану терапію.

При виявленні збудника призначають ефективно виливаючі на нього засоби з урахуванням стану і маси тіла хворого, функціональних можливостей печінки і нирок для фармакокінетики препарату. Неєфективність лікування може бути спричинена:

- неправильно підібраним антибіотиком (тоді ще раз повторюють посів і тест на чутливість);
- неадекватною дозою;
- наявністю ще одного джерела інфекції (абсцеса, флебіту, пролежні)

Вибір антибіотиків іноді є трудною задачею через розповсюдження нетипових збудників захворювання (грибки, мікоплазми), високу резистентність до сучасних антибактеріальних засобів.

Найширше застосовувані у практичній медицині цефалоспорини рекомендовано використовувати у залежності від збудника (за С.М. Дроговоз, 2004):

*інфекції, викликані G+ мікроорганізмами* - цефалоспорини I покоління та *G- мікроорганізмами* - цефалоспорини II, III і IV поколінь;

*інфекції кісток та суглобів, шкіри та м'яких тканин, сечових шляхів, опікових ран* - всі цефалоспорини;

*інфекції черевної порожнини* - цефотетан, цефамандол, цефоксикситин, цефалоспорини III і IV поколінь;

*інфекції сечостатевої та жовчовивідних шляхів* – цефоперазон (цефобід);

*септицемія* - цефоперазон (цефобід), цефалотин, цефуроксим, цефамандол, цефокситин, цефотаксим, цефтриаксон, цефтизоксим, цефалоспорини IV покоління;

*бронхіт* - цефрадан, цефуроксим, цефіксим;

*інфекційний ендокардит* - цефепірин, цефалотин;

*менінгіт* - цефоперазон (цефобід), цефуроксим, цефотаксим, цефтазидин, цефтриаксон, цефтизоксим;

*пневмонія, інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів* - цефоперазон (цефобід), цефалексин, цефрадин, цефалотин, цефалоспорини II покоління, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефподоксим, цефтизоксим;

*гонорея* - цефоперазон (цефобід), цефуроксим, цефотетан, цефокситин, цефотаксим, цефтриаксон, цефподоксим, цефіксим, цефтизоксим;

*отит* - цефалексин, цефрадиан, цефіксим;

*синьогнійна інфекція* - цефоперазон (цефобід), цефтазидим, цефепім, цефпіром.

Слід пам'ятати, що цефалоспорини застосовуються для лікування важких шпитальних інфекцій, викликаних полірезистентними штамми бактерій.

Показанням до застосування тетрациклінів згідно захворюваннями (за С.М. Дроговоз, 2004) є *ангіни, синусити, гострий отит, бронхіти, пневмонії (мікоплазмові, пневмококові, хламідійні)* - всі тетрацикліни.

*Актиномікоз, орнітоз, трахома, холера, чума, туляремія, бруцельоз, сибірська виразка, рикетсіози, сифіліс, малярія, лептоспіроз* - тетрациклін, доксициклін (вібраміцин, юнідокс солютаб).

*Кампілобактеріоз* - тетрациклін, доксициклін (вібраміцин, юнідокс солютаб).

*Акне* – тетрациклін, міноциклін, доксициклін (юнідокс солютаб).

*Хламідійні інфекції сечостатевого органів, інфекції жовчовивідних шляхів*- тетрациклін.

*Рикетсіози (сипний тиф, плямиста гарячка, ку-гарячка, кліщова гарячка)* — доксициклін (вібраміцин, юнідокс солютаб), міноциклін.

*Гонорея, дизентерія, інфекції сечових шляхів, ендоцervіцит, гнійний менінгіт, діарея мандрівників, кашлюк* – доксициклін (вібраміцин).

Аміноглікозиди у залежності від захворювань використовують: для лікування *туберкульозу, бруцельозу, чуми, туляремії, лепри* – стрептоміцин;

– *кишкових інфекцій* – аміноглікозиди I покоління, крім стрептоміцину, аміноглікозиди II і III поколінь, крім фраміцетину;

– *для передопераційної стерилізації кишечника* - пароміцин, канаміцин;

– *при синьогнійній інфекції* - аміноглікозиди II і III поколінь, крім фраміцетину;

– *при пневмонії, сепсисі, інфекціях сечовивідних шляхів* - аміноглікозиди II і III поколінь, крім фраміцетину;

– *інфіковані опіки* – аміноглікозиди I і II поколінь, амікацин;

– *нфекційно-запальні хвороби ринофарингеальної ділянки* – фраміцетин;

– *екзема, нейродерміт, дерматити, червоний плоский лишай, червоний вовчак, псоріаз, трофічні виразки, фолікуліт, фурункульоз, дисгідроз, опіки, укуси комах* – кремген (з тетрацикліном).

Глікопептиди застосовують при тяжких системних інфекціях, що спричинили множинно стійкі штами стафілококів, стрептококів, пневмококів, корине-бактерій, актиноміцетів; лікують *псевдомембранозний коліт, ентероколіт, менінгіт, сепсис, остеомієліт*. Їх також використовують для профілактики й лікування раневої інфекції, ендокardиту, що спричинили ентерококи або дифтеріди.



Лінкозаміди застосовують у фармакотерапії *газової гангрени, правця, пневмоній, плевритів, анаеробної інфекції черевної порожнини й малого тазу, кісток, септицемії.*

Фосфоміцини знайшли своє застосування при лікуванні *інфекцій нижніх дихальних шляхів, черевної порожнини й тазу, остеомієліту.*

Рифампіцини використовують для лікування *туберкульозу й лепри, остеомієліту.*

Хлорамфенікол застосовують у фармакотерапії *кишкових інфекцій, бактеріального менінгіту, рикетсіозів, бруцельозу, тулялеремії.*

### Тести для самоконтролю

1. *Зазначте спектр дії бензилпеніциліну натрієвої солі:*

- A. Вузький, на грампозитивні мікроорганізми
- B. Вузький, на грамнегативні мікроорганізми
- C. Широкий, на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми
- D. На злякисні новоутворення

2. *Який антибіотик Ви застосуєте для профілактики особливо небезпечних інфекцій – чуми, холери?*

- A. Бензилпеніцилін
- B. Тетрациклін
- C. Поліміксин
- D. Азитроміцин

3. *При яких інфекціях застосовують сульгін?*

- A. Травного каналу
- B. Дихальних шляхів
- C. Сечовивідних шляхів
- D. Хірургічних

4. *Який сульфаніламідний препарат добре розчинний у воді та застосовується у вигляді очних крапель та мазей?*

- A. Етазол-натрій
- B. Сульфацил-натрій
- C. Бісептол
- D. Сульфален

5. *Яке ускладнення найчастіше спричинюють сульфаніламідні*

*препарати за тривалого застосування?*

- A. Алергійні реакції
- B. Анафілактичний шок
- C. Закупорку ниркових каналців
- D. Дисбактеріоз

*6. Які напівсинтетичні препарати з групи пеніциліну мають широкий спектр дії?*

- A. Оксациліну натрієва сіль
- B. Диклоксациліну натрієва сіль
- C. Сулацилін
- D. Ампіциліну натрієва сіль

*7. Що необхідно призначити хворому для запобігання кандидозу в разі тривалого застосування тетрацикліну?*

- A. Вітаміни групи B
- B. Антигістамінні препарати
- C. Протимікозні препарати
- D. Кислоту аскорбінову

*8. Зазначте спектр дії ніфуроксазиду:*

- A. Широкий, грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми
- B. Вузький, грампозитивні мікроорганізми
- C. Вузький, грамнегативні мікроорганізми

D. Широкий, мікроорганізми та найпростіші

*9. Визначте показання до застосування бійохінолу:*

- A. Туберкульоз
- B. Сифіліс
- C. Дизентерія
- D. Лямбліоз

*10. Хворий на туберкульоз легень отримував антибіотикотерапію протягом 1,5 міс. Пацієнт скаржився на відчуття закладення у вухах. Під час проведення аудіометрії встановлено зниження слуху. Яку назву має ця побічна дія? Які антибіотики можуть її спричинити?*

- A. Гематотоксичність, пеніциліни
- B. Гепатотоксичність, аміноглікозиди
- C. Ототоксичність, макроліди
- D. Ототоксичність, аміноглікозиди

*11. Щоб запобігти кристалізації внаслідок застосування сульфаніламідних препаратів, слід вжити таких заходів:*

- A. Запивати їх великою кількістю лужної мінеральної води

- В. Запивати їх великою кількістю кислої мінеральної води
- С. Вживати з натрію хлоридом
- Д. Вживати з кислотою ацетилсаліциловою

22. Який побічний ефект є найчастішим наслідком пеніцилінотерапії?

- А. Дисбактеріоз
- В. Судоми
- С. Ототоксичність
- Д. Алергічні реакції

13. Антибіотики якої групи виявляють ототоксичну дію?

- А. Пеніциліни
- В. Цефалоспорини
- С. Макроліди
- Д. Аміноглікозиди

14. Який антибіотик застосовують при інфекціях, спричинених синьогнійною паличкою?

- А. Амікацин
- В. Еритроміцин
- С. Пеніцилін
- Д. Граміцидин

15. Який антибіотик призначають при кишкових інфекціях?

- А. Тетрациклін
- В. Левоміцетин
- С. Стрептоміцин

Д. Еритроміцин

16. Механізм дії препаратів якої групи заснований на принципі конкурентного антагонізму з ПАБК мікробних клітин?

- А. Сульфаніламід
- В. Похідні нітрофурану
- С. Фторхінолони

17. Антибіотик з групи цефалоспоринів III покоління. Спектр дії широкий, не всмоктується в травному каналі. Вживають тільки парентерально. Добре переноситься хворими, не токсичний. Застосовують при септичних процесах, інфекціях органів дихання, сечо- та жовчовивідних шляхів, при менінгіті, остеомієліті, акушерсько-гінекологічних захворюваннях. Визначте препарат.

- А. Цефалексин
- В. Цефтриаксон
- С. Цефамандол

18. До антибіотиків глибокого резерву належать:

- А. Карбапенеми і монобактами
- В. Аміноглікозиди
- С. Фторхінолони

19. Які препарати можуть порушувати всмоктування тетрациклінів?

- A. Антациди
- B. Діуретики
- C. Гангліоблокатори

20. Порушення утворення зубної та кісткової тканини характерно для прийому:

- A. Цефалоспоринів
- B. Тетрациклінів
- C. Макролідів

21. Препаратом вибору для лікування інфекційного ендокардиту є:

- A. Стрептоміцин
- B. Ванкоміцин
- C. Цефепім

22. Найбільш токсичний препарат з групи аміноглікозидів:

- A. Стрептоміцин
- B. Амікацин
- C. Неоміцин
- D. Канаміцин

23. Який з фторхінолонів має спектр антимікробної дії, подібний до іміпенему:

- A. Спарфлоксацин
- B. Тровафлоксацин
- C. Офлоксацин

24. Які препарати порушують формування хрящової тканини?

- A. Сульфаніламід
- B. Фторхінолони
- C. Цефалоспорини

25. Який антибіотик забарвлює сечу і слину в червоний колір?

- A. лінкоміцин
- B. пеніцилін
- C. рифампіцин

26. Який препарат володіє найбільш високою активністю до *H. Pylori*, найкращою біодоступністю при внутрішньому вживанні, створює найвищі концентрації в тканинах?

- A. кларитроміцин
- B. еритроміцин

С. олететрин

27. Представник останнього (IV) покоління цефалоспоринів:

- А. Цефамандол
- В. Цефотаксим
- С. Цефепім

28. З яким антибіотиком не поєднується застосування цефалоспоринів?

- А. пеніциліни
- В. еритроміцин
- С. аміноглікозиди

29. Як називається препарат, комбінація якого містить імпінем та циластатин?

- А. Тіенам
- В. Амоксиклав
- С. Сульбактомакс

**Еталони відповідей:**

1А, 2В, 3А, 4В, 5С, 6D, 7С, 8D,  
9В, 10D, 11А, 12D, 13D, 14А, 15В,  
16А, 17В, 18А, 19А, 20В, 21В,  
22С, 23В, 24В, 25С, 26А, 27С, 28В,  
29А.

### 3.1 Симптоми і синдроми при основних захворюваннях суглобів і м'язів

При захворюваннях м'язів і суглобів основними симптомами є біль у суглобах і м'язах, ранкова скутість, деформація суглобів, кільцеподібна еритема, симптом “метелика”, вугроподібна висипка, лихоманка, тофуси, хорея.

**Біль у суглобах і м'язах** відображає неприємне сенсорне та емоційне відчуття, пов'язане з їх пошкодженням. Біль є феноменом, утвореним широким переплетенням анатомічного, фізіологічного, психологічного й соціального елементів. Біль, як правило, поєднується з припухлістю суглобів і іншими нижче описаними симптомами.

**Ранкова скутість** є одним із основних критеріїв ураження суглобів. Це тимчасове обмеження активних рухів у суглобах, що виникає в ранковий час і поступово зменшується протягом дня. Тривалість її та об'єм обмеження рухів визначає важкість захворювання.

**Деформація суглобів** - це зміна форми та контурів суглобів, що супроводжується порушенням їх функцій. Вона має різні види:

*Контрактура* – стійка фіксація суглоба в певному положенні. Розрізняють згинальні і розгинальні контрактури. Вони можуть бути зумовлені первинним ураженням опорно-рухового апарату (при ревматоїдному артриті – згинальні контрактури), хворобами нервової системи і м'язів.

*Анкілоз* – це повна відсутність рухів у суглобі. Розрізняють фіброзний анкілоз, коли суглобова щілина заповнена фіброзною тканиною (псоріатичний артрит), та кістковий, при якому суглобові кінці з'єднуються кістковими балками (ревматоїдний артрит).

*Тугорухомість у суглобах* – це функціональне порушення за рахунок обмеження амплітуди та швидкості рухів.

**Підвивих** – це зміщення у межах суглобової капсули поверхонь кісток, які утворюють суглоб, внаслідок руйнування хряща.

Найпоширенішими є деформації кистей рук у вигляді “шиї лебедя” та стоп у вигляді “ласт моржа” при ревматоїдному артриті.

**Кільцеподібна еритема** – це блідо-рожеві, іноді ледь помітні висипи у вигляді тонкого кільцеподібного обвідка з чітким зовнішнім і менш чітким внутрішнім краєм. Елементи еритеми часто зливаються у химерні фігури на тулубі. Висип не супроводжується будь-якими суб’єктивними відчуттями і зазвичай повністю зникає. Даний симптом є однією з основних ознак ревматизму.

**Симптом “метелика”** є патогномонічним симптомом системного червоного вовчака. Це нестійке, плоске чи дещо припідняте розмите почервоніння з ціанотичним відтінком в центральній зоні обличчя (зазвичай займає щоки та перенісся).

**Ревматичні вузликіві висипання** являють собою дрібні від просяного зернятка до розмірів квасолі, щільні, малорухомі, неболючі утворення, розташовані у фасціях, апоневрозах, суглобових сумках та підшкірній жировій клітковині.

**Лихоманка** – це значне підвищення температури тіла до 39-40°C, що спостерігається в період гострого приступу, активного початку чи рідше важкого перебігу, захворювання. Для захворювань сполучної тканини характерним є тривалий субфебрилітет.

**Тофуси** (ущільнення з сечово солями сечової кислоти) утворюються при хронічній подагрі тривалістю не менше 5-ти років. Локалізуються частіше в ділянці міжфалангових суглобів, на розгинальних поверхнях, по краях вушної мушлі, у ділянці хрящової перетинки носа, на чолі, у ділянці ахілового сухожилля. Шкіра над тофусами стоншується, стає блискучою. Розміри їх коливаються від 1-2мм до 10-12 мм в діаметрі. Вміст тофусів може розріджуватися і виділятися на зовні через норичі, проте інфікування відбувається вкрай рідко, оскільки урати володіють бактерицидним ефектом.

**Хорея** є абсолютною ознакою ревматизму, зустрічається лише у дитячому, рідше підлітковому віці. Для розпізнавання хореї мають значення наступні характеристики:

- хореїчний гіперкінез м'язів кінцівок, тулуба, шиї та обличчя;
- м'язова дистонія з переважанням гіпотонії;
- стато-координаційні порушення, що проявляються при ходінні та цілеспрямованих рухах;
- судинна дистонія;
- психопатичні прояви (егоїстичність, емоційна нестійкість, пасивність, неухважність, руховий неспокій).

Гіперкінези проявляються порушенням почерку, гримасами, незрозумілістю мови, невпорядкованими рухами.

### **Основні синдроми при захворюваннях сполучної тканини**

1. *Суглобовий синдром* визначається за такими критеріями: біль, набряк, обмеження рухів, деформації та функціональна недостатність суглобів

2. *Синдром Рейно* є однією з ранніх і патогномонічних ознак системної склеродермії. Він характеризується трифазною реакцією судин після охолодження, хвилювання, перевантажень (ішемія, ціаноз, гіперемія). У процес втягуються, як правило, обличчя, дистальні відділи пальців рук та стопи.

3. *Недостатність функції суглобів* як правило полягає в неспроможності виконувати пацієнтом звичайні побутові навантаження, оцінюється за допомогою опитувальника (найчастіше стенфордська анкета оцінки здоров'я або ВАШ шкала).

4. *Подагрична атака* виникає, як правило, вночі, з'являється виражений біль у I-ому плесно-фаланговому суглобі, він набрякає, шкіра над ним червоніє, стає поступово бузково-багряною, гарячою на дотик, блищить, а згодом і лущить; функціональна здатність суглоба значно порушена. Тривалість 3-10 днів.



### **3.2. Захворювання суглобів і системи захворювання сполучної тканини, які потребують обов'язкового нагляду лікаря**

Найчастіше зустрічаються такі **захворювання суглобів**, як остеоартроз, подагра, остеопороз, які зустрічаються як правило у літньому віці або при порушеннях обміну речовин, патології ендокринних залоз. Крім того, важко перебігаючими й інвалідизуючими молодих людей є **системні захворювання сполучної тканини**: ревматизм (гостра ревматична лихоманка і хронічна ревматична хвороба серця), системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, системна склеродермія.

**Остеоартроз (ОА)** – це дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів, що характеризується первинною дегенерацією суглобового хряща з наступними змінами суглобових поверхонь, з розвитком крайових остеофітів, які призводять до деформації суглоба. У розвитку дегенеративних змін ключову роль відіграють два фактори: надмірне фізичне навантаження та зниження резистентності хряща до звичайного фізіологічного навантаження внаслідок травм, артриту, метаболічних та судинних змін у минулому.

**Клінічні варіанти**: коксартроз (ураження кульшового суглоба), гонартроз (ураження колінного суглоба), остеоартроз дистальних міжфалангових суглобів кисті.

#### **Діагностичні критерії:**

*Клінічні*: болі в суглобах, що виникають наприкінці дня чи/і в першу половину ночі; болі в суглобах, що виникають після механічного навантаження і зменшуються у спокої; деформація суглобів за рахунок кісткових розростань.

*Рентгенологічні*: звуження суглобової щілини, остеосклероз (заміна кісткової тканини склеротичною, наявність остеофітів (кісткових розростань)).

*Подагра* – загальне захворювання, зумовлене порушенням пуринового обміну і відкладанням сечокислих сполук у тканинах, що призводить до розвитку запальних, деструктивних і склеротичних змін, найчастіше суглобів.

Концентрація сечової кислоти в сироватці крові в нормі 0,24 ммоль/л.

### **Головні синдроми і симптоми:**

1. Хронічний подагричний артрит. Частіше уражаються суглоби стоп: з'являється дефігурація суглоба, обмеження рухомості. Суглоби деформуються за рахунок вузликів утворень, кісткових розростань, підвивихів, контрактур. Першим уражається I-й плесно-фаланговий суглоб

2. Тофуси, частота виникнення яких пропорційна важкості та тривалості захворювання.

3. Подагрична нефропатія, виділяють 3 варіанти:

– інтерстиціальний нефрит;

– утворення каменів і формування сечо-кам'яної хвороби;

– гостра блокада нирок сечовою кислотою з розвитком гострої ниркової недостатності.

Найчастішою ознакою ураження нирок є помірно виражена протеїнурія. На тлі уролітіазу може розвиватися вторинний пієлонефрит. Тривалий перебіг інтерстиціального нефриту призводить до розвитку гломеруло- і нефросклерозу, формується хронічна ниркова недостатність.

4. Позасуглобові прояви подагри: уражаються м'язи, зв'язковий апарат (ахіліт), розвивається подагричний фарингіт, тонзиліт, подагра кісточок середнього вуха.

**Остеопороз** – це системне захворювання скелета, що характеризується низькою кістковою масою і пошкодженнями мікроархітектоніки кісткової тканини з наступним збільшенням крихкості і вірогідності переломів кісток.

**Класичними симптомами остеопорозу є тріада:**

- біль у кістках і суглобах, що не знімається нестероїдними протизапальними препаратами;
- переломи кісток, в тому числі в анамнезі;
- порушення осанки (посилення кіфозу, сколіотичні викривлення хребта, порушення ходи).

Ускладення – нетравматичні переломи кісток.

**Діагностика:** проведення комп'ютерної денситометрії з визначенням мінеральної щільності кісткової тканини, рентгенографія найбільш ураженої ділянки, визначення концентрації йонізованого кальцію в сироватці крові.

## Ревматизм

**Гостра ревматична лихоманка** (хвороба Сокольського-Буйо) - це системне запальне захворювання сполучної тканини із переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі, що розвивається у зв'язку з гострою інфекцією, викликаною  $\beta$ -гемолітичним стрептококом групи А у схильних осіб, головним чином, у дітей і підлітків 9-15 років (Коваленко В.М., 2002).

Серед усієї групи ревматичних хвороб за захворюваністю з тимчасовою втратою працездатності на долю ревматизму припадає 11,6%, а за первинною інвалідністю -5,5%. Пік поширеності ревматизму припадає на вік 10-29 років, потім до 50 років крива поширеності поволі знижується.

**Етіологія.** В основі вивчення етіології та патогенезу ревматизму лежать два аспекти проблеми - А-стрептококова інфекція та схильність до ревматизму,  $\beta$ -гемолітичні стрептококи групи А - найчастіша часта причина ураження верхніх дихальних шляхів та наступного розвитку ревматизму. Про значення стрептококової інфекції при ревматизмі непрямо свідчить виявлення у переважної більшості хворих антистрептококових антитіл - АСЛ-О, АСГ, АСК у високих титрах. Не виключена роль вірусів та вірусно-стрептококових асоціацій у зв'язку із відсутністю антистрептококової імунної відповіді при поворотному ревмокардиті.

Робоча група Асоціації ревматологів України запропонувала *класифікацію ревматичної лихоманки*, в якій включені варіанти перебігу хвороби, оскільки інформативнішою є активність процесу, а також вказані наслідки ревматизму (табл. 24).

ТАБЛИЦЯ 24

**Клінічна класифікація ревматичної лихоманки.**

Клінічні варіанти	Основні клінічні прояви		Активність процесу	Наслідки
	Основні	Додаткові		
1. Гостра ревматична лихоманка	Кардит Артрит Хорея	Лихоманка Артралгії Абдомінальний синдром	Ш- висока II – помірна I- мінімальна	Без явних серцевих змін
2. Рецидивуюча (повторна) ревматична лихоманка	Кільцеподібна еритема Ревматичні вузлики	Серозити		Ревматична хвороба серця: без вади серця вада серця неактивна фаза

Діагностичні критерії гострої ревматичної лихоманки представлені в таблиці 25

ТАБЛИЦЯ 25

**Критерії Кіселя-Джонса-Нестерова для діагностики гострої ревматичної лихоманки (1963,1966,1973)**

Основні прояви	Додаткові прояви
<p>1. Кардит</p> <p>2. Поліартрит</p> <p>3. Хорея</p> <p>4. Кільцеподібна еритема</p> <p>5. Підшкірні вузлики</p> <p>6. Ревматичний анамнез (зв'язок із перенесеною носоглотковою (стрептоковою) інфекцією, наявність хворих на ревматизм в сім'ї)</p> <p>7. Докази терапії <i>ex juvantibus</i> – покращення перебігу хвороби під впливом 3-5-денного антиревматичного лікування</p>	<p><i>А. Загальні:</i></p> <p>1. Підвищення температури</p> <p>2. Адинамія, втомлюваність, блідість шкіри, загальна слабкість</p> <p>3. Пітливість</p> <p>4. Носові кровотечі</p> <p>5. Абдомінальний синдром</p> <p><i>Б. Спеціальні (лабораторні)</i></p> <p>1. Лейкоцитоз (нейтрофільний)</p> <p>2. Диспротеїнемія:</p> <p>а) збільшення ШОЕ</p> <p>б) гіперфібриногенемія</p> <p>в) поява С-реактивного білка</p> <p>г) підвищення рівнів <math>\alpha_2</math>- і <math>\gamma</math>-глобулінів</p>

д) підвищення рівня сироваткових мукопротеїдів,

глікопротеїдів.

3. Патологічні серологічні показники: стрептококовий

антиген в крові, підвищення титрів АСЛ-О, АСК, АСГ

4. Підвищення проникності капілярів.

**Хронічна ревматична хвороба серця** є наслідком первинної гострої ревматичної лихоманки, тобто ревматизму, який перебігає хронічно впродовж життя пацієнта, уражаючи все інші ділянки міо- й ендокарду, склерозуючи все більше клапани серця, спочатку мітральний, потім аортальний і трьохстулковий. Хронічна ревматична хвороба серця може прогресувати невинно непомітно (латентно), або періодично загострюючись в період вагітності, ГРВЗ й інших патологічних станів (активна фаза). Пацієнт при даній патології обов'язково має постміокардитичний кардіосклероз з можливими порушеннями ритму серця й серцевою недостатністю і вади серця (недостатність або стеноз, чи їх поєднання).

Клінічна картина даної патології залежить від вади серця (який клапан уражений і яка його форма ураження – найчастіше недостатність мітрального клапана або стеноз мітрального отвору), їх ступеня вираженості.

Лікування дана патологія потребує у активній фазі. Лікування і профілактика, як і гострої ревматичної лихоманки. Вади серця лікуються оперативним шляхом.

## **Дифузні захворювання сполучної тканини.**

**Системний червоний вовчак (СЧВ)** – це хронічне полісиндромне захворювання переважно молодих жінок і дівчат, що розвивається на фоні генетично зумовленої недосконалості імунорегуляторних процесів, яка призводить до неконтрольованої продукції антитіл до власних клітин та їх компонентів, з розвитком імунно-комплексного та аутоімунного запалення. Захворювання перебігає з непрогнозованими періодами загострення та ремісій. Лікування може повпливати лише на виразність окремих симптомів (табл. 26).

### **Основні симптоми та синдроми:**

- ураження шкіри (вовчаковий метелик),
- ураження слизових оболонок (стоматит, афти, ангулярний хейліт),
- трофічні зміни (алопеція, ламкість нігтів),
- ураження суглобів і периартикулярних тканин (симетричне ураження суглобів кистей, п'ястково-фалангових, зап'ястково-п'ясткових, колінних суглобів), значно виражена ранкова скутість у період загострення; тендовагініти,
  - ураження легень – прояви класичного васкуліту, + люпус-пневмоніт в період загострення процесу (задишка, біль в грудній клітці, сухий кашель, рідше – кровохаркання).
  - ураження серця і судин – перикардит, міокардит, ендокардит; уражаються також артерії середнього і дрібного калібру (еритематозний висип, дигітальні капілярити, ішемічні некрози кінчиків пальців, феномен Рейно),
  - ураження шлунково-кишкового тракту (50% випадків) – біль в животі, збільшення печінки і селезінки, диспепсичні розлади, холецистит, панкреатит, шлункові й кишкові кровотечі, обумовлені васкулітами травного тракту,
  - ураження нирок – люпус-нефрит (ізольований сечовий синдром, нефротичний синдром, екстракапілярний нефрит із розвитком ниркової недостатності, симптоми гломерулонефриту),
  - гематологічні зміни – анемія хронічного запалення + ретикулоцитоз, лейкопенія і лімфопенія,
  - вторинний антифосфоліпідний синдром (повторні артеріальні і венозні тромбози, тромбоцитопенія і мимовільні аборти).

## Діагностичні критерії СЧВ

Критерій	Визначення
"Метелик"	Постійна еритема на щоках, вилицях, плоска.
Дискоїдні вогнища	Еритематозні плями з кератичними лусочками, що важко знімаються, і фолікулярними пробками; в ділянці старих
Фоточутли	Шкірний висип як результат незвичайної реакції на
Виразки в	Звиразкування в роті чи носоглотці, звичайно не
Серозит	Плеврит - плевральний біль в анамнезі чи шум тертя плеври, зафіксований лікарем, чи наявність плеврального випоту.
Артрит	Неерозивний артрит, що втягує два чи більше
Ураження Неврологіч	Стійка протеїнурія більше 0.5 г/добу чи циліндри в сечі
Епілептиформні приступи за умов відсутності	
Гематологіч-ні зміни	Гемолітична анемія чи лейкопенія менше 4000 в 1 мкл, чи лімфопенія менше 1500 в 1 мкл, чи тромбоцитопенія
Імунологіч-ні зміни	Виявлення LE-клітин чи анти-ДНК: антитіла до нативної ДНК (н-ДНК) у високих титрах, чи анти-SM: присутність
Антинуклеарні	Підвищені титри антинуклеарних антитіл реакцією імуофлюоресценції чи еквівалентним методом в будь-

**Ревматоїдний артрит (РА)** - хронічне системне запальне сполучно-тканинне захворювання суглобів із складним аутоімунним патогенезом, що характеризується прогресуючим ураженням переважно периферичних (синовіальних) суглобів за типом ерозивно-деструктивного поліартриту, і призводить до порушення функції суглобів, їх деформації, а у майбутньому - до інвалідизації хворого (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; СигидинЯА., 1996).

*Етіологія* не встановлена. Для виникнення РА необхідна участь навколишніх факторів і спадкової схильності, що реалізується на рівні імунної системи. Обговорюється роль генетичних чинників у розвитку захворювання. З інфекційних агентів основна увага приділяється вірусу



Епштейн-Барра, який локалізується в В-лімфоцитах і володіє здатністю порушувати синтез імуноглобулінів, Крім того, виявилось, що Т-клітини хворих на РА мають вибірковий дефект - у них порушена здатність регулювати імунну реакцію В-клітин саме на вірус Епштейн-Барра. Обговорюється участь стрептококів, мікоплазм, вірусу гепатиту В, епідемічного паротиту, червінки, простого герпесу, аденовірусу, натуральної віспи у виникненні арталгічного синдрому і розвитку РА. Сприяючими факторами у виникненні РА вважають переохолодження, травму суглобів, холодний і вологий клімат.

**Патогенез.** Основою патогенезу РА на сьогодні вважають розвиток імунопатологічних реакцій - синдрому імунокомплексної хвороби.

ТАБЛИЦЯ 27

### Діагностичні критерії ревматоїдного артриту Американської ревматологічної асоціації

(АРА, 1987).

1. Ранкова скутість	Впродовж 1 години в даний час або ж в анамнезі
2. Артрит трьох і більше	Набряк м'яких тканин і випіт, виявлені в трьох і більше суглобових зонах - проксимальні міжфалангові, п'ястково-фалангові,
3. Артрит	Припухлість променево-зап'ясткових і проксимальних
4. Симетричний артрит	Одначасне втягнення у патологічний процес одних і тих самих суглобових зон з обох боків тіла (білатеральне ураження п'ястково-фалангових,
5. Ревматоїдні	Підшкірні вузлики на виступаючих ділянках кісток, розгинальних поверхнях або біля суглобів, виявлені
6. Ревматоїдні	Виявлення аномальної кількості РФ у сироватці крові, при якому позитивний результат у контрольній групі
7. Рентгенологічні зміни	Типові для РА зміни на рентгенограмі кисті і зап'ястку у передньо-задній проекції: ерозії, чіткий остеопороз кісток ураженого суглоба і безпосередньо

При наявності 4 чи більше з названих 7 критеріїв можна діагностувати РА. Критерії визначаються лише лікарем. Тривалість 1-5 ознак повинна бути не менше 6-ти тижнів.

У діагностичному плані найважливішими є наступні симптоми: стійкий поліартрит з симетричним ураженням п'ястково-фалангових і плесно-фалангових суглобів; поступове прогресування суглобового синдрому; остеопороз та кісткові узури на рентгенограмі; наявність РФ в крові; ревматоїдні вузлики.

### **Рентгенографія суглобів**

I стадія - білясуглобовий остеопороз; відсутність деструктивних змін.

II стадія - білясуглобовий остеопороз з незначною деструкцією субхондральної кістки або ж без неї, незначне звуження суглобових щілин, поодинокі узури.

III стадія - білясуглобовий остеопороз з ознаками деструкції хряща та кістки; виражене звуження суглобових щілин; множинні узури, підвивихи; девіації кісток.

IV стадія - зміни, характерні для III стадії разом з анкілозом.

**Лабораторні дані.** Яких-небудь тестів, специфічних для РА, у даний час немає. У загальному аналізі крові нормохромна чи гіпохромна анемія; підвищення ШОЕ; вміст лейкоцитів залежить від активності процесу.

Біохімічні дослідження використовуються для встановлення активності перебігу ревматоїдного процесу: диспротеїнемія - зменшення рівнів альбумінів; збільшення вмісту глобулінів; особливо за рахунок гама- і  $\alpha_2$ -фракцій; підвищення вмісту фібриногену.

### **Наслідки ревматоїдного артрити.**

1. ремісії після порівняно короткого епізоду артрити - 25%;
2. ремісія з помірно вираженими залишковими явищами - 25%;
3. персистуюча активність з прогресуючою деформацією суглобів - у

45%;

4. прогресування з повною інвалідизацією -10%.

**Профілактика.** Вторинна профілактика ревматоїдного артриту зводиться до профілактики загострень процесу, при цьому суттєву роль відіграє диспансерний нагляд за хворими. При повільно прогресуючому перебігу ревматоїдного артриту хворі повинні проходити обстеження на активність процесу не рідше 2 рази в 3 місяці. У цілому періодичність оглядів і клініко-лабораторного обстеження визначається індивідуальними особливостями перебігу захворювання.

**Системна склеродермія (ССД)** - це системне захворювання сполучної тканини, що характеризується прогресуючим фіброзом та судинною патологією за типом облітеруючої мікроангіопатії, що обумовлює розвиток генералізованого синдрому Рейно, індуративних змін шкіри, ураження опорно-рухового апарату, внутрішніх органів.

**Етіологія і патогенез.** Етіологія ССД недостатньо вивчена. До провокуючих чинників відносять вібрацію, тривале переохолодження, контакт з хімічними речовинами (вінілхлорид, пептозоцин, блеоміцин, трихлоретилен, карбідон тощо), генетичну схильність. Важлива роль належить вірусній інфекції (група ретровірусів та герпес-вірусів), якій притаманна схильність до персистенції у вигляді латентних форм, а потім активація під впливом різних хімічних та інших чинників.

У патогенезі ССД головна роль належить надмірному колагеноутворенню у зв'язку з порушенням функціонування фібробластів. При ССД спостерігається підвищений біосинтез колагену I та III типу, глікозаміногліканів, протеогліканів, фібронектину, глікопротеїдів. Ці порушення носять стійкий фенотиповий характер, обумовлюючи неухильне прогресування патологічного процесу. Важливим є те, що колагенові волокна та глікозаміноглікани при ССД володіють антигенними властивостями, викликаючи аутоімунні реакції, які замикають «хибне» коло колагенової стимуляції.

## **Клінічна картина ССД**

**1. С-м Рейно** є одною із патогномонічних ознак ССД. Він характеризується трифазовою реакцією судин після охолодження, хвилювання, перевантажень (ішемія, ціаноз, гіперемія). На початку хвороби синдром Рейно носить епізодичний характер з втягненням дистальних відділів пальців, а потім китиць, ступнів, обличчя (ніс, губи, вуха).

**2. Ураження шкіри** проявляється стадією щільного набряку, а пізніше індурацією й атрофією. Зміни починаються найчастіше на 2-4-му пальцях рук. Ущільнення та потовщення шкіри супроводжується втратою додатків шкіри, набряком та порушенням пігментації (чергування ділянок депігментації та гіперпігментації). Пізніше пальці стають стрункими, витонченими ("пальці мадонни"), розвиваються згинальні контрактури. Шкіра пальців стає витонченою, часто звираковується з повільним заживленням і утворенням рубців, розвивається склеродактилія й акросклероз, деформації нігтів, можлива гангрена пальців, остеоліз кінцевих фаланг, самоампутація. Часто уражається обличчя, яке виглядає нерухомим, маскоподібним, шкіра воскоподібна, натягнута, блискуча та не береться в складку. Шкіра навколо рота покривається сіткою глибоких зморшок (симптом "кисету"), спинка носа витонщується, а крила стають напруженими, що надає йому подібність із дзьобом хижого птаха. Окрім шкіри, в патологічний процес втягуються і слизові оболонки, при цьому формується хронічний кон'юнктивіт, кератит, фарингіт, атрофічний риніт, стоматит.

**3. Суглобовий синдром** за частотою виникнення поступається лише синдрому Рейно. У патологічний процес найчастіше втягуються суглоби кистей.

**4. Ураження м'язів** при ССД проявляються у вигляді фіброзного інтерстиціального міозиту з розростанням сполучної тканини й атрофією м'язових волокон, а також справжнім міозитом із дистрофічними й некротичними змінами з міастенічним синдромом і порушенням рухів.

**5. Ураження шлунково-кишкового тракту** - відзначаються патологічні зміни стравоходу, що супроводжуються порушенням проходження їжі по ньому, болем, необхідністю запивати водою суху їжу. При важкому перебігу ССД стравохід стає непрохідним. Такі зміни пов'язані з розвитком гладком'язової атрезії та підслизового фіброзу.

**6. Ураження легень** відзначається у 2/3 хворих, однак часто перебігає безсимптомно. Легеневий синдром характеризується симптоматикою

переважно базального пневмофіброзу чи фіброзуючого альвеоліту з утягненням в процес усіх структур легені - судин, паренхіми, плеври. Відзначається також раннє ураження легеневих судин з розвитком легеневої гіпертензії і, як наслідок, правошлуночкової недостатності.

**7. Ураження серцево-судинної системи** є одним із основних проявів ССД, при якому в патологічний процес втягуються всі оболонки серця та судин всіх калібрів. Ураження міокарду (міокардіосклероз) спостерігається у вигляді великовогнищового множинного склерозу. Ураження ендокарда – фібропластичний ендокардит закінчується вальвулітом.

**8. Ураження нирок** (склеродермічна нефропатія) проявляється перехідними формами від гломерулонефриту до злякисного склерозу ("справжня склеродермічна нирка"), що характеризується злякисною гіпертензією, ретино - та енцефалопатією, азотемією, нирковою недостатністю, змінами в сечі.

**9. Неврологічна симптоматика.** Найбільш характерною для ССД є периферична нейропатія та вегетативні розлади. Зрідка раннім симптомом недуги є порушення чутливості в зоні іннервації V пари черепномозкових нервів, тобто оніміння щік. В основі лежать сполучнотканинні (фіброз) і дегенеративні зміни нервової системи.

**10. Загальні симптоми.** Може спостерігатися лихоманка, схуднення, слабкість, підвищена втомлюваність. Схуднення пов'язано з обмінко-трофічними порушеннями, коли майже повністю зникає підшкірна жирова клітковина, розвивається своєрідна муміфікація і важка кахексія.

*Симптоми і синдроми захворювань суглобів, які хворий може лікувати безрецептурними ЛП в межах відповідального самолікування при консультативній допомозі провізора.*

1. Діагностований лікарем остеопороз (препаратами кальцію з вітаміном D і мікроелементами, хондропротектори);
2. Больовий синдром, запальний суглобовий синдром (нестероїдні протизапальні засоби в таблетках і місцеві в мазях і гелях).
3. Легкі побутові травми;

4. Розтягнення м'язів і зв'язок;

5. Міозит, плексит;

6. Нерізко виражений суглобовий синдром, особливо при повторних загостреннях остеоартрозу, ревматизму проходять від долорену в гелі, при корекції хрящової тканини хондропротектором артроном, який містить глюкозамін і хондроїтин.

Незначні травми лікують прикладанням холодних компресів, льоду на 30 хв. до місця забою, після того на місце травми наносять анальгезуючі і протизапальні мазі, креми і гелі з ментолом, метилсаліцилатом, дають спокій травмованій кінцівці.

Для таких випадків використовують апізартрон (мазь, в основі якої бджолина отрута), фастум-гель (2,5% мазь кетопрофену), гепатромбін (гепаринова мазь). Слід пам'ятати що ці мазі наносяться на відкриту рану.

При підозрі на пошкодження внутрішніх органів потравмована особа повинна бути оглянута лікарем.

Крім того, **нагляду лікаря потребують** при наступних клінічних критеріях:

1. Виникнення гострого болю в суглобі.

2. Біль протягом 2 днів в суглобі після травми.

3. Біль в суглобі більше тижня.

4. Біль з підвищенням температури, набряком суглоба, почервонінням шкіри над ним.

5. Болі в суглобах з висипкою на шкірі.

6. Біль в суглобах вранці в поєднанні з ранковою скутістю.

7. Біль в суглобі разом з набряком, що виникли через 2 тижні після ангіни або іншого інфекційного процесу.

8. Біль, деформація суглобів, затруднення рухів у них.

9. Біль в ногах після ходьби.

10. Біль у м'язах, суглобах, попереку, що зникає у лежачому положенні.

11. Біль “стріляючий”, з судомами, посилюється при кашлі.

### 3.3. Підходи до медикаментозного лікування захворювань опорно-рухової системи лікування

**Лікування остеоартрозу.** Базовою терапією остеоартрозу є методи, спрямовані на припинення та попередження дегенерації суглобового хряща. До препаратів цієї лінії відносять хондростимулятори (артепарон, афлутоп) та хондропротектори (терафлекс, структум) (табл. 28).

ТАБЛИЦЯ 28

#### Основні напрямки лікування та попередження ОА

Вплив на	Хондростимулятори, хондропротектори,
Лікування синдрому локальної	Судинні препарати (ксантинолу нікотинат, нітрати), дезагреганти (пентоксифілін, дипіридамоп), антагоністи кальцію (ніфедіпін) локальна бапотерапія
Лікування	Нестероїдні протизапальні засоби, глюкокортикоїди,
Лікування основного	Лікування метаболічних зрушень, обмінних розладів (подагра), ендокринопатій, корекція гормонального
Розвантаження	Обмеження ходіння, стояння, підйому та спуску по
Корекція порушень вроджених	Ортопедичне лікування сколіозу, плоскоступності, аномалій розвитку та хибних положень суглобів, остеотомія, ендопротезування. Укріплення м'язів:

Застосування НПЗП повинно проводитися диференційовано, в першу чергу, в період реактивного синовііту, при вираженому больовому синдромі, оскільки дані препарати порушують організацію

суглобового матриксу та стимулюють дозрівання колагену. Тривалість курсу терапії не повинна перевищувати 15-20 днів.

**Лікування подагри** полягає у знятті гострого приступу й міжприступній терапії, спрямованій на усунення гіперурикемії, попередження відкладання уратів у тканинах і розсмоктування тофусів.

### **Гострий приступ подагри знімають**

1. *Колхіцином* 0,5 – 0,6 мг (10 мг – летальні) до 8 разів з інтервалом 30 – 60 хв. Через добу повтор зі зниженням дози на 1 – 1,2 мг. Доводять до 0,5 – 0,6 мг 3 рази на добу кілька днів.

2. *Індометаценом*.

3. *Глюкокортикоїдами*.

### **Лікування в міжприступному періоді**

1. *Аспірин* (4 г/добу) зменшує реабсорбцію сечокислих солей у канальцях нирок. Аспірин пригнічує дію урикозуричних засобів (проти-показаний в комбінації з антураном, бенемідом).

2. *Бутадіон* 0,4 – 0,6 – 1,2 г/добу.

3. *Антуран* (сульфінпіразон) – найсильніший, діє 8-12 год – 400-500 мг на добу. Ефект через 2 – 3 тижні. Лікування роками.

4. *Бенемід* 1,5 – 2,0 / добу. Спочатку можливе загострення. Вживати з лужними водами. Викликає лейкопенію.

5. *Етамід* – 1,0 3 рази в день протягом 10 – 12 днів, перерва 5 – 7 днів, повтор кожні 3 місяці.

6. *Кетазол* збільшує кліренс сечової кислоти. Його призначають по 0,25 г 3 – 4 р. per os і дом'язово. Викликає диспепсичні і алергічні порушення.

7. *Алопуринол* (цилорин) – добова доза 1,0 – 1,2 г. Інгібує ксантинооксидазу, утворюється алоксантин, що виділяється з сечею. Дія починається через 2 – 3 дні, за 7 – 10 днів рівень сечової кислоти



нормалізується. Тривалість лікування підтримуючою дозою 200 мг – рік. Побічні ефекти – лейкопенія, алергія.

8. *Гепатокатолаза* (капераса) . Призначають 2-3 рази на тиждень по 10 000 ОД 1 місяць.

9. *Оротова кислота* 0,2 – 0,3 г за 1 годину до їди або через 4 год після їди, місячними курсами.

**Лікування остеопорозу** спрямоване на:

- 1) сповільнення або припинення втрат кісткової маси;
- 2) покращення якості і підвищення міцності кістки;
- 3) нормалізацію порушених процесів кісткового ремоделювання;
- 4) покращення рухового режиму пацієнта, розширення його рухової активності.

З цією метою найчастіше використовують дві групи препаратів: ті, що гальмують резорбцію – антирезорбенти, та стимулятори утворення кісткової тканини (див. розділ 3.6).

**Лікування ревматизму.** Усі хворі з гострою ревматичною лихоманкою повинні бути госпіталізовані для уточнення діагнозу, ознайомлення із сутністю захворювання і початкового лікування

*Режим* залежить від наявності ревмокардиту і ступеня активності процесу. Слід дотримуватися ліжкового режиму при кардиті, але за відсутності кардиту і артрити обмеження режиму можуть бути зменшені. Відмінити ліжковий і сидячий режим можна лише тоді, коли реакенти гострої фази залишаються в нормі або ж близькі до неї впродовж 2-х тижнів (ШОЕ нижче 25 мм/год, С-реактивний білок в нормі).

Дієта повинна відповідати столу № 10, вміщувати білків не менше 1 г/кг маси тіла, солі не більше 3-6 г/добу, бути збагаченою фруктами і овочами, вітаміном С і калієм.

*Медикаментозна терапія* полягає у призначенні антибіотиків, до яких чутливий  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), глюкокортикоїдів (ГК), амінохінолінових з'єднань,

вітамінів, препаратів, що покращують метаболічні процеси в міокарді, симптоматичних засобів.

*Антибактеріальні препарати* використовуються для знищення вогнища стрептококової інфекції у носоглотці. До сьогоднішнього дня стрептокок залишається чутливим до антибіотиків пеніцилінового ряду. Починають терапію з курсу бензилпеніциліну у добовій дозі від 1,5 млн. до 4 млн. Од дом'язово впродовж 10-14 днів. За відсутності факторів ризику (спадковість, несприятливі соціально-побутові умови, погане харчування), можна використовувати 10-денний курс оральних препаратів пеніцилінової групи: феноксиметилпеніцилін 0,5-1,0 г 4 рази на день, ампіцилін 0,25 г по 2 таблетки 4 рази на день, амоксицилін 0,5 г 3 рази чи 1,0 г 2 рази на день. Можливим є використання цефалоспоринових 1-го покоління (цефалексин, цифрадин, цефадроксил 0,5 г 4 рази на день) або II - го покоління (цефаклор, цефуроксим 0,25 г 3 рази на день). При непереносимості бета-лактамічних препаратів використовують антибіотики групи макролідів: еритроміцин 0,25 г 4 рази на день або препарати нового покоління: азитроміцин 0,5 г в перший день, далі - в 2-й - 5-й дні - по 0,25 г 1 раз на день, курс - 5 днів; рокситроміцин по 0,15 г 2 рази на день, курс - 10 днів.

Після закінчення лікування антибіотиками короткої дії відразу ж розпочинають вторинну профілактику ревматизму шляхом введення препаратів пеніциліну тривалої дії.

*Нестероїдні протизапальні препарати* призначають при ревматичному артриті, кардиті легкого і середнього ступенів тяжкості, хореї, при легкій і середній активності процесу, підгострому, затяжному і латентному варіантах перебігу захворювання. На даний час перевагу надають препаратам, похідним індолоцтової (індометацин) і арилоцтової кислот (вольтарен). Початкова доза препаратів становить 150 мг на добу у період стаціонарного лікування, потім дозу знижують до 75-100 мг/добу. Загальна тривалість протизапальної терапії повинна становити 9-12 тижнів.

*Глюкокортикоїди* застосовують у випадках кардиту, що загрожує життю пацієнта, при максимальній активності процесу з вираженими ексудативними проявами запалення. Найчастіше використовують

преднізолон, а при поворотному ревмокардиті на фоні сформованої вади серця - триамцінолон. Преднізолон призначають у початковій дозі 0,7-0,8 мг/кг маси тіла, максимально 1 мг/кг маси тіла, але зазвичай не більше 25-30 мг/добу. Терапевтична доза призначається впродовж 2 тижнів, а потім поступово знижується. При зниженні дози глюкокортикоїдів необхідно призначати НСПЗП на тривалість до 9-12 тижнів. Відміна лікування в ранні терміни хвороби призводить до повернення клінічних і лабораторних ознак захворювання, тобто до розвитку так званого "рибаунд-синдрому", що тягне за собою подовження атаки до одного і більше місяців.

*Амінохінолінові препарати* застосовуються при затяжному, безперервно рецидивуючому перебігу ревматичної гарячки. Ці засоби є слабкими імунодепресантами, стабілізаторами лізосомальних мембран. Використовують делагіл по 0,25 г 2 рази на день або плаквеніл 0,2 г 2 рази на день впродовж 3 тижнів, а потім дозу цих двох препаратів знижують до 1 таблетки на день впродовж 6-12 міс, іноді - до 2-х років.

*Метаболічна терапія* є компонентом комплексної терапії ревматизму. Призначають високі дози вітаміну С (по 300 мг 3 рази на день впродовж 1 -1,5 міс, далі - у половинній дозі до 12 тижнів), вітамін В<sub>1</sub> по 1,0 мл 6% розчину і В<sub>6</sub> по 1,0 мл 5% розчину дом'язово через день впродовж 1 місяця, рибоксин по 0,2 г по 2 таблетки 3 рази на день, калію оротат по 0,5г 3 рази на день, мілдронат по 200 мг 3 рази на день, тіотриазолін по 1 таблетці 3 р в день.

У лікуванні *гострої ревматичної лихоманки* повинні дотримуватися наступності на різних етапах:

- стаціонар - лікування активної фази недуги;
- місцевий ревматологічний санаторій чи поліклініка - завершення лікування, розпочатого в стаціонарі;
- поліклініка - диспансерне спостереження ревматологом.

**Профілактика.** Згідно з рекомендаціями Комітету експертів ВООЗ, профілактика ревматизму підрозділяється на *первинну* (профілактика первинної захворюваності) і *вторинну* (профілактика повторних випадків хвороби).

**Мета первинної профілактики** - організація комплексу індивідуальних, громадських і загальнодержавних заходів, спрямованих на ліквідацію первинної захворюваності на ревматизм. Вона включає загартування організму, організацію здорового побуту, своєчасну й адекватну терапію захворювань верхніх дихальних шляхів (ангін і фарингітів), викликаних  $\beta$ -гемолітичним стрептококом групи А. Лікування гострої стрептокової інфекції проводиться пеніциліном у добовій дозі 1,5-4 млн. ОД для підлітків і 30-50 тис. ОД на 1 кг маси тіла для дорослих дом'язово в 4 прийоми; курс - 10 днів. Можливе використання пероральних препаратів: феноксиметилпеніциліну, напівсинтетичних пеніцилінів, цефалоспоринів I і II покоління, макролідів.

**Вторинна профілактика** спрямована на попередження рецидивів у осіб, що вже перенесли ревматичну лихоманку, шляхом регулярного введення їм препарату бензилпеніциліну пролонгованої дії (див. розділ 3.4).

**Лікування системного червоного вовчука** полягає у призначенні глюкокортикостероїдних засобів та амінохінолонових препаратів (хінгамін, делагіл). Дозування преднізолону чи інших ГКС залежить від перебігу захворювання та його важкості. Імуносупресивні препарати призначають у випадках дуже важкого перебігу, неефективності призначеної терапії протягом 2 місяців і при наявності протипоказань до призначень ГКС. Крім того, використовують не медикаментозні методи лікування (плазмаферез, гемосорбцію). Хворим протипоказані інсоляція, переохолодження, фізичні методи лікування, введення вакцин і сироваток.

**Лікування ревматоїдного артрити.** Незважаючи на певні успіхи, в лікуванні РА залишається чимало нерозрішених проблем. Повного видужання хворих не змогли добитися в жодній клініці світу. Основними напрямками лікування РА є комплексне застосування фармакотерапії, фізіотерапії, ЛФК, санаторно-курортного лікування. Першим і головним принципом терапії є, передусім, використання комплексу лікувальних засобів, впливаючих на різні патогенетичні моменти. Другий принцип - тривалість і етапність лікування: стаціонар {ревматологічний чи терапевтичний} ревматологічний чи терапевтичний кабінети поліклініки санаторій. Третім принципом є диференційоване лікування, з урахуванням стадії процесу,

активності процесу, особливостей її перебігу. Враховуючи ці іпринципи, головною метою лікувальних впливів є пригнічення активності і прогресування хвороби, відновлення, по можливості, функції суглобів та профілактика загострень. Тому всі засоби, що застосовуються в лікуванні РА, можна представити у напрямках патогенетичних впливів:

1. Боротьба із запальним процесом - *антифлогістична терапія*.
2. Боротьба з імунними зрушеннями - *імуноактивна терапія*.
3. Боротьба з болем - *аналгезуюча терапія*.
4. Боротьба з інфекцією з метою усунення чинників, які провокують хворобу.
5. Заходи по збереженню нормальної психіки - *психотерапія*.
6. Відновлення втраченої функції опорно-рухового апарату - *реабілітація*.

Загальне медикаментозне лікування РА розподіляють на дві групи, що уособлюють два принципово різних напрямки терапії.

1. Швидкодіючі (симптоматичні, актуальні) засоби. Їх застосування розраховано на максимально швидке зменшення місцевих запально-ексудативних явищ і зниження активності недуги. До них відносять нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикоїди (ГК).

2. Повільнодіючі (патогенетичні, базисні, модифікуючі захворювання) засоби. Вони володіють пролоногованим ефектом, але втручаючись в імунні механізми ревматоїдного процесу, здатні змінювати перебіг недуги чи призупинити еволюцію стійко активного РА, викликати у значної частини хворих ремісію і зберігати досягнутий результат.

## **I. Базисні засоби або засоби, що модифікують перебіг РА**

У даний час підхід до лікування РА і базисної терапії суттєво змінився. На даний час широко рекомендується рання "*агресивна*" терапія базисними препаратами. Підґрунтям для цього є відсутність на ранній стадії РА паннусу (хрящових розростань) деформацій, остеопенії й остеопорозу, тяжких ускладнень, сформованих аутоімунних механізмів, висока вірогідність розвитку ремісії. Мета ранньої базисної терапії -

швидко і стійко пригнітити активний імунно-запальний процес і попередити таким чином необоротну деструкцію суглобів.

*Дія базисних засобів* розрахована на імунодепресію, тобто втручання різними для кожного препарату шляхами в інтимні патогенетичні механізми РА. Вони здатні на тривалий час пригнічувати активність захворювання, стабілізувати рентгенологічну картину і навіть сприяти заживленню кісткових ерозій.

Найчастішим показом до застосування базисних препаратів є РА, перебіг якого не контролюється НПЗП. Показами до застосування базисних препаратів при РА є :

1. Збереження активності ревматоїдного процесу впродовж 6 міс, незважаючи на постійний прийом НСПЗП.
2. Поява ознак прогресування захворювання:
  - а) втягнення в патологічний процес нових суглобів;
  - б) виявлення наростання титру РФ;
  - с) при рентгенологічному дослідженні наявність початкових ознак деструкції суглобового хряща (звуження суглобової щілини) та кісткових ерозій.

3. Потреба у великих дозах гормонів та глюкокортикоїдна залежність.

Таким чином, згідно з вказаними показами, базисні або "модифікуючі хворобу" антиревматичні засоби потрібно призначати відразу після постановки вірогідного діагнозу активного ревматоїдного артриту.

Загальними особливостями терапевтичного впливу базисних препаратів є:

- повільний розвиток лікувального ефекту і повільне досягнення терапевтичного ефекту (зазвичай через 3-5 міс. після початку лікування);
- виразне пригнічення імунних, лабораторних, клінічних проявів хвороби;
- сповільнення темпів суглобової деструкції;
- збереження ознак покращення і навіть ремісії впродовж декількох місяців після відміни препарату, що пов'язано з кумуляцією лікарських засобів в організмі;

– подібна ефективність усіх базисних засобів (особливо на ранній стадії недуги), яка знижується відповідно до прогресування хвороби, коли на перший план виступає індивідуальний підбір препаратів;

– висока частота побічних реакцій, які, головним чином, і зумовлюють припинення лікування та відміну препарату.

До базових препаратів відносяться препарати золота (крезанол, санакризин тощо), похідні хілонону (плаквеніл), імунодепресанти (метотрексат) і цитостатики (азатіоприн, циклофосфамід), Д – пеніциламін (купреніл).

Препарати золота нагромаджуються в системі мононуклеарних фагоцитів і синовіальної оболонки, де гальмують функцію макрофагів, нейтрофілів, імунопатологічні реакції і утворення ревматоїдного фактору, пригнічують активність комплементу, синтез прозапальних простагландинів, вихід з лізо-сом протеолітичних ферментів.

Для ауротерапії використовують препарати з дом'язовим та пероральним способом зведення: *кризанол, санакризин, міокризин, ауранофін, сальганол-В, ауроміоза* та інші.

Комбіноване застосування базисних препаратів дозволяє піднести дієвість лікування та знизити частоту небажаних реакцій. Можливі наступні комбінації базисних засобів:

– препарат золота міокризин 50 мг на тиждень + плаквеніл 400 мг на добу;

– кризанол по схемі + метотрексат 7,5 мг на тиждень;

– метотрексат 7,5 мг на тиждень + плаквеніл 400 мг на добу;

– метотрексат 5 мг на тиждень + циклофосфамід 25 мг на добу.

Перспективи лікування. До новіших способів лікування відносять використання різних моноклональних антитіл до клітинних рецепторів (СП4), цитокінів (фактору некрозу пухлин -  $\alpha$  - ФНП-  $\alpha$ ), мембранних антигенів лімфоцитів, використання протизапальних цитокінів, рекомбінантних антагоністів цитокінових рецепторів тощо. Серед цих препаратів найбільш апробованим є лефлуномід (Агауа) - новий цитостатичний препарат, що володіє антипроліферативною активністю, протизапальними й імуномодулюючими ефектами. Лікування починають із застосування

насичувальної дози: по 100 мг 3 дні підряд, що дозволяє досягти стабільної терапевтичної концентрації. Підтримуюча доза лефлуноміду- 10-20 мг/добу.

З нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) починається лікування. Головним елементом механізму дії НПЗП є пригнічення синтезу простагландинів; пов'язане з гальмуванням фермента циклооксигенази (ЦОГ) - ключового фермента метаболізму арахідонової кислоти. Особливу цікавість представляє відкриття двох ізоформ ЦОГ, які визначені як ЦОГ-1 і ЦОГ-2 і відіграють різну роль у регуляції синтезу простагландинів.

На даний час при виражених болях та ранковій скутості виникає потреба триразового чи кількаразового використання ГК. У цих випадках слід прагнути ввести максимальну дозу з першим прийомом ГК. Наприклад, (1/2 добової дози + 2/3 дози, що залишилася + 1/3 - залишок).

При досягненні підтримуючої дози спробувати перехід на альтернуючий прийом ГК, коли подвійну дозу ГК вводять через день. У дні перерви доцільно призначати етимізол по 100 мг 4 рази на день, який володіє протизапальною активністю, а також стимулює гіпофізарно-наднирникову систему. Етимізол також застосовують у період поступового зняття дози, особливо після тривалого прийому високих доз ГК. Окрім етимізолу, можна використовувати гліцирам.

Препаратом вибору при лікуванні РА є метилпреднізолон, який в меншій мірі володіє катаболічним впливом; іншим препаратом вибору є преднізолон. Полькортолон, дексаметазон, бетаметазон рідше застосовують в терапії РА через виражені побічні ефекти.

Застосування ГК часто поєднують з НСПЗП та цитостатиками, що дозволяє знизити дозу ГК та уникнути більшою частиною побічних небажаних реакцій. Пульс-терапію метилпреднізолоном застосовують у хворих на РА з найважчими формами, високою активністю недуги, при застосуванні високих доз пероральної ГКС- терапії з метою їх зменшення, при ревматоїдному васкуліті, виражених ураженнях внутрішніх органів, при гарячковому синдромі, високих титрах ревматоїдного фактора та



циркулюючих імунних комплексів, при неефективності всіх попередніх методів лікування.

Методика пульс-терапії: довенно краплинно впродовж 40-60 хв. вводять не менше 1г метилпреднізолону 1 раз на день впродовж 3-х днів. Хворим похилого віку та пацієнтам із схильністю до артеріальної гіпертензії дозу метилпреднізолону зменшують до 300-500 мг.

Методика комбінованої пульс-терапії: в 1-й день довенно краплинно повільно вводять 1000 мг циклофосфану на 400 мл ізотонічного розчину у поєднанні з 1г метил-преднізолону; в 2-й та 3-й день вводять лише метилпреднізолон в дозі 1г.

До засобів імунокоригуючого впливу відносять імуномодулюючі препарати - тималін, левамізол - і апаратні методи (гемосорбціїю).

Імуностимулятор тималін призначають дом'язово по 10 мг щоденно впродовж 20 днів, потім по 10 мг кожні 7 днів впродовж 3-6 місяців.

Левамізол (декарис) є також імуномодулятором, відновлює змінені функції Т-лімфоцитів і фагоцитів, внаслідок тимоміметичного ефекту регулює клітинні механізми імунної системи. Деякі автори відносять левамізол до базисних засобів терапії РА. Методика прийому: щоденно по 150 мг впродовж 3-х місяців.

Метод гемосорбції оснований на перфузії крові через різні види вугільних сорбентів. При цьому видаляються токсичні речовини, проявляється імуномодулюючий вплив на імунну систему. Проводиться 3-5 сеансів гемосорбції з інтервалами в 2-3 дні.

Плазмаферезом здійснюється видалення плазми з поворотом формених елементів крові та заміщенням плазми донорською плазмою, альбуміном, кровозамінними рідинами. Курс лікування складає 10-12 процедур.

**Локальна терапія РА. – це внутрішньосуглобове введення препаратів:**

– дипроспан, флостерон – по 1 мл у великі суглоби, по 0,5 мл в ліктьові, променево-зап'ясткові, гомілковоступеневі, на курс - 3-4 введення;

– кеналог-40, депо-медрол вводять 1 раз в 3-4 тижні у дозі 20-80 мг залежно від розмірів суглобів;

– гідрокортизон - по 50-125 мг у великі суглоби, по 20-50 мг у середні і 5-10 мг - у дрібні, 4-5 ін'єкцій на курс з інтервалом в 5-7 днів.

НПЗП у вигляді мазей, гелей, кремів, паст на ділянку уражених суглобів (долгіт, фастум гель, ревмон, індометацинова, бутадіонова мазі).

**Лікування системної склеродермії** спрямовують на пригнічення інтенсивності колагеноутворення, імунних реакцій, нормалізацію мікроциркуляторних розладів і функцій внутрішніх органів. Для цього використовують анти фіброзні засоби – D-пеніциламін (купреніл), піаскледин, ферментні препарати (лідаза, ронідаза), екстракт алое, НПЗП, ГКС, імунодепресанти, антагоністи кальцію (ніфедипін-ретард, верапаміл), дезагреганти, інгібітори АПФ, простагландини (вазапростан), антитромботичні засоби (антикоагулянти прямої й непрямой дії).

### **3.4. Біцилінопрофілактика та біцилінотерапія в лікуванні гострої ревматичної лихоманки та хронічної ревматичної хвороби серця**

У якості препарату для профілактики виникнення загострень ревматизму використовується *3-бензилетилендіамінова сіль пеніциліну*. В Росії він випускається під назвою *біциліну-5*, а в інших країнах під іншими назвами: *екстенцилін* (Франція), *ретарпен* (Австрія), *пен-депон* (Чехія), *бензатинбензилпеніцилін* (США) тощо.

У рекомендаціях ВООЗ щодо вторинної профілактики ревматизму виділяються два види такої профілактики: дом'язова і пероральна. Першу проводять біциліном по 1,2 млн. ОД дорослим і дітям з масою тіла більше 30

кг, а дітям з масою тіла менше 30 кг - по 600000 ОД один раз в 3 тижні. Пероральна профілактика ревматизму проводиться феноксиметилпенциліном по 250 мг 2 рази на добу. При непереносимості пеніциліну рекомендується прифілактичний прийом еритроміцину по 250 мг двічі на добу.

Тривалість вторинної профілактики залежить від клінічних особливостей перебігу гострої ревматичної лихоманки і віку пацієнта. Якщо гостра ревматична лихоманка перебігала без кардиту, то вторинна профілактика повинна проводитися не менше 5 років, але припинитися не раніше, ніж пацієнт досягне 18-річного віку, іноді триваліше. Хворим, що перенесли гостру ревматичну лихоманку з кардитом, проводити профілактику потрібно до 25-річного віку. Хворим із клапанною вадою серця і тим, кому проведена хірургічна корекція вади серця, експерти ВООЗ рекомендують проводити вторинну профілактику ревматизму впродовж всього життя.

В умовах вторинної профілактики обов'язковим є проведення *поточної профілактики* ревматизму. Поточна профілактика полягає у призначенні антибактеріальних препаратів, до яких чутливий стрептокок, усім хворим, що перенесли гостру ревматичну лихоманку, при інтеркурентних інфекційних захворюваннях і малих операціях (наприклад, екстракція зуба, аборт тощо) у терапевтичних дозах упродовж 10 днів.

При вагітності у жінок, що перенесли гостру ревматичну лихоманку, біциліно-профілактика не відмінюється. Але якщо до моменту вагітності вона вже була завершеною, то її поновлення за необхідності можливе з 10-12-тижневого терміну вагітності.

### **Клінічна фармакологія пеніцилінів пролонгованої дії**

**Ретарпен** (бензатин бензилпеніцилін) - у 1 флаконі міститься 2,0513г (2400000 МО) бензатину бензилпеніциліну, порошку для приготування суспензії для внутрішньом'язової ін'єкції.

**Фармакодинаміка.** Бензатину бензилпеніцилін – це бета-лактамний антибіотик з групи пеніцилінів типу G пролонгованої дії. Виявляє бактерицидну дію на чутливі мікроорганізми за рахунок пригнічення синтезу мукопептидів клітинної стінки. Активний щодо грампозитивних мікроорганізмів: *Staphylococcus*

spp. (пеніцилінаzoneутворюючих), Streptococcus spp., у тому числі Streptococcus pneumoniae та Streptococcus pyogenes A, Corynebacterium diphtheriae, анаеробних спороутворюючих паличок, Bacillus anthracis, Clostridium spp., Actinomyces israeli; грамнегативних мікроорганізмів: Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Treponema spp.

**Фармакокінетика.** При внутрішньом'язовому введенні бензатин бензилпеніцилін дуже повільно всмоктується з місця введення, забезпечуючи пролонговану дію. Максимальна концентрація в сироватці досягається через 12-24 год після ін'єкції. Тривалий період напіввиведення забезпечує стабільну та тривалу концентрацію препарату в крові: на 14-ту добу після введення 2 400 000 МО препарату концентрація в сироватці крові становить 0,12 мкг/мл. Дифузія препарату в рідини повна, дифузія в тканини дуже слабка. Ступінь зв'язування з білками плазми становить 40 - 60%. Бензатину бензилпеніцилін у невеликій кількості проникає крізь плацентарний бар'єр, а також у грудне молоко. Біотрансформація препарату незначна. Виводиться переважно нирками у незмінену вигляді; за вісім діб виводиться до 33% введеної дози.

**Показання для застосування.** Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами: сифіліс; гострий тонзиліт; скарлатина; бешиха; інфіковані рани та рани від укусів, а також профілактика інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами: ревматична пропасниця (хорея, ревматичні захворювання серця); постстрептококовий гломерулонефрит; сифіліс (після контакту з хворим); скарлатина (після контакту з хворим); рецидиви бешихи; інфекції при тонзилектомії або після екстракції зубів.

**Спосіб застосування та дози.** Застосовувати Ретарпен 2 400 000 МО тільки внутрішньом'язово. Для приготування суспензії слід ввести у флакон 5 мл води для ін'єкцій. Використовувати тільки свіжоприготовлену суспензію, яку енергійно збовтати протягом 20 секунд і ввести негайно, використовуючи голку товщиною принаймні 0,9мм. Ретарпен вводять у верхній квадрант сідничного м'яза. При необхідності повторних ін'єкцій слід змінювати місце введення. Необхідно провести аспірацію безпосередньо перед введенням препарату, щоб запобігти потраплянню голки у кровоносні судини.

Ретарпен 2 400 000 МО призначений для лікування дорослих та дітей старше 12 років. Профілактика рецидивів ревматичної атаки і ревматичного ендокардиту, хорей, пост-стрептококового

гломерулонефриту здійснюється шляхом однієї ін'єкції Ретарпену 2 400 000 МО один раз кожні 3 - 4 тижні. Тривалість профілактики встановлюється індивідуально.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів і цефалоспоринів). Діти до 12 років (з масою тіла до 40 кг).

**Біцилін-5.** Має фармакодинамічні властивості як і ретарпен. Біцилін – це форма бензилпеніциліну пролонгованої дії. При внутрішньом'язовому введенні утворюється депо препарату у м'язовій тканині. Високий рівень концентрації препарату утворюється вже у перші години після ін'єкції, терапевтична концентрація бензилпеніциліну зберігається у крові протягом 28 днів та більше у переважної більшості хворих (дітей та дорослих). З організму виводиться переважно нирками, незначна кількість препарату виділяється з харкотинням, потом, слиною, грудним молоком, слізною рідиною.

**Показання і спосіб** для застосування, як у ретарпену. Застосування біциліну-5 КМП особливо показано для цілорічної профілактики рецидивів ревматизму у дорослих і дітей. Суспензію біциліну-5 КМП готують асептично, безпосередньо перед застосуванням: у флакон з препаратом під тиском вводять 9 мл стерильної води для ін'єкцій або 0,9% розчину натрію хлориду, або 0,25 0,5% розчину новокаїну. Біцилін-5 КМП вводять у вигляді суспензії дорослим у дозі 1 500 000 ОД 1 раз у 4 тижні. Дітям дошкільного віку біцилін-5 КМП вводять у дозі 600 000 ОД 1 раз у 3 тижні, дітям старше 8 років – у дозі 1 200 000 ОД 1 раз у 4 тижні. Частіше робити ін'єкції біциліну-5 КМП протипоказано.

**Побічна дія** див. розділ 3.8.

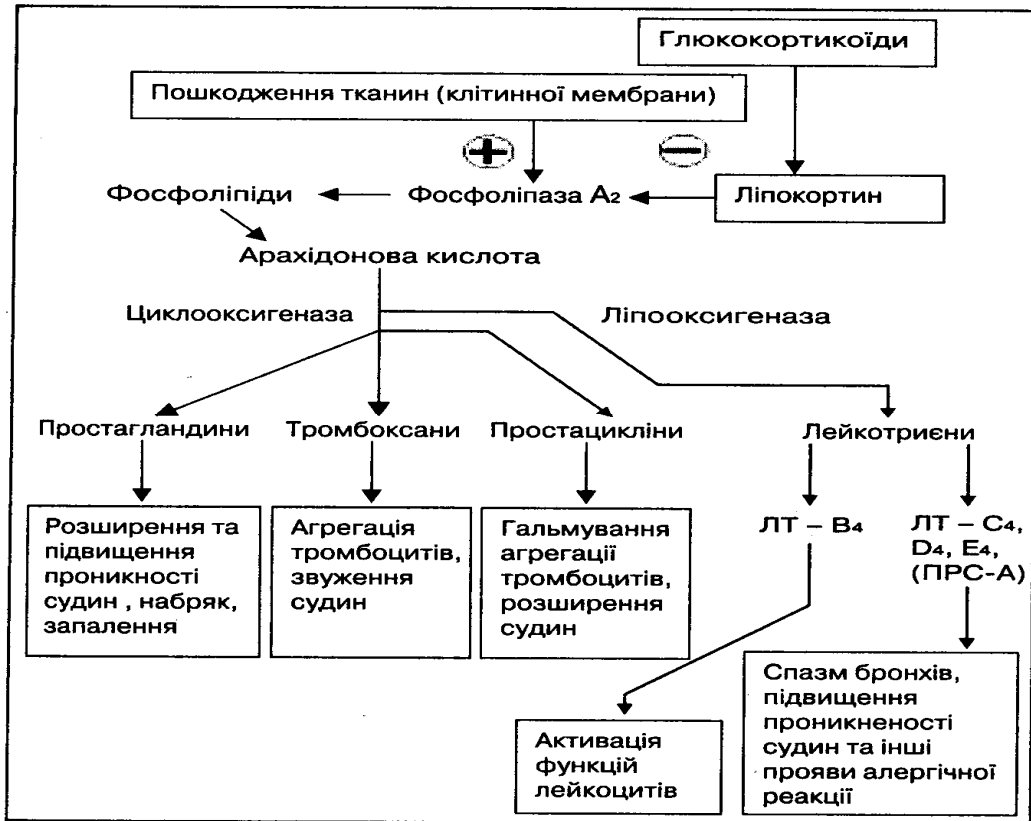
**Протипоказання.** Протипоказаннями до застосування препарату є підвищена чутливість до пеніцилінів, сульфаніламідів, новокаїну, бронхіальна астма, кропив'янка, сінна лихоманка та інші алергічні захворювання.

**Особливості застосування.** Пацієнтам, схильним до алергічних реакцій, препарат призначають з обережністю. При появі ознак алергічних реакцій біцилін-5 КМП слід відмінити та призначити відповідну терапію.

### 3.5. Клінічна фармакологія стероїдних і нестероїдних протизапальних ЛЗ, базисних протизапальних лікарських препаратів

#### Стероїдні протизапальні лікарські засоби (глюкокортикостероїди)

Глюкокортикостероїди (ГКС) – це гормони кори наднирників – кортизон і гідрокортизон (кортизол). Препарати ГКС – це півсинтетичні препарати преднізолон, дексаметазон (похідні гідрокортизону) і цілий ряд інших



засобів. Це єдині препарати з яскравою і швидкою протизапальною й імунодепресивною дією.

Мал.2 Вплив глюкокортикостероїдів на „каскад арахідонової кислоти (за С. М. Дроговоз, 2004)

Контроль за продукцією ГКС корою наднирників здійснюється гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою системою. Гіпоталамус реагує на кількість ГКС у крові. Коли їх мало або під час стресу, гіпоталамус виділяє кортикотропін-релізінг-фактор (кортиколіберин), який стимулює вироблення АКТГ гіпофізом. Під його дією наднирники виробляють мінерало- і глюкокортикостероїди. І навпаки, при великій кількості ГКС у крові виділення кортиколіберину різко зменшується. ГКС виділяються наднирниками нерівномірно протягом доби: максимальна кількість секретується о 6-8 год. і різко знижена ввечері і вночі.

**Фармакодинаміка.** ГКС проходять через мембрану клітини і в цитоплазмі зв'язуються зі специфічним рецептором, цей комплекс проникає в ядро, з'єднується з ДНК і стимулює інформаційну РНК. Одним з білків, які синтезовані під впливом цієї РНК, є ліпокортин (див. мал.2), який інгібує фермент фосфоліпазу А<sub>2</sub>, чим пригнічує синтез простагландинів і лейкотрієнів, що відіграють важливу роль у запальному процесі.

### **Основними ефектами ГКС є впливи на:**

1. *Водно-електролітний баланс* через сповільнене виділення з організму натрію і води внаслідок збільшення реабсорбції в ниркових канальцях і збільшень виділення калію.

2. *Вуглеводний обмін* через підвищення кількості глюкози в крові внаслідок стимуляції глюконеогенезу в печінці, що може привести до глюкозурії і стероїдного діабету.

3. *Білковий обмін* через підсилення процесів розпаду білка і пригнічення його синтезу, особливо в шкірі, м'язах, кістках, що веде до схуднення, атрофії м'язів, сповільнення заживлення ран.

4. *Жировий обмін* через перерозподіл підшкірної жирової клітковини за кушингоїдним типом (розпад жирів у кінцівках і синтез їх у грудях, обличчі, плечовому поясі).

5. *Обмін кальцію* через зменшене всмоктування кальцію в кишечнику, вихід його з кісткової тканини і посилену екскрецію з сечею внаслідок чого розвивається остеопороз, гіпокальціємія.

6. *Серцево-судинну систему* через підвищення чутливості адренорецепторів до катехоламінів, підсилення пресорної дії

ангіотензину II, що може привести до стероїдної артеріальної гіпертензії.

7. *Запалення* через пригнічення всіх його фаз внаслідок інгібування фосфоліпази A<sub>2</sub> і порушення синтезу простагландинів і лейкотрієнів, через стабілізацію мембран лізосом, зменшення проникливості капілярів, гальмування міграції нейтрофілів у вогнище запалення, пригнічення проліферації й синтезу колагену, пригнічення утворення цитокінів лімфоцитами.

8. *Імуномодуляцію й алергічні реакції* через пригнічення проліферації лімфоїдної тканини і клітинний імунітет, що використовують в трансплантології.

9. *Кров*, викликаючи лімфоцитопенію, моноцито- й еозинопенію і збільшення кількості еритроцитів і тромбоцитів.

10. *Ендокринну систему* через пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему (система зворотного зв'язку) і статевих залоз.

**Фармакокінетика.** ГКС добре всмоктуються з ШКТ і через 0,5-1,5 год. є в максимальній концентрації у крові. Для ін'єкцій використовують сукцинати, гемісукцинати і фосфати, які є водорозчинними, швидкодіючими. Їх вводять довенно і дом'язово. Ацетати і ацетоніди (дрібнокристалічна суспензія) нерозчинні в воді, їх дія розвивається повільно і тривало. Їх вводять внутрішньосуглобово. ГКС метаболізуються в печінці. У крові ГКС зв'язуються з білками на 40-60%. Екскреція метаболітів ГКС здійснюється нирками. При нирковій недостатності екскреція ГКС не здійснюється, тому не потребує корекції дози.

## Принципи лікування ГКС

Є 3 види глюкокортикостероїдної терапії:

1. *замісна* – застосування ГКС у фізіологічних дозах при недостатності наднирників;

2. *супресивна* – при пухлинах кори наднирникових залоз, коли треба пригнітити виділення АКТГ гіпофізом;



3. фармакодинамічна, найчастіше використовувана, коли розраховують на ефекти (протизапальний, протиалергічний, протишоковий тощо), залежно від стану хворого шляхи введення – довенно, дом'язово, всередину (системна терапія) й інгаляційно, на шкірно, внутрішньосуглобово (місцева терапія).

**Побічна дія ГКС** (див. розділ 3.8)

**Взаємодія ГКС з іншими засобами** (див. розділ 3.7.)

**Особливості окремих препаратів.**

1. Кращі препарати *преднізолон* і *преднізон*.

2. *Триамсінолон* (*полькортолон*) менше затримує воду і натрій, але викликає схуднення, м'язові атрофії (для тривалого вживання не придатний).

3. Парентеральні препарати пролонгованої дії *бетаметазон* (*целестон*) і *триамсінолон* (*кенолог*) для підтримуючої терапії і внутрішньосуглобового введення.

4. Для пульс-терапії надвисокими дозами – метилпреднізолон (соллюмедрол) довенно по 1 г/добу протягом 3 днів. Повторюють курси 1 раз в місяць. Додатково додають ГКС вже в менших дозах.

5. *Дексаметазон* (*дексазон*) – затримує рідину, викликає недостатність кровообігу.

## **Клінічна фармакологія нестероїдних протизапальних засобів**

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) - це група лікарських засобів, які широко застосовуються в клінічній практиці, при цьому більшість з них знаходиться в безрецептурному відпуску. Більше тридцяти мільйонів людей у світі щодня приймають НПЗП, серед них стаціонарних хворих близько 20% .

Велика «популярність» НПЗП пояснюється тим, що вони мають протизапальний, аналгетичний і жарознижуючий ефекти і приносять полегшення хворим з відповідними симптомами (запалення, біль, лихоманка), які супроводжують багато захворювань.

### **НСПЗ-препарати – групи:**

1. Похідні саліцилової кислоти - ацетилсаліцилова кислота (аспірин), саліцилат натрію, долобід, ацетилсаліцилат лізину (аспізол) для довенного введення.

2. Піразолідини – фенілбутазол.

3. Похідні індолоцтової кислоти - індометацин (метіндол), бутадіон, суліндак.

4. Похідні фенілоцтової кислоти - диклофенак натрію (ортофен, вольтарен), вольтарен – рапід, кетопрофен, сургам.

5. Оксікамі – піроксікам, теноксікам, мелоксікам (моваліс).

6. Похідні пропіонової кислоти - ібупрофен (бруфен), напроксен, кетопрофен.

7. Похідні сульфонамідів – целекоксиб, німесулід.

8. Похідні антранілової кислоти - мефенамова кислота.

9. Піразолони – метамізол.

10. Похідні параамінофенолу – парацетамол.

11. Похідні гетероарилоцтової кислоти – кеторолак.

**Фармакодинаміка.** Головним механізмом дії НПЗП є пригнічення синтезу простагландинів з арахідонової кислоти шляхом блокування ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Простагландини є медіаторами запальної реакції, сенсibiliзують рецептори до медіаторів болю (гістаміну, брадикініну), знижують поріг больової чутливості, підвищують чутливість центрів терморегуляції в гіпоталамусі до ендогенних пірогенів.

НПЗП інгібують два ізоферменти ЦОГ. ЦОГ-1 регулює кількість простагландинів, які відповідають за цілість слизової ШКТ, функцію тромбоцитів. ЦОГ-2 приймає участь у синтезі простагландинів запалення. Важають, що блокада ЦОГ-2 – це протизапальна дія НПЗП, а побічні реакції їх пов'язані з блокадою ЦОГ-1.

Виражена селективність до ЦОГ-1 властива аспірину, кетопрофену, індометацину, а до ЦОГ-2 – у рофекоксибу, целококсибу.

Отже, НПЗП стабілізують лізосоми і попереджують вихід лізосомних гідролаз, здатних пошкоджувати тканинні компоненти, тобто пригнічують пошкоджуючу фазу запалення. Вони гальмують вироблення макроергів (АТФ) і енергії, яка може підтримувати запалення. Препарати гальмують синтез медіаторів запалення (ПГ, брадикініни), проявляють цитостатичну дію, що гальмує проліферативну фазу запалення (склеротичний процес). НПЗП по-різному впливають на хрящову тканину - негативно (індометацин, ібупрофен, саліцилати), стимулюють її утворення (парацетамол, сургам) і не змінюють її (диклофенак, мелоксикам, теноксикам).

**Протизапальний ефект.** НПЗП пригнічують переважно фазу ексудації. Найпотужніші препарати — індометацин, диклофенак, фенілбутазон — діють також на фазу проліферації, порушуючи синтез колагену і пов'язане з цим склерозування тканин, проте слабше, ніж на ексудативну фазу. На фазу альтерації НПЗП практично не впливають. За протизапальною активністю всі НПЗП поступаються глюкокортикоїдам.

**Анальгезивний ефект.** Більшою мірою проявляється при болю слабкої і середньої інтенсивності, який локалізується в м'язах, суглобах, сухожиллях, нервових стовбурах, а також при головному або зубному болю. При сильному вісцеральному болю більшість НПЗП менш ефективні і поступаються за силою анальгезивної дії препаратам групи морфіну; (наркотичним анальгетикам).

**Жарознижувальний ефект.** НПЗП діють тільки при лихоманках, на нормальну температуру тіла не впливають, чим відрізняються від "гіпотермічних" засобів (хлорпромазин тощо).

**Антиагрегаційний ефект.** Внаслідок інгібування циклооксигенази-1 у тромбоцитах пригнічується синтез ендогенного проагреганта тромбоксану. Найсильнішою і тривалою антиагрегаційною властивістю володіє аспірин, який незворотно пригнічує здатність тромбоцитів до агрегації протягом усієї тривалості їх життя (7 днів). Селективні НПЗП не впливають на агрегацію тромбоцитів.

**Імуносупресивний ефект.** Виражений помірно, проявляється при тривалому застосуванні і має "вторинний" характер. Знижуючи проникність капілярів, НПЗП затрудняють контакт імунокомпетентних клітин з антигеном і антитіл із субстратом.

Широко ілюструє фармакодинаміку НПЗП ацетилсаліцилова кислота (АСК), яка є часто вживаним препаратом. Фармакодинаміка ацетилсаліцилової кислоти залежить від добової дози: малі дози (до 325 мг) проявляють дезагрегаційну дію (гальмують агрегацію тромбоцитів); середні дози (1,5-2 г) надають анальгетичну та жарознижувачу дію, а великі дози (4-6 г) мають протизапальний ефект; в дозі більше 4 г ацетилсаліцилова кислота підсилює екскрецію сечової кислоти (урикозурична дія), при призначенні в менших дозах її виведення затримується.

**Фармакокінетика.** Всі НПЗП добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті. Дія залежить від швидкості накопичення і концентрації НПЗС в синовіальній рідині, які змінюються в залежності від препарату і способу введення. Практично повністю зв'язуються з альбумінами плазми, витісняючи при цьому деякі інші лікарські засоби (див. Взаємодія препаратів), а у новонароджених — білірубін, що може призвести до розвитку білірубінової енцефалопатії. Найбільш небезпечні в цьому відношенні саліцилати і фенілбутазон. Метаболізуються НПЗП в печінці, виділяються - нирками. Виведення 80% нирками у незмінену вигляді і лиш частка (у зміненому).

**Показання.** Ревматичні захворювання, системний червоний вовчак, склеродермія, травматичні захворювання опорно-рухового апарату, неврологічні захворювання: невралгія, радикуліт, ішіас, люмбаго; ниркова, печінкова коліка, больовий синдром різної етіології. НПЗП застосовують при дисменореї для зняття больового синдрому, пов'язаного з підвищенням тонуусу матки внаслідок гіперпродукції простагландину (крім анальгезивної дії, НПЗП зменшують об'єм крововтрати).

**Протипоказання.** НПЗП протипоказані при ерозивних виразках шлунково-кишкового тракту, особливо у стадії загострення, виражених порушеннях функції печінки і нирок, цитопенії, в період вагітності.

Індометацин і фенілбутазон не слід призначати амбулаторно особам, рід занять яких вимагає підвищеної уваги. НПЗП необхідно з обережністю призначати хворим на бронхіальну астму, а також особам, у котрих раніше виникали небажані реакції при прийомі інших НПЗП. Для пацієнтів з гіпертензією або серцевою недостатністю слід вибирати ті НПЗП, які найменше впливають на нирковий кровообіг. Особам літнього і похилого віку НПЗП необхідно призначати короткими курсами в мінімальних ефективних дозах.

**Побічні дії НПЗП** (див. розділ.3.8).

### **Клінічна фармакологія базисних протизапальних ЛП**

Протималарійні препарати хлорохін (делагіл), гідроксихлорохін (плаквеніл) є найслабшими серед базисних препаратів для лікування системних захворювань сполучної тканини.

**Похідні хіноліну.** Їх механізм дії: слабка імунодепресивна дія; стабілізація лізосомальних мембран і пригнічення виходу протеолітичних ферментів; зв'язування вільних радикалів, таким чином зменшення їх впливу на клітинну мембрану; протизапальна дія із зниженням синтезу АТФ із зменшенням запасів енергії; зниження

синтезу прозапальних простагландинів; гальмування фагоцитозу і хемотаксису нейтрофілів.

**Фармакокінетика.** Препарати добре всмоктуються в ШКТ, постійна концентрація в крові спостерігається через 10 днів регулярного прийому, період напіввиведення становить 6 діб. Амінохінолінові препарати накопичуються в печінці, селезінці, легенях, ЦНС, клітинах крові. Лікувальний ефект проявляється через 3-6 міс., максимальний – через 6-12 міс. безперервного прийому.

**Побічні ефекти** (див. розділ 3.8) часто розвиваються при застосуванні високих доз (більше 0,2г делягілу чи 0,4г плаквенілу на добу). Переносимість плаквенілу краща, ніж делягілу.

**Цитостатики** — це група препаратів, яка займає провідну роль в лікуванні ревматичних та системних захворювань, відноситься до базової терапії, проте застосування цитостатиків рідко призводить до повного одужання, після їх відміни, як правило, відмічається рецидив захворювання. Більшість ревматологів починають базисну терапію РА саме із застосування метотрексату.

**Показами до їх застосування є:** РА з яскравими системними проявами, васкулітами, псевдосептичним синдромом; важкі та швидко прогресуючі варіанти РА при недостатньому ефекті НСПЗП, протипоказах або непереносимості інших базисних засобів; неефективність великих доз ГК, їх погана переносимість, стероїдна залежність.

**Механізм дії** імунодепресантів-цитостатиків пов'язаний з гальмуванням гуморальної та клітинної ланок імунітету, гальмуванням аутоімунних реакцій, інгібуванням продукції антитіл та імунних комплексів, зокрема РФ, стабілізація лізосомальних мембран та безпосередній протизапальний ефект.

З метою імуносупресії використовують препарати двох груп - *антиметаболіти (азатіоприн, метотрексат) та алкілюючі сполуки (циклофосфамід, хлорбутин, циклоспорин)*. Антиметаболіти гальмують синтез ДНК та РНК, включаючись у синтез нуклеїнових кислот як "несправжні

нуклеотиди". Алкілуючі сполуки зв'язуються у молекулі ДНК з гуаніном, що веде до руйнування цієї молекули, її деспіралізації та зупинки реплікації ДНК.

Найпоширеніши імунодепресантом, що застосовується в лікуванні РА, є *метотрексат*. Це антагоніст фолієвої кислоти, незворотно блокує фермент дигідрофолатредуктазу, внаслідок чого відбувається блокування синтезу ДНК. Препарат володіє вторинним пригніченням клітинного й гуморального імунітету. Він високоефективний, добре переноситься хворими, не має канцерогенного зфекту. Але при його застосуванні на перше місце виходять ураження печінки, розвиток інфекцій та тератогенний ефект препарату. Метотрексат призначають по 7,5 мг (по 2,5 мг через 12 годин) на тиждень. При високій активності процесу, наявності вісцеритів тижневу дозу збільшують до 15-25 мг. Клінічне покращення настає через 1,5-2 місяці. Циклофосфан проявляє супресорну активність у відношенні проліферуючих імунокомпетентних клітин, його призначають дом'язово у добовій дозі 100-150 мг впродовж 3-4 тижнів, а потім по 12,5-75 мг на день. Мішенню для *азатиоприну* є клітини, що активно діляться. Він володіє великим імунодепресивним і меншим цитотоксичним ефектом.

**Препарати золота** Лікування препаратами золота зумовлює пізній, проте найтриваліший терапевтичний ефект. Механізм дії до кінця ще не вивчений, але відомо, що препарати золота накопичуються в системі мононуклеарів і синовіальній оболонці, де тривало зберігаються, гальмують функцію макрофагів, нейтрофілів, гальмують імунопатологічні реакції й утворення ревматоїдного фактора, пригнічують активність комплекменту, синтез прозапальних цитокінів та вихід із лізосомпротеолітичних ферментів. Тривале застосування цих препаратів здатне спричинити зупинку прогресування РА на 4-5 років, а в окремих випадках навіть відновити кісткову структуру. Лікувальний ефект супроводжується зменшенням або зникненням больового синдрому, зниженням ШОЕ та можливістю відміни НПЗП.

Препарати золота – це кризанол, санакризин, міокризин, ауранофін. Кризанол - суміш 70% кальцію ауротіопропанолсульфатону та 30% кальцію

глюконату. 1 мл препарату вміщує 17 мг золота. Вводять дом'язово спочатку 0,5 мл 5% розчину, а потім по 1 мл 2 рази у тиждень протягом 2 місяців, потім по 1 мл 1 раз у тиждень 7-8 місяців, потім по 2 мл 1 раз у 2 тижні. Лікування тривале. Покращання настає після введення 300-400 мг золота. Санакризин вводиться дом'язово по 50 мг ( 25 мг золота) аналогічно кризанолу. Ауранофін препарат золота для прийому всередину. Добова доза 6 мг.

Тривале застосування препаратів золота здатне загальмувати прогресування РА, індукувати ремісію навіть на 4-5 років, в окремих випадках відновити кісткову структуру, незважаючи на узури. Показами до призначення препаратів золота є суглобова форма ревматоїдного артриту при відсутності ефекту від терапії НСПЗП, швидке прогресування РА, кісткова деструкція, високі титри ревматоїдного фактору. Потрібно зазначити, що ауротерапія ефективна при серопозитивному РА, а при серонегативному виявляється недієвою та погано переноситься хворими.

**Покази до застосування:** суглобова форма РА при відсутності ефекту від НПЗП, особливо при швидкому прогресуванні, ранньому розвитку кісткових ерозій та високому титрі ревматоїдного фактору. Призначають препарати золота при достовірному діагнозі РА. Найкращий ефект є на початкових стадіях, він практично не впливає на стійкі контрактури та деформації. Ці препарати також мало ефективні при серонегативному варіанті РА.

**Протипокази:** швидко прогресуюча форма туберкульозу, цукровий діабет, декомпенсована вада серця, старечий вік, кахексія; РА, що супроводжується виснаженням, васкулітами і вісцеритами; стійкі ураження нирок, печінки, шкіри і кишечника; гемоцитопенії, вагітність.

### **Препарати, які пригнічують проліферацію сполучної тканини**

До антифіброзних засобів відносять різні групи препаратів - Д-пеніциламін (купреніл), піаскледин, модекасол, унітіол, ферментні



препарати (лідаза, ронідаза, трипсин, хімотрипсин, папаїн), екстракт алое.

**Д-пеніциламін (купреніл)** - слабший, ніж препарати золота, але при їх непереносимості використовують як базовий препарат для лікування дифузних захворювань сполучної тканини. Це амінокислота з SH-групою, одержана шляхом гідролізу молекули пеніциліну. Здійснює хелатичні сполуки з важкими металами. Завдяки SH-групі розкладає дисульфідні зв'язки імунних комплексів і зменшує кількість нерозчинного колагену, гальмує клітинний і гуморальний імунітет. Схему лікування пеніциламіном див. у розділі 3.2.

Цей засіб дозволяє досягти ремісії у 80% хворих.

**Механізми дії препарату:** пригнічує синтез колагену і нормалізує співвідношення між його розчинною та нерозчинною фракціями, гальмує процес дозрівання колагену; імунодепресорний ефект, що полягає у гальмуванні функції В-лімфоцитів, Т-лімфоцитів-хелперів, взаємодії моноцитів та лімфоцитів; підвищення активності супероксиддисмутази, що веде до зменшення загальної кількості вільних радикалів кисню; зниження рівня патологічних макроглобулінів, зокрема ревматоїдного фактора, руйнування його, активацію дисоціації імунних комплексів.

**Піаскледин** – це препарат рослинного походження, який регулює обмін в хрящовій і кістковій тканині. Він сприяє уповільненню розвитку дегенеративного процесу в хрящовій тканині суглобів, зменшує болі в суглобах, пов'язані з цим процесом, відновлює рухову функцію хворого. Сприяє регенеруючій дії на хрящ, стимулюючи синтез протеогліканів і колагену, відновлює хрящової тканину, зменшує вироблення колагенази. Володіє симптоматичною протизапальною і анальгезуючою дією на суглоби. При системній склеродермії призначають по 1 капсулі (300мг) 3 рази на добу впродовж 2-3 місяців.

**Модекасол** – це дерматопротекторний засіб рослинного походження, який володіє протизапальною, протимікробною й протиопіковою дією, стимулює регенерацію. Пригноблюючи ріст фібробластів і

стабілізує лізосомальні мембрани, діє на різні стадії синтезу колагену фібробластами, збільшуючи його кількість. Сприяє розвитку еластичної тканини і відновленню колагенової структури стінки вен, що виявляється очищенням виразок з їх подальшим краєвим загоєнням і зменшенням набряку. Використовують усередину по 10мг 3 рази на добу впродовж 3-6 місяців або місцево у вигляді мазі.

**Унітіол** містить дві сульфгідрильні групи. За механізмом дії препарат приближається до комплексонів (органічних речовин, які створюють міцні сполуки з катіонами металів). Його активні сульфгідрильні групи вступають у реакцію з тіловими отрутами, що знаходяться в крові й тканинах, і утворюють з ними нетоксичні (нешкідливі) комплекси, які виводяться з сечею. Цим відновлюються функції ферментних систем організму, уражених отрутою. Цей же механізм дії послужив підставою для вживання унітіолу при лікуванні гепатоцеребральної дистрофії (спадкового захворювання печінки і мозку, пов'язаного з порушенням обміну білків і міді (хвороби Вільсона), в патогенезі якої певну роль грають порушення обміну міді в організмі і накопичення металу в підкіркових ядрах (у структурних утвореннях мозку). Як антифіброзний засіб використовують по 5-10 мл 5% розчину внутрішньом'язово щодобово або через добу, 20-25 ін'єкцій на курс 2 рази в рік.

**Лідаза (гіалуронідаза), ронідаза** - це ферментний препарат, виділений з сім'яників великої рогатої худоби. Розщеплює основний компонент проміжної речовини сполучної тканини - гіалуронову кислоту (мукополісахарид, до складу якого входять ацетилглюкозамін і глюкуронова кислота, є цементуючою речовиною сполучної тканини), зменшує її в'язкість, підвищує тканинну і судинну проникність, полегшує рух рідин в міжтканинних просторах; зменшує набряклість тканини, розм'якшує і уплощує рубці, збільшує об'єм рухів в суглобах, зменшує контрактури і попереджає їх формування. Гіалуронідаза викликає розпад гіалуронової кислоти до глюкозаміну і глюкурової кислоти і тим самим зменшує її в'язкість. Тривалість дії при внутрішньошкірному введенні - до 48 годин. При системній

склеродермії *лідазу* вводять курсами по 64 ОД підшкірно або внутрішньом'язово через добу, на курс 12-14 ін'єкцій. *Ронідазу* в кількості 0,5г і більше наносять на змочену стерильним ізотонічним розчином стерильну марлеву серветку, яку прикладають до ураженої ділянки і накривають вощаним папером, фіксують м'якою пов'язкою на 16-18 годин, курс лікування 18-60 діб.

**Трипсин (хімотрпсин)** розщеплює некротизовані тканини і фібринозні утворення, розріджує в'язкі секрети (специфічні продукти життєдіяльності організму), ексудати (відокремлювану з дрібних судин тканини багату білком рідину), згустки крові; здійснює протизапальну дію. Використовують по 5-10мг внутрішньом'язово або методом електрофорезу.

**Папаїн** є витягом з молочного соку папайї. Розчин порошку папаїну вводиться внутрішньом'язово по 35 000 або 70 000 ОД або методом електрофорезу впродовж курсу лікування. Біологічно активні речовини, що входять до складу папаїну сприятливо діють на хрящові тканини.

Можна використовувати також *екстракт алое рідкий* по 1 мл підшкірно щодня, на курс лікування 20-30 ін'єкцій чи плазмол, спленін, ФІБС.

### **3.6. Клінічна фармакологія коректорів метаболізму сполучної тканини, препаратів урикозуричної дії та препаратів кальцію**

**Хондропротектори (ХП)** - є структурними аналогами хряща і володіють рядом загальних властивостей: вони стимулюють синтез хондроцитами сульфатованих і нессульфатованих протеогліканів, знижують активність лізосомальних ферментів у хрящовій тканині і синовіальній рідині, гальмують катаболічні процеси в хрящі і т. д.

**Механізм дії хондропротекторів:** регуляція метаболізму хондроцитів (збільшення синтезу глікозаміногліканів і протеогліканів); зростання резистентності хряща до дії ферментів, що руйнують суглобовий хрящ; активація анаболічних процесів матриксу хряща; пригнічення ензимів, що викликають дегенерацію суглобового хряща. Головним діючим

компонентом препаратів є глікозаміноглікани. Вони мають здатність нагромаджуватися в суглобовому хрящі при введенні їх ззовні.

**Румалон** (сульфатовані протеоглікани та глікозоаміногліканові-пептидні комплекси, екстраговані з хрящової тканини і червоного кісткового мозку молодих тварин) призначають внутрішньом'язово тричі на тиждень; на перше введення - 0,3 мл, на друге - 0,5 мл, надалі - по 1 мл. Курс лікування триває 5-6 тижнів. Повторні курси проводять через 6-8 місяців.

**Артепарон** (глікозоаміноглікани, екстраговані з трахеальних хрящів молодих бичків) вводять дом'язово по 0,5 - 1,0 мл тричі на тиждень упродовж 7-8 тижнів або внутрішньосуглобово 2 рази на тиждень упродовж 5 тижнів. За необхідністю лікування повторюють через 3 місяці.

**Гіалган** (гіалуронова кислота) - в 2мл вміщується 20 мг препарату. Вводиться внутрішньосуглобово 1 раз на тиждень; на курс - 5 ін'єкцій.

Більші переваги мають препарати, що застосовуються перорально. До цієї групи відносять препарати структум, терафлекс, артрон і дона.

**Структум** (хондроїтин сульфат натрію) випускають в капсулах, що вміщують 500 мг хондроїтин сульфату. Призначають по 2 таблетки 2 рази на день. Курс терапії триває 2-3 міс, повторні курси 2-3 рази на рік.

**Алфлутоп** є очищеним, стандартизованим і стабілізованим екстрактом з 4-х видів морських риб. Препарат володіє унікальною здатністю одночасно стимулювати синтез гіалуронової кислоти і блокувати активність гіалуронідази. Препарат володіє структурно-модифікуючою (можливість уповільнювати прогресування артрозу) і симптомо-модифікуючою дією (зняття больового синдрому за рахунок зменшення вираженості запального процесу в суглобі). Препарат випускається у вигляді стерильного розчину по 1 мл. При ОА залежно від локалізації процесу можливе введення алфлутопу: – при поліостеоартрозі – внутрішньом'язово по 1 мл, 20 ін'єкцій на курс; – при ураженні великих суглобів – 2 мл внутрішньосуставно 1 раз в 3 дні №6 з подальшим внутрішньом'язовим введенням по 1 мл, 20 ін'єкцій на курс. Показано курсове лікування з інтервалом в 4–6 місяців.

Інші базисні препарати для лікування ОА (глюкозаміну сульфат, хондроїтину сульфат) також використовуються в комплексній терапії захворювання. Вони при пероральному прийомі добре адсорбуються і виявляються у високих концентраціях в порожнині суглоба.

Призначення цих препаратів наводить до зменшення вираженості больового синдрому і поліпшення функціональної здатності суглобів. Препарат *глюкозаміну сульфат* призначається по 1 пакетику (1,5 г) 1 раз на добу протягом 6 тижнів, курси лікування можна повторювати з 3-місячним перервою. *Хондроїтину сульфат* приймають по 1 капсулі (500 мг) 3 рази в день перші 3 тижні, потім по 1 капсулі 2 рази в день, загальний курс лікування – 3 місяці. Існуючі докази структурно-модифікуючої дії хондроїтину сульфату і глюкозаміну з'явилися передумовою для створення комбінованих лікарських засобів.

**Протиподагричні препарати.** Недостатнє вивчення етіології подагри зумовлює ту обставину, що терапія захворювання нині обмежується заходами патогенетичного та симптоматичного характеру. Лікування подагри спрямовується загалом на попередження та зняття гострого приступу; лікування гіперурикемії, відкладень уратів у тканинах та їх розсмоктування; терапію хронічного поліартриту та позасуглобових уражень, зв'язаних з подагрою. За допомогою сучасних лікувальних препаратів можливо швидко угамувати гострий приступ подагри, а також нормалізувати вміст сечової кислоти у сироватці у більшості хворих за умови застосування відповідних препаратів протягом усього життя. Безсимптомна гіперурикемія вимагає лікування лише у випадку, якщо вміст сечової кислоти в сироватці крові досить значний — постійно понад 0,54 ммоль/л, і, отже, наявний значний ризик виникнення гострого нападу або утворення каменів з уратів. При гіперурикемії нижче 0,54 ммоль/л, що не супроводжується клінічними симптомами подагри, лікування є зайвим.

**Класифікація.** Усі протиподагричні препарати, що застосовуються для довготермінового лікування подагри, поділяють на засоби, які зменшують синтез сечової кислоти шляхом інгібування ферменту ксантиноксидази, що перетворює гіпоксантин в ксантин, а цей останній в сечову кислоту — урикодепресивні препарати (урикоінгібітори), і засоби, що підвищують екскрецію сечової кислоти шляхом збільшення секреції та зменшення реабсорбції уратів у ниркових канальцях — урикозуричні препарати (урико-елімінатори).

### **Препарати, що інгібують синтез сечової кислоти**

**Алопуринол** швидко всмоктується, в організмі перетворюється в головний метаболіт (діючу основу) оксипуринол. Максимального рівня

в крові досягає за 2—6 год. Зв'язування білками крові не перевищує 5 %. При низьких концентраціях у крові до 10 % алопуринолу виводиться з сечею у незміненому вигляді, а при вищих — до 30 %, а також у вигляді метаболітів.

**Фармакодинаміка.** *Механізм дії алопуринолу зв'язаний зі здатністю препарату інгібувати ксантиноксидазу. Наведений вплив є неповним, оскільки численні інші функції ферменту, що не відносяться до утворення сечової кислоти, наприклад, участь у процесах включення заліза до гемоглобіну.*

Застосовують алопуринол для лікування та профілактики захворювань, що супроводжуються гіперурикемією: подагри, сечокам'яній хворобі (з творенням уратів), при первинній та вторинній гіперурикемії.

Вживають алопуринол усередину (після їжі). Дози встановлюють у відповідності з вмістом сечової кислоти у крові. При помірній гіперурикемії призначають 0,3—0,4г, тобто 3—4 табл. щоденно протягом 2—3 тижнів. Потім дозу знижують до 0,2—0,3 г щоденно. Під час лікування необхідно слідкувати за вмістом уратів у крові та сечі. При припиненні вживання алопуринолу урикемія та урикозурія на 3—4-й день повертаються до вихідного рівня. Тому лікування мусить бути тривалим. Пропуск вживання препарату, що перевищує 2—3 доби, є небажаним. При лікуванні за допомогою препарату слід підтримувати діурез на рівні щонайменш 2 л на добу; бажано, щоб реакція сечі була нейтральною.

Препарат протипоказаний вагітним, а також хворим з вираженою нирковою недостатністю. При неявно вираженій нирковій недостатності його слід призначати з обережністю (в дозі, що не перевищує 0,2г на добу).

**Кислота оротова** зв'язує фосфорибозилпірофосфат, необхідний для синтезу пуринів, зменшуючи таким чином утворення ендогенної сечової кислоти. Здатний також знижувати вміст холестерину у крові, а тому

має сприятливий терапевтичний вплив при наявності поєднання подагри та атеросклерозу (інфаркт міокарда, захворювання печінки — токсичні ураження).

**Форми випуску:** флакони гранул з цукром по 100 г, таблетки.

Застосовується у вигляді гранул з цукром (в одній чайній ложці міститься 1,5 г). Рекомендується вживати всередину за годину перед їдою або через 4 год після їди тричі на день по одній чайній ложці протягом 20 днів. Після двадцятиденної перерви курс лікування повторюють.

Дія препарату слабка і зниження урикемії не перевищує 0.02 г/л (приблизно на 25 %). Спостерігається подібний ефект у 90 % випадків. Показники урикозурії або не змінюються, або ж зменшуються. На жаль, вона більшою мірою знижує рівень холестерину в крові, аніж сечової кислоти. Незважаючи на це, хворі на подагру почувуються бадьоріше, кількість суглобових кризів у них зменшується. Оротова кислота застосовується у тих випадках, коли наявні протипоказання до вживання більш ефективних засобів або коли хворі погано переносять їх. Після відміни оротової кислоти рівень урикемії поволі зростає.

*Побічні дії. Препарат витримується добре.*

**Препарати, що посилюють виведення сечової кислоти нирками**

**Пробенецид (бенемід)** швидко всмоктується зі шлунка. Приблизно 90% його зв'язується з білками. Максимальна концентрація у крові досягається протягом 2-4 год. У кислій сечі резорбується, а в лужній його секреція в канальцях збільшується. Зв'язується з глюкуроною кислотою або перетворюється в гідроксильні чи карбоксильні похідні, що також виявляють урикозуричну дію.

**Фармакодинаміка.** *Механізм дії препарату зв'язують з пригніченням канальцевої реабсорбції сечової кислоти та збільшенням її кліренсу. Невеликі дози препарату можуть викликати зниження урикозурії, не впливаючи при цьому будь-яким чином на швидкість*

*фільтрації сечокислих сполук. Вказану парадоксальність впливу бенеміду пов'язують з тим, що невеликі дози препарату, очевидно, стимулюють канальцеву реабсорбцію, а великі викликають зворотний ефект. Крім того, бенемід має властивість знижувати канальцеву реабсорбцію фосфатів, що вторинно може призвести до гіперкальціємії. Форма випуску: таблетки по 0,5г.*

Звичайні терапевтичні дози препарату при лікуванні подагри коливаються у межах 0,5—2 г; іноді добову норму збільшують до 3г. Протягом першого тижня лікування бенемід призначають по 0,5г щодобово. Кожного наступного тижня дозу збільшують на 0,5г до рівня, який забезпечує стабільну нормалізацію урикемії (частіш 1,5—2 г щодобово). Слід мати на увазі, що урикозуричне діяння тотожних добових доз бенеміду протягом перших 6—8 днів лікування є більш вираженим, ніж в наступний час. Тому оптимальна доза бенеміду мусить встановлюватись лише через декілька тижнів лікування.

Під впливом бенеміду може відбуватись помітне зменшення кісткових тофусів і не спостерігається утворення нових тофусів. Лікування бенемідом мусить тривати протягом усього життя хворого. При цьому частіше воно здійснюється практично безперервно, з використанням підтримуючих доз, адекватних тяжкості стану.

Бенемід є протипоказаним при тяжких формах нефролітіазу, нирковій коліці, вираженій нирковій недостатності, гострому та підгострому гастритах, незарубцьованій виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, а також при вагітності.

**Побічні дії** див. розділ 3.8.

***Клінічна фармакологія препаратів, які впливають на структуру й мінералізацію кісткової тканини***

## **Препарати кальцію**



Кальцій і його сполуки відіграють ключову роль у процесах мінералізації та формуванні скелета, процесах збудження й гальмування на рівні головного та спинного мозку, впливають на синтез і виділення медіаторів, перекисне окиснення ліпідів, на провідність клітинних мембран, процеси синаптичної передачі, біоенергетики і функціонування аденілатциклазної системи) та ряду інших ферментних систем, гуморальний і клітинний імунітет, гемодинаміку та мікроциркуляцію, агрегантний стан крові, секрецію нейрогормонів, обмін йоду, функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи, а отже — і на формування стрес-реакцій.

На сьогодні існує багато лікарських засобів, що містять кальцій, як монокомпонентних (кальцію цитрат, кальцію глюконат, кальцію лактат, кальцію карбонат та ін.), так і багатоконпонентних (кальцій сандоз сироп, кальцій сироп — кальцій глюконат/кальцій лактобіонат, кальцій сандоз форте — кальцію лактат/глюконат і карбонат), кальцемін адванс (кальцію цитрат, кальцію карбонат, холекальциферол, магній, цинк, мідь, марганець, бор), вітрум остеомег (кальцій, магній, холекальциферол, цинк, мідь, марганець, бор) та ін.

Препарати кальцію необхідно призначати на ніч, що пов'язано з наявністю добових ритмів втрати кісткової тканини, що виникає в другій половині ночі при відсутності кальцію в кишечнику.

У пацієнтів з ахлоргідрією чи гіпохлоргідрією, дефіцитом магнію, всмоктування кальцію сповільнюється.

На фоні прийому препаратів кальцію за відсутності протипоказань необхідно приймати більшу, ніж звичайно, кількість рідини — 1,5-1,8л на добу. Необхідно пам'ятати, що препарати кальцію інгібують абсорбцію магнію в кишечнику, викликаючи зниження його вмісту в крові, у результаті чого розвивається м'язова слабкість, тремор, порушення сну і серцевого ритму. Тому перед початком лікування препаратами кальцію бажано провести курс прийому препаратів, що містять магній.

**Кальцію карбонат** Окрім основного впливу на мінеральний гомеостаз, додатково проявляє антацидні властивості.

**Фармакокінетика.** Залежно від складу їжі, наявності вітаміну D і рН у просвіті кишечника абсорбується 1/5-1/3 частина прийнятої усередину дози кальцію. З білками зв'язується до 45 % загального кальцію плазми крові. До 120 мг кальцію на добу виділяється травним трактом, до 160 мг — нирками.

**Показання.** Застосовується при підвищеній потребі в кальції (у період інтенсивного росту, вагітності тощо), у комплексному лікуванні остеопорозу, для поліпшення загоєння переломів, при тетанусі і для його профілактики після оперативних втручань на паращитоподібних залозах.

**Протипоказання:** гіперкальціємія, гіперпаратиреоз, передозування вітаміну D, імобілізаційний остеопороз, деякі пухлини (бронхогенний рак легені, рак молочної залози та ін.).

**Спосіб застосування.** Доза залежить від ступеня дефіциту кальцію. Середня доза для підлітків та дорослих становить 1,25г 1-2 рази /добу.

**Кальцію цитрат** як розчинений йонізований кальцій добре проникає у всі органи та тканини, через плацентарний бар'єр, у грудне молоко. Із кишечника кальцій абсорбується у розчиненій йонізованій формі. Виводиться із організму з калом у вигляді неабсорбованого кальцію, приблизно 20 % виводиться із сечею.

**Показання:** гіпокальціємія, травми, остеопороз у людей літнього віку, остеомалія, гіпаратиреоз, алергійні захворювання, захворювання шкіри, гепатити різного походження, пароксизмальні міоплегії, нефрити, зниження згортання крові.

**Протипоказання:** гіперкальціємія, уrolітіаз, фібриляція шлуночків, підвищена чутливість до препарату.

**Спосіб застосування.** З терапевтичною метою призначають по 2-6 таблеток на добу в 3-4 прийоми. Приймають перед або через 1-1,5 год

після їди. Для профілактики призначають по 1 таблетці (0,5 г) 3 рази на добу.

**Кальцію лактат** порівняно з кальцію глюконатом ефективніший при пероральному прийомі. На відміну від кальцію хлориду, чинить незначну місцево-подразнювальну дію.

**Кальцію глюконат** — окрім впливу на обмін кальцію, має антиалергійні, протизапальні властивості, гемостатичну дію.

**Препарати вітаміну D** регулюють обмін фосфору і кальцію в організмі, сприяють їх всмоктуванню в кишечнику за рахунок підвищення проникності його слизової оболонки та адекватному депонуванню в кістковій тканині. Важливою властивістю вітаміну D є здатність пригнічувати підвищений рівень паратиреоїдного гормону.

На сьогодні на фармацевтичному ринку представлено багато препаратів вітаміну D та його аналогів: ергокальциферол, дигідротахістерол, альфакальцидол, кальцитріол та холекальциферол.

Немає єдиної думки про необхідність застосування конкретного метаболіту вітаміну D. Ефективність дигідротахістеролу та холекальциферолу однакова, розходження існують тільки в часі настання ефекту: дигідротахістерол підвищує рівень кальцію в плазмі крові протягом 1-2 тижнів, а холекальциферол — протягом 1-2 днів.

При терапії активними метаболітами вітаміну D потрібен лабораторний контроль стану кальцію в крові пацієнтів. Якщо рівень кальцію з крові перевищує 2,75 ммоль/л, в курсі лікування необхідно зробити перерву на 7-10 днів. Повторний курс лікування може бути призначений зі зниженою дозою. При хорошій переносимості препарату контроль кальцію і фосфору в крові необхідний 1 раз на 3 місяці, креатиніну — 1 раз на 2-3 місяці, трансаміназ і лужної фосфатази — 1 раз на 4-6 місяців.

При застосуванні вітаміну D у високих дозах можуть розвиватися явища інтоксикації. Характерним для гіпервітамінозу D є збільшення

вмісту кальцію в крові і виділення його з сечею. Токсична дія вітаміну D у високих дозах послаблюється при одночасному прийомі вітаміну А.

**Альфакальцидол** підвищує абсорбцію кальцію та фосфору в кишечнику, підсилює їх реабсорбцію в нирках, підвищує мінералізацію кісток, знижує рівень паратгормону в крові.

**Фармакодинаміка.** Препарат регулює обмін кальцію та фосфору в організмі. При курсовому застосуванні зменшує біль у кістках, пов'язаний із порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, та м'язах, поліпшує координацію рухів.

**Фармакокінетика.** Після прийому швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті. У печінці альфакальцидол швидко метаболізується із утворенням фармакологічно-активного метаболіту, невелика частина метаболізується в кістковій тканині. На відміну від природного вітаміну D, альфакальцидол не біотрансформується в нирках, тому може застосовуватися у пацієнтів з порушенням функції цього органа.

**Показання.** Застосовується при захворюваннях, що супроводжуються порушенням обміну кальцію (сенильний, стероїдний остеопороз, хронічна ниркова недостатність).

**Дигідротакістерол** підвищує абсорбцію кальцію в кишечнику, підсилюючи його мобілізацію із кісток, підвищує екскрецію неорганічних фосфатів нирками.

**Фармакодинаміка.** Дигідротакістерол регулює обмін кальцію та фосфору в організмі. Показання: гіпаратиреоз (ідіопатичний та післяопераційний), псевдопаратиреоз. Протипоказання: гіперкальціємія, одночасний прийом вітаміну D у підвищених дозах. Звичайно призначають по 0,5-1,5 мг на добу

під час прийому їжі.

**Ергокальциферол** сприяє всмоктуванню кальцію та фосфору в кишечнику за рахунок збільшення проникності його слизової оболонки

й адекватного депонування в кістковій тканині. Індукує на генетичному рівні синтез специфічного білка, який здійснює транспорт кальцію через слизову оболонку.

**Фармакодинаміка.** Це Вітамін D<sub>2</sub>. Регулює обмін кальцію та фосфору в організмі.

**Показання:** гіпо-, авітаміноз D, остеомалія, переломи кісток, псоріаз, туберкульоз кісток та шкіри.

**Протипоказання:** захворювання шлунково-кишкового тракту, пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, гострі і хронічні захворювання нирок і печінки, органічні ураження серця. З обережністю призначають пацієнтам літнього віку і хворим на гіпотиреоз.

**Спосіб застосування.** Вітамін D<sub>2</sub> приймають усередину по 10 000-100 000 МО на добу під час їди. Курс лікування може тривати до 5-6 міс. Дітям призначають або дрібно по 500-1000 МО протягом першого року життя, або по 50 000 МО 1 раз на тиждень протягом 8 тиж, або за прискореною схемою — по 300 000-400 000 МО протягом 10-12 днів.

**Побічні дії:** див.розділ 3.8.

**Кальцитріол** сприяє всмоктуванню кальцію з кишечника, регулює мінералізацію кісток, стимулює активність остеобластів.

**Фармакодинаміка.** У фізіологічних концентраціях сприяє відкладанню кальцію в клітинах кісткової тканини. При підвищеній концентрації в плазмі крові він підсилює мобілізацію кальцію з кісток. Кальцитріол розцінюють як "аварійний" гормон — діє при вираженій гіпокальціємії.

**Фармакокінетика.** Швидко та практично повністю абсорбується в шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація в плазмі крові за прийому всередину в дозі 1 мкг досягається через 4-6 год. Метаболізується із утворенням активних метаболітів. Період напіввиведення — 3-6 год, однак кальцитріол та його метаболіти

можуть частково накопичуватися в жировій тканині, у зв'язку з чим його фармакологічна дія може зберігатись протягом 3-5 діб. Виводиться з жовчю.

**Показання.** Використовують кальцитріол для лікування остеодистрофії ниркового генезу, остеопорозу, післяопераційного чи ідіопатичного гіпаратиреозу, псевдогіпаратиреозу, вітамін D-залежного та вітамін D-резистентного рахіту.

**Протипоказання:** гіперкальціємія, гіпервітаміноз D, ниркова остеодистрофія з гіперфосфатемією, період годування груддю.

**Спосіб застосування.** Перорально, початкова добова доза становить 0,25 мкг. Якщо клінічні показники не поліпшуються протягом 2-4 тижнів лікування, добову дозу підвищують на 0,25 мкг до середньої — 0,5-1,0 мкг та вище.

**Побічні дії:** див.розділ 3.8.

**Біофосфанати** мають головну дію— уповільнювати мінералізацію кісток та кальцифікацію хряща, а також інгібувати викликану остеокластами резорбцію кісткової тканини. Всі представники цієї групи лікарських засобів здатні істотно сповільнювати перебудову кісткової тканину, тому останнім часом підвищився інтерес до можливості застосування їх у лікуванні пацієнтів з остеопорозом.

**Клодренова кислота** пригнічує активність остеобластів, викликає пошкодження їх структури, зменшення їх розміру та кількості.

**Фармакодинаміка.** Пригнічує резорбцію кісткової тканини, яка патологічно підвищується при злякисних процесах у кістках. При лікуванні клодронатом знижується підвищена концентрація кальцію в сироватці крові і ризик розвитку переломів.

**Фармакокінетика.** Після прийому всередину абсорбується 2/5 введеної дози. Ступінь зв'язування з білками плазми крові низький. Період напіввиведення із плазми крові — 2 год. Клодренова кислота має високу спорідненість до кісткової тканини, тому період її

напіввиведення із кісток тривалий — до кількох років. Виведення відбувається переважно із сечею.

**Показання.** Лікування при злоякісному остеолізі та гіперкальціємії, при злоякісних новоутвореннях (у тому числі в разі наявності метастазів).

**Протипоказання:** підвищена чутливість до клодронової кислоти, виражені порушення функції нирок.

**Спосіб застосування.** При середньотяжкій та тяжкій формі гіперкальціємії (концентрація йонів кальцію в плазмі крові 3 ммоль та/або сильному болю в кістках препарат призначають у дозі 3-5 мг внутрішньовенно крапельно протягом 3-5 год. Курс лікування — 3-5 днів. Після закінчення курсу інфузійної терапії препарат приймають перорально. Таблетки і капсули слід ковтати, не розжовуючи, не розчиняючи, запивати водою.

**Золедронова кислота** має такий же механізм дії, як і у клодронової кислоти.

*Фармакокінетика.* Золедронова кислота, введена внутрішньовенно, виділяється нирками в незмінному вигляді. Протягом перших 24 год із сечею екскретується  $44 \pm 18$  % введеної дози. Потім відбувається повільне зворотне вивільнення її із кісткової тканини в системну циркуляцію та виділення нирками.

*Показання:* гіперкальціємія, викликана злоякісною пухлиною, профілактика патологічних переломів кісток у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями з ураженням кісток, компресія хребта, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії.

**Памідронова кислота**, як і золедронова, протидіє остеолізу, індукованому злоякісними пухлинами, знижує вираженість гіперкальціємії у хворих онкологічного профілю.

## Препарати інших груп

**Кальцитонін (тиреокальцитонін, міокальцик)** - єдина речовина, для молекули якої знайдено специфічний рецептор на остеокласті. Це ендогенний поліпептид з 32 амінокислотами та молекулярною масою 3600, що проявляє виразну антиостеокластну активність. Це пептидний гормон, фізіологічна функція якого полягає в регулюванні обміну кальцію та фосфору. Вже після одноразового застосування кальцитоніну в людини відзначають клінічно значущу біологічну реакцію відповіді, яка полягає у підвищенні екскреції з сечею кальцію, фосфору та натрію (за рахунок зниження їх канальцевої реабсорбції) та зниженні екскреції гідроксипроліну.

**Механізм дії.** Препарат пригнічує активність остеокластів, знижуючи швидкість резорбції кісткової тканини, зокрема при остеопорозі. Також пригнічує високий рівень утворення та підвищення активності остеобластів.

**Фармакодинаміка.** За впливом на кісткову тканину кальцитонін є антагоністом паратгормону. При цьому він діє як на кісткову тканину, так і на гомеостаз кальцію, тому пригнічує остеоліз, що призводить до зниження підвищеного рівня кальцію у сироватці крові. Сприяє репаративному формуванню кісток при переломах. Кальцитонін володіє анальгезивною активністю, яка, імовірно, обумовлена безпосереднім впливом на центральну нервову систему (у деяких її відділах виявлені специфічні ділянки зв'язування кальцитоніну лосося).

**Фармакокінетика.** Біодоступність кальцитоніну при внутрішньом'язовому чи підшкірному застосуванні становить близько 70 %, а при інтраназальному — 3-5 % від такої за парентерального введення. Максимальна концентрація в плазмі крові при внутрішньом'язовому або підшкірному застосуванні досягається протягом 1 год. Зв'язування з білками крові — 30-40 %. До 95 % кальцитоніну та його метаболітів виводиться із сечею, причому тільки 2 % — у незмінному вигляді. Період напіввиведення препарату становить 70-90 хв.



При інтраназальному введенні препарат швидко всмоктується через слизову оболонку носа, максимальна концентрація в плазмі крові досягається протягом 1 год. Період напіввиведення становить 16-43 хв. При повторному введенні кумуляції не виявлено.

**Показання.** В ін'єкційній формі показаний при первинному остеопорозі (постменопаузальному), вторинному остеопорозі, спричиненому імобілізацією або прийомом глюкокортикоїдів; при болю у кістках, обумовленому остеопенією, хворобі Педжета, гіперкальціємії і гіперкаль-ціємічному кризі, гіперпаратиреоїдизмі, інтоксикації вітаміном D.

У формі назального спрею застосовують при постменопаузальному остеопорозі, болю в кістках, викликаному остеолізом та/або остеопенією, нейродистрофічних захворюваннях та нейротрофічних порушеннях, зумовлених прийомом лікарських засобів.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до синтетичного кальцитоніну або до інших компонентів препарату. Оскільки дослідження у жінок у період вагітності не проводилися, застосовувати препарат вагітним та жінкам, які годують груддю, не рекомендується.

**Спосіб застосування.** Для лікування остеопорозу вводять підшкірно чи внутрішньом'язово в добовій дозі 50 або 100 МО щодня чи через день (залежно від тяжкості захворювання). Проводять 3 курси на рік. Також користуються назальним спреєм по 200 МО 1 раз на день впродовж 6 місяців і після місячної перерви продовжують лікування.

Профілактику остеопорозу проводять інтраназальним спреєм по 50 МО 2 рази на день через день упродовж 3 місяців. З метою профілактики прогресуючої втрати маси кісткової тканини водночас із застосуванням кальцитоніну рекомендується призначення препаратів кальцію і вітаміну D у відповідних дозах.

**Остеогенон** - це осеїн-гідроксиапатитна сполука, що впливає на обмін фосфору та кальцію.

**Механізм дії.** Органічний компонент остеогенону містить протейни, що синтезуються в нормі клітинами кісткової тканини: фактори росту, остеокальцин, — які активують процес утворення кісткової тканини та пригнічують її резорбцію.

**Фармакодинаміка.** Препарат справляє подвійний вплив на метаболізм кісткової тканини при остеопорозі: стимулювальний — на остеобласти (за рахунок органічного осейнового компоненту) і гальмівний — на остеокласти (за рахунок неорганічного кальцію у складі гідроксиапатиту).

**Фармакокінетика.** Після прийому препарату відзначається добре та рівномірне всмоктування кальцію, що входить до його складу. Кальцій, що входить до складу остеогенону, міститься у вигляді гідроксиапатиту (у співвідношенні з фосфором 2:1), що сприяє його повному всмоктуванню з шлунково-кишкового тракту.

**Показання:** системний первинний і вторинний остеопороз, профілактика остеопорозу, прискорення загоєння переломів кісток; корекція порушень обміну кальцію та фосфору в період вагітності та годування груддю; в складі комплексної терапії — при сколіозі, деформації скелета після перенесеного рахіту.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до препарату, гіперкальціємія, виражена гіперкальційурія.

**Спосіб застосування.** При системному остеопорозі приймають по 2-4 таблетки 2 рази на добу, запиваючи невеликою кількістю води. Для прискорення загоєння переломів кісток — по 2 таблетки 2-3 рази на добу. При інших показаннях — по 1-2 таблетки на добу.

**Побічні дії.** На сьогодні дані про побічні дії відсутні. Препарат характеризується хорошою переносимістю навіть при тривалому застосуванні.

### **3.7. Підходи до раціонального вибору ЛП для лікування захворювань суглобів**

Лікування хворих на ревматоїдний артрит включає в себе застосування препаратів з різними механізмами дії. Це швидкодіючі протизапальні препарати, що ліквідують неспецифічні ознаки запалення, і базисні препарати, що прямо чи побічно впливають на імунні ланки патологічного процесу, серед яких основне місце займають ГКС.

Лікування суглобової форми РА починають з НПЗП - диклофенаку натрію чи індометацину, вольтарену, кетопрофену і т.д. За їх допомогою швидко знімається біль і запалення. Лікування тривале (роками), у зв'язку з чим виникають шлунково-кишкові розлади. Але використання сучасних засобів – бруфену, вольтарену і, особливо, мелоксикаму й інших блокаторів ЦОГ-2 зменшує частоту побічних ефектів. Будь-який новий для даного хворого препарат необхідно призначати спочатку в якомога нижчій дозі. При добрій переносимості через 2-3 дні добову дозу підвищують. Терапевтичні дози НПЗП знаходяться в широкому діапазоні, причому в останні роки відзначається тенденція до підвищення разових і добових доз препаратів, що характеризуються найкращою переносимістю (напроксен, ібупрофен).

При тривалому курсовому призначенні НПЗП приймають після їди. Але для досягнення швидкого анальгезивного або жарознижувального ефекту їх переважно призначають за 30 хв. до або через 2 год після прийому їжі.

У випадку вираженої ранкової скрутості доцільно застосовувати НПЗП, які швидко всмоктуються, якомога раніше (відразу після пробудження) або призначати препарати тривалої дії на ніч. Найбільшою, швидкістю всмоктування в шлунково-кишковому тракті,

а отже, швидким проявом ефекту характеризуються напроксен, диклофенак, водорозчинний ("шипучий") аспірин, кетопрофен.

Одночасне застосування двох або більше НПЗП недоцільне з таких причин:

- ефективність таких комбінацій об'єктивно не доведена;
- у ряді подібних випадків відзначається зниження концентрації препаратів у крові (наприклад, аспірин знижує концентрацію індометацину, диклофенаку, ібупрофену, напроксену, піроксикаму), що призводить до послаблення ефекту;
- зростає небезпека розвитку небажаних реакцій, винятком є застосування парацетамолу в поєднанні з будь-яким іншим НПЗП для посилення анальгезивного ефекту.

У деяких хворих два НПЗП можна призначати в різний час доби, наприклад, той, що швидко всмоктується, — вранці і вдень, а тривалої дії -вечері.

Одночасно з НПЗП хворим з суставною формою РА призначають хінолінові похідні – делагіл чи плаквеніл, лікувальний ефект яких проявляється через 2-4 місяці, тому їх слід вживати багато років.

У багатьох випадках без ГКС складно обійтися, оскільки відсутня ефективність від вище описаних препаратів. Тоді призначають невеликі дози преднізолону чи дексаметазону. Після досягнення ефекту дозу ГКС повільно зменшують (на 1,25 мг преднізолону в тиждень) і повністю відміняють, «прикриваючи» відміну НПЗП.

Імунодепресанти у хворих на РА рідко використовують. Винятком є швидко прогресуюча суставна або суставно-вісцеральна форма захворювання, коли вичерпані інші методи лікування, коли потрібні на тривалий час великі дози кортикостероїдів. Призначають на довго азатіоприн, хлорбутин, в основному поєднуючи з ГКС; поступово знижуючи дозу.

При лікуванні РА широко використовують внутрішньосуглобове введення ГКС. Найтриваліший ефект здійснює триамсінолон і бетаметазон, метилпреднізолон і гідрокортизон, які вводять кожні 7-14

днів. Ефект може зберігатися кілька місяців. Дози залежать від розмірів суглобів, але не більше, ніж 2 мл об'єму у великий суглоб і 0,5 мл – у дрібний. Вводять одночасно не більше, ніж у 3 суглоби. Не можна вводити ГКС у сухожилля.

Базисні препарати сповільнюють суглобову деструкцію, впливають на терміни ремісії, зберігають свою дію кілька місяців після їх відміни. Це метотрексат, сполуки золота, пеніциламін, гідроксихлорохін, сульфасалазин. Їх призначають при недостатній ефективності НПЗП протягом 3-4 місяців лікування.

Сполуки золота чи метотрексат комбінують з НПЗП. В останні роки активно використовують у лікуванні РА біологічну терапію, коли вводять антитіла, рецептори до цитокінів (блокування активності цитокінів, фактора некрозу пухлин чи інтерлейкіну-1).

Протягом останніх 10 років в ревматології широко використовується метод системної ензимотерапії, заснований на вживанні цілеспрямовано складених сумішей гідролітичних ферментів тваринного і рослинного походження, що надають лікувальну дію на ключові процеси життєдіяльності організму. Клінічний досвід лікування хворих ОА з використанням препаратів для системної ензимотерапії в комбінації з НПЗП і структурно-модифікуючими препаратами довів ефективність, безпеку і добрі віддалені результати комбінованої фармакотерапії.

### **Взаємодія ЛП для лікування суглобової патології з іншими фармакологічними засобами**

Досить часто хворим, які отримують НПВС, призначають й інші лікарські препарати. При цьому обов'язково слід враховувати можливість їх взаємодії один з одним. Так, НПЗП можуть підсилювати дію непрямих антикоагулянтів і пероральних гіпоглікемічних засобів. У той же час вони ослаблюють ефект антигіпертензивних препаратів, підвищують токсичність антибіотиків-аміноглікозидів, дигоксину й деяких інших лікарських засобів, що має істотне клінічне значення і спричиняє за собою ряд практичних рекомендацій (таблиця 29). Тому, по можливості, слід уникати одночасного призначення НПЗП і діуретиків, зважаючи на, з одного боку, ослаблення діуретичного ефекту і, з іншого, ризику розвитку ниркової недостатності. Найнебезпечнішою є комбінація індометацину з триамтереном.

Багато препаратів, що призначаються одночасно з НПЗП, у свою чергу, можуть впливати на їх фармакокінетику і фармакодинаміку: алюмінійвмісні антациди (альмагель, маалокс та інші) і холестирамін послаблюють всмоктування НПЗП в шлунково-кишковому тракті. Тому супутнє призначення таких антацидів може потребувати збільшення дози НПЗП, а між прийомами холестираміну і НПЗП необхідні інтервали не менше 4 годин. Натрію бікарбонат підсилює всмоктування НПЗП в шлунково-кишковому тракті; протизапальну дію НПЗП підсилюють глюкокортикоїди і протизапальні засоби, що "повільно діють" - базисні препарати золота, аміно хіноліни. Анальгезуючий ефект НПЗП підсилюють наркотичні анальгетики і седативні препарати.

При використуванні НПЗП в ревматології, особливо при заміні одного лікарського засобу іншим, необхідно враховувати, що розвиток протизапального ефекту відстає за часом від анальгезивного. Останній відзначається в перші години, тоді як протизапальний — через 10-14 днів регулярного прийому, а при призначенні напроксену або оксикамів — ще пізніше — через 2-4 тижні.

ТАБЛИЦЯ. 29

### Взаємодія НПЗС з іншими препаратами

Препарати	Ефект взаємодії	Рекомендації
β-блокатори Діуретики Інгібітори АПФ Вазодилататори	Знижується гіпотензивний ефект (пригнічення синтезу ПГ – затримка води і Na)  (Всі НСПЗ, крім суліндака)	Додаткова гіпотензивна терапія
Діуретики	Аналогічне зниження натрій- і діуретичного ефекту. Загострення ХСН	Не призначати НСПЗ при ХСН.  Контроль за затримкою рідини

Калійзберігаючі діуретики	Затримка калію, гіперкаліємія.	Не комбінувати, контроль за К <sup>+</sup>
Триамтерен	Індометацин діє нефротоксично	Не комбінувати
Антикоагулянти	Пошкодження слизової ШКТ, пригнічення агрегації тромбоцитів, кровотечі	Не комбінувати
Гіпоглікемізуючі засоби	Саліцилати посилюють гіпоглікемізуючі впливи	Контроль за рівнем глюкози
Алкоголь	Зростає ризик ульцерогенності, кровотеч	Не вживати
Дигоксин	Зменшення виведення, інтоксикація	Зменшувати дозу СГ
Антациди	Зменшується всмоктування НСПЗ  Збільшується виведення	Не комбінувати

Препарати гормонів кори надниркових залоз (глюкокортикоїди) несумісні з пероральними антидіабетичними препаратами, міорелаксантами периферичного типу, седативними, симпатолітиками, антигістамінними засобами, саліцилатами, гіпотензивними засобами, серцевими глікозидами, похідними кумарину, гормональними контрацептивами, НПЗС, барбітуратами, празіквантелом.

При одночасному застосуванні глюкокортикоїдів і димедролу дія зменшується, підвищується внутрішньоочний тиск.

Преднізолон несумісний з гентаміцином, папаверину гідрохлоридом, еуфіліном, седуксеном, магнію сульфатом, натрію бромідом, коагулянтами, діуретиками.

Триамцинолон не можна застосовувати внутрішньо разом з барбітуратами, ріфампіцином. Одночасне застосування триамцинолону і ізопреналіну може викликати фібриляцію шлуночків серця.

Гідрокортизон несумісний з вітаміном D.

Глюкокортикоїди потенціюють бронхорозширюючий ефект  $\beta_2$ -адреностимуляторів і теофіліну.

Під час застосування глюкокортикоїдної терапії слід регулярно проводити загальний аналіз крові, визначати концентрацію глюкози в крові і сечі, вміст електролітів у плазмі крові.

### **Фармакобезпека при лікуванні НПЗС**

НПЗС зменшують фармакологічну дію діуретиків та підвищують дію антикоагулянтів непрямой дії й похідних сульфанілсечовини та інсуліну.

**Селективні інгібітори ЦОГ-2** (целекоксиб (целебрекс), мелоксикам) пригнічують синтез ПГ переважно у місці запалення, тому значно менше, ніж інші НПЗС, ушкоджують ШКТ, впливають на нирки та агрегацію тромбоцитів.

При збільшенні дози селективність втрачається. При використанні целекоксибу у пацієнтів похилого віку, хворих з легкою або помірною нирковою або серцевою недостатністю лікування треба починати з малих доз.

**Саліцилати** знижують алергічні реакції, запобігаючи виділенню гістаміну. Із-за тяжких побічних ефектів саліцилової кислоти у багатьох країнах світу їх заборонено виробляти, ввозити і застосовувати. У вагітних жінок саліцилати можуть спричинити затримку пологів,



викликати судинні захворювання легень плода та призводити до мутагенного ефекту.

**Бутадіон** несумісний з глюкокортикоїдами.

**Індометацин** знижує ефекти  $\beta$ -адреноблокаторів.

Не слід використовувати **бен-гей** разом із зігрівальними компресами. Слід уникати потрапляння препарату в очі та на слизові оболонки.

**Мелоксикам** не поєднують з циклоспорином, метотрексатом.

Після їди призначають ацетилсаліцилову кислоту, кетопрофен, диклофенак натрію, тіапрофенову кислоту, ніфлумову кислоту, мефенамову кислоту, фенілбутазон, артротек, етодолак, під час їди - мелоксикам, німесулід (месулід).

**Протиподагричні засоби** високоефективні при сукупному застосуванні невеликих доз антурану та алопуринолу (прискорюється зникання тофусів, зменшується виведення оксипуринів з сечею). У випадку необхідності призначення препарату в сукупності з протипухлинними засобами дозу його слід зменшити удвічі внаслідок підвищення його токсичності. Алопуринол не призначають одночасно з препаратами заліза. Він підвищує ризик розвитку алергічних реакцій (шкірні висипання).

Дія *пробенециду* блокується саліцилатами, тому їх одночасне застосування не рекомендоване. Доцільне комбіноване лікування пробенецидом та фенілбутазоном. Препарат затримує виведення з організму пеніциліну, що використовується заради подовження та посилення дії цього антибіотика. При одночасному лікуванні сульфаніламидами відзначається зменшення їх екскреції та підвищення концентрації у крові.

**Взаємодії препаратів кальцію.** Вітамін D збільшує абсорбцію та засвоєння кальцію. Тіазидні діуретики можуть зменшувати виведення кальцію. При одночасному застосуванні серцевих глікозидів посилюється ризик розвитку аритмії. Кальцію цитрат не рекомендується одночасно приймати з антацидами, що містять алюміній. Не рекомендується призначати з іншими препаратами кальцію. Кальцитріол проявляє антагонізм при взаємодії з

глюкокортикоїдами, При застосуванні з препаратами, що містять магній, підвищує ризик розвитку гіпермагніємії. Стимулятори мікросомального окиснення (фенітоїн, фенобарбітал) знижують концентрацію кальцію в сироватці крові.

**Взаємодії препаратів вітаміну D.** Не призначають одночасно з іншими препаратами групи вітаміну D, препаратами кальцію, паратиреоїдними засобами.

**Взаємодії біофосфонатів.** Клодренова кислота знижує біодоступність антацидів. Одночасний прийом із НПЗП може призвести до порушення функції нирок. При одночасному застосуванні з аміноглікозидами може виникати виражена гіпокальціємія.

**Остеогенон** сповільнює всмоктування препаратів заліза та антибіотиків тетрациклінового ряду.

**Взаємодія ретарпену з іншими лікарськими засобами.** Слід мати на увазі можливість розвитку конкурентного інгібування виведення з організму при одночасному застосуванні Ретарпену з протизапальними, протиревматичними та жарознижувальними препаратами (індометацину, фенілбутазону і саліцилату). Пеніцилінові препарати, які мають бактерицидну дію, не слід застосовувати у поєднанні з бактеріостатичними антибіотиками. Комбінація з іншими антибіотиками можлива лише тоді, коли можна очікувати синергічну дію або будь-який додатковий ефект. Ретарпен підвищує ефективність непрямих антикоагулянтів (пригнічує кишкову мікрофлору, знижує протромбіновий індекс); знижує ефективність пероральних контрацептивів, лікарських засобів, у процесі метаболізму яких утворюється параамінобензойна кислота, етинілестрадіолу – ризик розвитку кровотеч “прориву”.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами біциліну-5.** Не слід змішувати розчин біциліну-5 КМП з іншими ін'єкційними розчинами. Не рекомендується поєднувати введення препарату із застосуванням індометацину, фенілбутазолу та саліцилатів. З обережністю

призначають при підвищеній чутливості до цефалоспоринових антибіотиків (через можливу перехресну алергію).

---

## **Хондротоксичність препаратів**

До препаратів, що пошкоджують хрящ, відносять фторхінолони. Вони здатні викликати артропатію, тріщини й ерозії в суглобах. Хондротоксичними є НПЗП, за винятком парацетамолу, сургаму, які стимулюють ріст хряща, і диклофенаку, мелоксикаму й телоксикаму, які не змінюють хрящової тканини.

Цей ефект треба враховувати, призначаючи дітям і вагітним жінкам НПЗП з анальгезуючою, жарознижуючою й протизапальною метою. Тому слід:

1. Проводити індивідуальний підбір НПЗП. При схожості хімічних властивостей і основних фармакологічних ефектів різних НПЗП в окремих пацієнтів з однаковим діагнозом один і той самий ЛЗ в аналогічному дозуванні може здійснювати неоднаковий терапевтичний ефект.

2. Поступово титрувати дозу НПЗП до максимально ефективної (не перевищуючи максимально допустимої). Якщо протягом 1–2 тижнів ефект відсутній, варто використати інший ЛЗ. Наприклад, при подагрі всі НПЗП ефективніші, ніж толметин, а при анкілозуючому спондилоартриті — індометацин та інші НПЗП ефективніші, ніж аспірин.

3. Звертати увагу на період напіввиведення препарату з плазми крові, хоча кінетичні параметри НПЗП у синовіальній рідині та тканинах можуть суттєво відрізнитися від сироваткових.

4. Враховувати білковозв'язуючу здатність НПЗП. Відомо, що всі НПЗП (крім піроксикаму і саліцилатів) більше, ніж на 98% зв'язуються

з альбуміном. При гіпоальбумінемії, печінковій або нирковій недостатності необхідно призначати менші дози.

5. Враховувати добові коливання клінічних симптомів, запальну активність захворювання і пік дії ЛЗ. Наприклад, при РА максимальна інтенсивність скутості, болю у суглобах відзначається вранці, тоді як при ОА ці симптоми підсилюються ввечері. Хворим на ОА, у котрих біль максимально виражений ввечері та зранку, доцільно приймати пролонгований індометацин безпосередньо перед сном, що зумовлює суттєве зменшення частоти побічних ефектів. Синхронізація призначення НПЗП із ритмом клінічної активності дозволяє підвищити ефективність лікування, особливо ЛЗ з коротким періодом напіввиведення.

За силою протизапальної дії середніх доз: індометацин > флурбіпрофен > диклофенак натрію > піроксикам > кетопрофен > напроксен > ібупрофен > амідопірин > аспірин. За анальгезуючим ефектом: диклофенак натрію > індометацин > флурбіпрофен > амідопірин > піроксикам > напроксен > ібупрофен > аспірин > кетопрофен.

При остеоартрозах широко використовують хондропротектори. Хондропротекторна терапія базується на застосуванні препаратів, які містять у своєму складі природні компоненти суглобового хряща (хондроїтин сульфат і глюкозамін), що позитивно впливає на структуру хрящової тканини і підвищує резистентність до взаємодії прозапальних цитокінів. Призначення препарату артрон/комплекс забезпечує анальгетичний та протизапальний ефекти, приводить до нормалізації обмінних процесів у хрящі, особливо при пролонгованому болю на тлі спондилоартрозу.

### **3.8. Побічна дія ЛП, що застосовуються у ревматології. Поняття про НПЗП – гастропатії. Синдром Рея**

При системній терапії глюкокортикоїдами можливі найрізноманітніші побічні реакції, ризик яких зростає зі збільшенням доз і тривалості лікування. Збільшується маса тіла, підвищується АТ,

змінюється електролітний склад крові (затримується вода і натрій, розвиваються гіпокаліємія й набряки), у шлунку й кишечнику можливі стероїдні виразки, кровотечі, перфорації, диспепсичний синдром, розвивається остеопороз і можливі патологічні переломи кісток, з боку очей – глаукома; стероїдний цукровий діабет, затримка статевого розвитку й росту у дітей, зниження імунітету і схильність до інфекційних хвороб.

**НПЗП** викликають навіть при нетривалому застосуванні побічні реакції з боку всіх органів і систем. Найчастіше вони виникають зі сторони шлунково-кишкового тракту у вигляді диспепсичних розладів, у 10-20 % — ерозій і виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, у 2-5 % — кровотеч і перфорацій. У зв'язку з цим виділяють специфічний синдром — НПЗП-гастроуденопатія. Цей діагноз у багатьох випадках встановлюють за даними гастроуденоскопії. Відсутність клінічної симптоматики при НПЗП-гастроуденопатії пов'язують з анальгезивною дією препаратів. Тому хворих, особливо літнього і похилого віку, котрі при тривалому прийомі НПЗП не мають скарг з боку шлунково-кишкового тракту, вважають групою підвищеного ризику - розвитку серйозних ускладнень типу НПЗП-гастроуденопатії (кровотеча, тяжка анемія). Таким пацієнтам потрібен особливо ретельний контроль, що включає ендоскопічне дослідження. Найвищою гастротоксичністю характеризуються аспірин, індометацин і піроксикам.

Нефротоксичність — друга за значущістю група небажаних реакцій, які викликають НПЗП (порушення водно-електролітного обміну: затримка води, набряки, гіпернатріємія, гіперкаліємія, зростання рівня креатиніну в сироватці крові, підвищення артеріального тиску). Найбільший вплив на нирковий кровотік чинять індометацин і фенілбутазон.

НПЗП можуть проявляти пряму дію на паренхіму нирок, викликати інтерстиційний нефрит (так звана анальгетична нефропатія). Можливий розвиток гострої ниркової недостатності при використанні НПЗП як наслідок гострого алергійного інтерстиційного нефриту.

Гематотоксичність є найхарактернішою для піразолідинів і піразолонів. Найгрізніші ускладнення при їх застосуванні — апластична анемія й агранулоцитоз. НПЗП сповільнюють агрегацію тромбоцитів і проявляють помірний антикоагулянтний ефект за рахунок гальмування утворення протромбіну в печінці. Унаслідок цього можуть розвиватися кровотечі, частіше — з шлунково-кишкового тракту.

Можливий розвиток гепатиту. При цьому змінюється активність трансаміназ у тяжких випадках, виникає жовтяниця.

Реакції гіперчутливості (алергія) у вигляді висипань, набряку Квінке, анафілактичного шоку, синдрому Лайєлла і Стівена-Джонсона, алергічний інтерстиційний нефрит.

Бронхоспазм розвивається у хворих на бронхіальну астму, частіше при прийомі аспірину. Його пусковими факторами можуть бути алергійні механізми, а також гальмування синтезу простагландину  $E_2$ , який є ендogenousним бронходилататором.

Продовження тривалості вагітності та сповільнення пологів під впливом НПЗП пов'язані з тим, що простагландини, зокрема  $E_2$  і  $F_{2a}$ , стимулюють міометрій.

Для попередження виникнення побічних ефектів, особливо серйозних побічних ефектів слід при тривалому застосуванні НПЗП дотримуватися заходів контролю.

Що стосується шлунково-кишкового тракту, то хворих необхідно ознайомити з симптомами виразки ШКТ. Через кожні 1-3 міс слід досліджувати кал на приховану кров, за можливості періодично проводити гастродуоденоскопію. Ректальні свічки з НПЗП доцільно застосовувати в осіб, що перенесли операції на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, та у пацієнтів, котрі одночасно приймають кілька лікарських засобів. Такі лікарські форми не слід призначати у разі запалення прямої кишки або після недавно

перенесених аноректальних кровотеч. Активність трансаміназ слід визначати через кожні 1-3 місяці.

Необхідно стежити за появою набряків, вимірювати артеріальний тиск, особливо у хворих з артеріальною гіпертензією. Один раз у тиждень проводити клінічний аналіз сечі. Через кожні 1-3 місяці визначати рівень креатиніну сироватки крові і розраховувати його кліренс. Разом з клінічним спостереженням слід один раз на 2-3 тижні виконувати клінічний аналіз крові. Особливий контроль необхідний у випадках призначення похідних піразолону й піразолідину

Такі протипоказання, як бронхіальна астма та виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, часто враховуються при призначенні АСК, в той час як про можливості розвитку такого грізного ускладнення, як *синдром Рея*, у вітчизняній медичній літературі згадується рідко. І це незважаючи на те, що при синдромі Рея смертність становить близько 20% (коливається від 2% при I стадії неврологічних порушень до 80% при IV і V стадіях).

**Синдром Рея** - гострий стан, що виникає у дітей і підлітків (найчастіше у віці 4-12 років) на фоні лікування лихоманки вірусного походження (грип, кір, вітряна віспа) препаратами АСК і характеризується швидко прогресуючою енцефалопатією (внаслідок набряку головного мозку) і розвитком жирової інфільтрації печінки. Синдром Рея супроводжується гіперамоніємією, підвищенням рівня АСТ, АЛТ в сироватці крові (більше 3 норм) при нормальному рівні білірубіну.

**Клінічні прояви синдрому Рея:** через 5-6 днів після початку вірусного захворювання (при вітряній віспі - на 4-5 день після появи висипань) раптово розвиваються нудота і нестримне блювання, що супроводжується зміною психічного статусу (варіює від легкої загальмованості до глибокої коми і епізодів дезорієнтації, психомоторного збудження).

У дітей до 3-х років основними ознаками хвороби можуть бути порушення дихання, сонливість і судоми, а у дітей першого року життя

відзначається напруження великого тім'ячка. При відсутності адекватної терапії характерне стрімке погіршення стану хворого: швидкий розвиток коми, судоми, зупинки дихання. Збільшення печінки відзначається у 40% випадків, однак жовтяниця спостерігається рідко. Характерно підвищення АСТ, АЛТ, аміаку в сироватці крові. Важливо відзначити, що синдром Рея розвивається у хворих, що приймали АСК в терапевтичних дозах, внаслідок чого слід відрізнити даний стан від передозування ацетилсаліцилової кислоти.

**Лікування синдрому Рея:** слід негайно відмінити препарат і звернутися до лікаря з метою своєчасної діагностики важкого лікарського ускладнення та надання невідкладної допомоги в умовах спеціалізованого стаціонару. Дітям з температурою тіла нижче 38,9°C звичайно не потрібно призначення жарознижуючих засобів, крім випадків її поганої переносимості. З огляду на міжнародні рекомендації, при підвищенні температури тіла понад 38,9°C можливе призначення ацетамінофену або ібупрофену у вікових дозах.

**Побічні дії делагілу й плаквенілу** проявляються диспепсичними проявами, гастралгіями, шкірними висипаннями, свербіжем, головним болем та головокружінням, посивінням, вираженою лейкопенією, змінами з боку очей: відкладання хлорохіну в рогівку, пігментні ретиніти, тому необхідна консультація окуліста з метою профілактики ускладнень 1 раз в 3-4 місяці.

При лікуванні *препаратами золота* можливі наступні побічні реакції: дерматити та шкірний висип ("золотий дерматит"), стоматит, випадіння волосся, кон'юнктивіт, лихоманка, ураження нирок, тромбоцитопенія, лейкопенія, апластична анемія, ураження печінки, проноси.

**Побічні дії препаратів золота:** шкірні висипання, що супроводжуються свербіжем, і стоматит; випадіння волосся, кон'юнктивіт, лихоманка, ураження нирок (протеїнурія і нефротичний синдром); тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, апластична анемія, ураження печінки; діарея (при лікуванні ауранофіном).



При лікуванні препаратами золота необхідно регулярно проводити аналіз крові, сечі ( при протеїнурії більше 0,2 г/л, еритроцитурії 5-10 в полі зору препарати відмінюють), перевіряти функціональну здатність нирок.

У випадку розвитку ускладнень при лікуванні препаратами золота проводиться лікування 5% унітіолом – 5 мл внутрішньом'язово, інколи призначають преднізолон 15-60 мг на добу (особливо при гемоцитопенії), проводиться відміна препаратів золота. При серонегативному варіанті РА переносимість препаратів золота практично завжди погана.

**Побічні дії Д-пеніциламіну** - це шкірні висипання, що супроводжуються свербіжем, диспепсичні розлади, цитопенії, холестатичний гепатит, ураження нирок з вираженою протеїнурією і нефротичним синдромом; дефіцит вітаміну В<sub>6</sub> (для попередження необхідно приймати його на фоні лікування); міастенія, легеневий фіброз. Для попередження розвитку побічних дій необхідно чітко дотримуватись показів і протипоказів при призначенні препаратів; особливу увагу слід звертати на хворих з шкірними захворюваннями (псоріаз, СЧВ), починати лікування з якомога нижчої дози — пробної дози; слідкувати за появою свербіжу, який переважно є передвісником еритродермії, нудотою, блюванням; кожні 8—14 днів досліджувати сечу на альбумін і кров на лейкопенію; у всіх випадках підозри на погану переносимість давати одночасно гепатопротектори й вітаміни А і С, групи В за кілька днів до початку лікування.

**Побічні дії цитостатиків** - це виразковий стоматит, депігментація шкіри, алопеція, мегалобластична анемія, фіброз печінки, пневмопатії, цитопенії, головний біль, сонливість, шкірні реакції, гепатотоксичний ефект, зниження функції статевих залоз, алопеція, розвиток інфекційних ускладнень, в окремих випадках можливі хромосомні аберації, тератогенний і канцерогенний ефекти.

Як правило, хворі добре витримують *алопуринол*. При лікуванні подагри на початку курсу може виникнути загострення, зв'язане з мобілізацією сечової кислоти з подагричних вузликів та інших тканинних депо. У деяких хворих можливі диспепсичні явища, шкірні висипи, підвищення температури, еозинофілія, лейкопенія. Через 2—3 дні після відміни препарату вказані явища починають зменшуватись і в подальшому зникають.

**Побічні дії пробенециду** - іноді відзначається головний біль, розлади з боку ШКТ (відсутність апетиту, нудота, блювання), частіше сечовипускання, прояви підвищеної чутливості (анафілаксія, дерматити, свербіж, підвищення температури та ін.), гінгівіт, почервоніння шкіри обличчя, запаморочення, анемія, яку пов'язують з дефіцитом ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах. Дуже зрідка трапляються нефротичний синдром, некроз печінки та апластична анемія.

Ризик виникнення суглобових кризів та каменетворення при лікуванні пробенецидом створює необхідність дбати за підвищення діурезу та забезпечення лужності сечі. У хворих, які отримують непрямі антикоагулянти, слід здійснювати суворіший контроль протромбінового індексу (сумарний ефект).

**Побічні дії препаратів кальцію.** За тривалого прийому кальцію карбонату у хворих і нирковою недостатністю можуть розвиватися гіперкальціємія, гіперкальційурія, метаболічний алкалоз. Кальцію цитрат може викликати диспепсичні явища (нудота, блювання, діарея, обстипація, зниження апетиту, біль у животі), поліурію, уролітіаз, гіперкальційурію. *Кальцитріол* може дати гіперкальціємію, анорексію, головний біль, блювання, гастралгії, кишкову коліку, кальциноз м'яких тканин, підвищення активності печінкових трансаміназ, лихоманку, поліурію, запаморочення, затримку росту, інфекції сечових шляхів.

**Побічні дії препаратів вітаміну D.** Можлива поява симптомів гіперкальціємії. Ергокальциферол може викликати анорексію, нудоту, головний біль, загальну слабкість, лихоманку, діарею, спрагу, поліурію, протеїнурію, циліндрурію, лейкоцитурію, кальциноз внутрішніх органів.

**Побічні дії біофосфонатів.** Для клодронової кислоти - це нудота, блювання, діарея зазвичай не досить виражені, мають зворотний характер та піддаються корекції при зміні добової дози.

**Побічні дії кальцитоніну:** нудота, блювання, запаморочення, артралгія, рідко — поліурія. Побічні ефекти виникають рідше при

інтраназальному застосуванні. Оскільки кальцитонін є пептидом, існує ймовірність розвитку системних алергійних реакцій. У разі припущення наявності підвищеної чутливості пацієнта до кальцитоніну необхідно до лікування виконати шкірні проби. При місцевому застосуванні можливий розвиток риніту, сухості слизової оболонки носа, носові кровотечі та синусит.

Хворим з хронічним ринітом, що застосовують назальний спрей кальцитоніну, необхідне постійне спостереження лікаря. Кальцитонін може змінювати швидкість психомоторних реакцій.

За тривалої терапії можливе утворення антитіл до кальцитоніну, але на клінічну ефективність це, зазвичай, не впливає.

**Побічні дії ретарпену** пов'язані з алергічними реакціями, гематологічними проявами - транзиторна анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія; з боку системи травлення: стоматит, глосит, нудота, блювання, діарея, кандидоз.

**Біцилін-5** у деяких хворих, особливо з підвищеною чутливістю до пеніцилінів та новокаїну, може викликати головний біль, підвищення температури тіла, кропив'янку, висип на шкірі та слизових оболонках, біль у суглобах, еозинофілію, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок та інші алергічні реакції. Після ін'єкції препарату (як і інших пролонгованих препаратів пеніциліну) можлива болісність у місці введення.

Хворі, в яких були відмічені незвичні реакції на препарат, повинні знаходитись під постійним і безпосереднім наглядом лікаря до повного зникнення реактивних явищ. У тяжких випадках призначають ін'єкції атропіну 0,1% 0,5–0,6 мл; вдихання нашатирного спирту; ін'єкції 0,1% адреналіну 1 мл або ефедрину 5% 1 мл; ін'єкції 2% супрастину 1мл.

### **3.9. Сучасні спеціальні лікарські форми для лікування захворювань**

#### **опорно-рухової системи**

Сучасними лікарськими формами, що широко використовуються в ревматології є м'які (мазі, гелі) й суспензії для місцевого застосування.

Місцева фармакотерапія ГКС і НПЗП дозволяє створити в патологічному вогнищі високу концентрацію препарату і значно знизити ризик розвитку побічних системних реакцій. Для внутрішньосуглобового і білясуглобового введення ГКС використовують водонерозчинні ін'єкційні препарати. При цьому в синовіальній оболонці й синовіальній рідині створюється висока концентрація ГКС, що забезпечує локальний протизапальний ефект з мінімумом системних побічних ефектів.

Для внутрішньосуглобового введення використовують ГКС - гідрокортизон, кеналог, депомедрол, метилпреднізолон, триамцінолону ацетамід, імунодепресант циклофосфамід в поєднанні з гідрокортизоном.

Для зняття больового синдрому у випадках остеоартрозу використовують, крім НПЗП системної дії, засоби у м'яких лікарських формах (мазі, гелі) – диклофенак (диклакгель), ібупрофен, кетопрофен (фастум гель), мазь живокоста др. Тайсс (з вітаміном Е), рослинного походження траумель С мазь.

Широке використання НПЗП у лікарській практиці пояснюється різноманіттям їх лікарських форм, які можуть доповнювати одна одну, сприяючи швидшому розвитку анальгетичного ефекту і повнішій його вираженості, у зв'язку з чим практикуючий лікар набуває можливості швидко знімати гострі болі різного генезу. Це найбільше стосується диклофенаку. Він – хондронейтральний, для нього характерна відсутність негативного впливу на метаболізм суглобового хряща. Кожна лікарська форма має свої недоліки і переваги. Зокрема, вживання диклофенаку у формі мазей, кремів або гелів дозволяє уникнути прямої подразнюючої дії його на слизову оболонку травного тракту, сприяє накопиченню речовини, що діє безпосередньо в місці ураження, усуваючи при цьому виникнення системних ефектів. У наш сучасний динамічний час «друге народження» отримав диклофенак для зовнішнього вживання у вигляді гелю. Препарат в цій лікарській формі є вдалим вибором для пацієнтів з болями в нижній частині спини.

Больовий синдром при цьому стані часто приводить до формування так званого вадового кола, оскільки викликає м'язовий спазм, збільшує вираженість больового синдрому, який у свою чергу лише підсилює м'язове напруження. Розірвати цей замкнутий патогенетичний ланцюг можливо лише за умови своєчасного знеболення. Місцеве використання при цьому диклофенаку у формі гелю знижує вираженість запальних реакцій, зменшує набряклість тканин, надає знеболюючу дію. У місці нанесення препарату забезпечується досить висока концентрація діючої речовини. При цьому концентрація препарату в місці використання приблизно така ж, як в плазмі крові при його системному вживанні. Використання гелю, що містить диклофенак, порівняно з цим же препаратом у формі мазі або крему є гігієнічнішим (гель не бруднить одяг) і ефективнішим, оскільки значна кількість препарату проникає через шкірний бар'єр і досягає місця ураження.

Досить часто диклофенак входить до складу комбінованих препаратів для місцевого вживання, які містять інші лікарські речовини, як, наприклад, ментол, метилсаліцилат і різні ефірні масла (олія насіння льону). Кожен з додаткових компонентів вносить свій вклад до ефективності гелю. Так, ментол викликає подразнення холодкових рецепторів, що супроводиться звуженням і зменшенням проникності капілярів в місці його нанесення, відчуттям прохолоди. Це надає місцеву відволікаючу й помірно виражену знеболюючу дію. Викликаючи подразнення рецепторів шкіри, метилсаліцилат приводить до зменшення больових відчуттів. Крім того, метилсаліцилат гальмує синтез простагландинів, що зменшує набряк й інфільтрацію запалених тканин. Олія з насіння льону володіє слабким протизапальним ефектом, антиоксидантними властивостями, покращує кровообіг в місці нанесення.

Диклофенак у формі гелю відносно безпечний. Проте препарат слід наносити тільки на неушкоджені ділянки шкіри, уникаючи попадання на раневу поверхню. Слід враховувати і можливі побічні ефекти – виникнення явищ контактного дерматиту або непереносимості (свербіж, гіперемія, набряклість шкіри й ін.). Достатня безпечність диклофенаку у формі гелю дозволяє віднести його в групу препаратів, що відпускаються без рецепту. Спосіб вживання, режим дозування і тривалість курсу лікування прості і зрозумілі. В залежності від площі больової ділянки 2—4 г гелю (смужка 4—8 см) наносять тонким шаром на шкіру і легко втирають 2—3 рази в добу. Середня добова доза складає 10 г гелю, що відповідає 100 мг диклофенаку натрію. Наносити

препарат слід на неушкоджену шкіру, уникати попадання в очі і на слизисті оболонки. Тривалість курсу лікування не повинна перевищувати 10 днів без консультації з лікарем. Рекомендується пацієнтам з ревматичними, травматичними захворюваннями і больовим синдромом (периартрит, артросиновіт, тендиніт, тендосиновіт, бурсит, міозит, остеохондроз хребта, удари, вивихи, розтягування або розриви зв'язок і сухожилів, посттравматичний і післяопераційний біль, невралгія, радикуліт, люмбаго і ін.). Препарат доцільно застосовувати в вигляді моно- або комплексній терапії всіх цих станів.

М'які лікарські форми НПЗП - диклофенаку (диклак 5% гель), індометацину, наклофену, вольтарену застосовані місцево або шляхом фізіотерапії, знімають набряк, зменшують вираженість больового синдрому, дозволяють скоротити курс лікування. М'які форми НПЗП (мазі, гелі) включають в алгоритми анальгезуючої терапії при больових синдромах різного ступеня вираженості як монотерапію і в комбінації з системними протизапальними препаратами.

Застосування НПЗП у мазах, гелях і кремах у лікувальній практиці не має протипоказів, використовується в будь-якому віці, не залежить від супутніх захворювань і від прийнятих ЛС інших фармакотерапевтичних груп, може сполучатися з пероральним прийомом знеболюючих препаратів. Локальна терапія повинна відповідати наступним вимогам: місцево застосовуваний препарат повинен бути ефективний при ОА; ЛЗ не повинен викликати місцевих токсичних і алергійних реакцій, досягаючи при цьому тканини-мішені; концентрація препарату в сироватці крові не повинна підвищуватися до рівня, що приводить до залежних від дози несприятливих ефектів; при неефективності протягом двох тижнів місцево лікування можна припинити.

У той же час не слід забувати, що вкрай рідко при проведенні локальної терапії можуть спостерігатися цитопенія, астма, порушення функції печінки й нирок. Тому лікарські форми для місцевого лікування, що містять НПЗП, протипоказані хворим з гіперчутливістю до відповідного ЛС.

При нашкірному призначенні в м'яких тканинах безпосередньо під місцем нанесення досягаються терапевтичні концентрації препарату, а в загальний кровоток надходить лише незначна кількість речовини, що дозволяє уникнути системних ускладнень. Після нанесення препарату на шкіру активна сполука накопичується в регіональних м'яких

тканинах, синовіальній оболонці й синовіальній рідині суглобів, при цьому концентрація диклофенаку в плазмі крові приблизно в 100 разів нижча, ніж після прийому вольтарену у формі таблеток всередину. Абсорбція препарату після 12-годинної аплікації складає близько 6%. Вміст препарату в м'язах в зоні аплікації приблизно в три рази перевищує його рівень у віддаленій м'язовій тканині. Спільне вживання локального засобу і фізіотерапевтична ультразвукова дія підвищують ефективність терапії.

Вибір препарату і його доза в першу чергу залежать від характеру суглобного або периартикулярного ураження тканин суглоба. При болювих синдромах, обумовлених найчастіше метеолабільністю або болями в суглобах, пов'язаних з певними рухами, для впливу на поверхневі нервові закінчення застосовують препарати, що містять місцево-подразнюючі й відволікаючі засоби: ефкамон, фіналгон, еспол і ін. В основі їхньої дії лежить стимуляція нервових закінчень у шкірі й білясуставних м'яких тканинах; вивільнення ендогенних анальгетичних речовин, подібних до ендорфінів і енкефалінів; зниження порога болючості, рефлекторне розширення судин; поліпшення кровопостачання в прилеглих тканинах.

Лікувальний ефект основних компонентів місцевих засобів цієї групи обумовлений дією ментолу, метилсалицилату й скипидару. Для забезпечення швидшого проведення діючої речовини до вогнища запалення рекомендується додаткове використання диметилсульфоксиду (ДМСО). Останній звичайно змішують із маззю або гелем у співвідношенні 1:10. До складу мазі еспол уже входить ДМСО.

Необхідно пам'ятати, що при ОА з вираженою місцевою активністю суглобового процесу, що супроводжується синовіїтом, препарати, що містять подразнювальні й відволікаючі засоби, не рекомендуються, тому що вони мають тривалий зігрівальний ефект, який може підсилити ознаки активності в ураженому суглобі. Для лікування суглобового синдрому з синовіїтом, нічними болями, короткочасною ранковою скутістю, міозитом й іншими станами, рекомендується використовувати мазі й гелі, що містять НПЗП, наприклад, бутадіон, індометацин, піроксикам, диклофенак, кетопрофен, ібупрофен.

Терапія ОА, обтяженого флебітом або вираженими мікроциркуляторними порушеннями, вимагає використання гепаринвмісних мазей. Доза препарату прямо залежить від виразності запального процесу й величини суглоба.

Краще усмоктування відбувається через шкіру, що має температуру, вищу фізіологічної. Тому для кращого й швидкого усмоктування, особливо в осіб літнього віку, коли проникність шкіри знижена, рекомендується протягом 3-5 хв зігріти ділянку шкіри над суглобом, на який надалі буде нанесена мазь. Для посилення локального протизапального ефекту засіб повинен наноситися 4-6-кратно протягом дня. Кількість препарату залежить як від величини суглоба, так і від кількості уражених суглобів.

Удалою формою для локальної терапії є використання гелю, у складі якого спирт як розчинник забезпечує швидке усмоктування діючої речовини в поверхнево розташовані структури суглоба. Тому застосування гелю є більше виправданим у порівнянні з мазями або кремами й економічним. Найбільш ефективними препаратами визнані мазі й гелі, що містять кетопрофен, ібупрофен і піроксикам.

До рекомендацій зі способу застосування мазі, крему або гелю варто ставитися з більшою увагою. Так, бутадіон тільки наносять на поверхню шкіри, не втираючи, тоді як мазь, що містить піроксикам, рекомендується втирати обережно, а ібупрофенову - ретельно; мазь із кетопрофеном повинна втиратися обережно, але до повного усмоктування, інакше знижується її лікувальний ефект.

Варто пам'ятати й про можливість використання мазі, що містить зміїну отруту (зокрема отрута кобри), широке застосування якої при захворюваннях опорно-рухового апарату, що супроводжуються больовим синдромом, обумовлено наявністю в її складі біологічно активних з'єднань (гіалуронідази, гідралаз, поліпептидів і ін.). Отрута кобри містить комплекс речовин з місцевоподразнюючою дією. Порушення ними чутливих рецепторів шкіри сприяє розширенню судин, поліпшенню трофіки прилеглих тканин, що проявляється болезаспокійливим ефектом. Гіалуронідаза, послаблюючи міжклітинні зв'язки й полегшуючи тим самим відтік рідини з міжклітинного простору, здійснює протизапальну дію.

Таким чином, локальна терапія протизапальними мазями, кремами й гелями є ефективним методом лікування суглобового синдрому, особливо в осіб літнього віку з обтяженим виразковим, серцево-судинним, нирковим анамнезом, здатна на короткий термін замінити системний прийом НПЗП. У ряді випадків місцева терапія є істотним доповненням до системно призначуваних НПЗП, оскільки дозволяє знизити дозу останніх або взагалі обійтися без них і в такий спосіб зменшити ускладнення. Місцеву терапію можна розглядати і як



ефективну альтернативу внутрішньосуглобовому або периартикулярному введенню глюкокортикоїдів.

Широко застосовуються у випадках неефективності системної терапії внутрішньосуглобові ін'єкції лікарських засобів.

У 1951 році Голландер уперше ввів гідрокортизон у колінний суглоб хворого на ревматоїдний артрит, що не тільки зменшило вираженість артриту, а й поліпшило загальний стан хворого. Відтоді ін'єкційні стероїди є основою лікування багатьох станів, які супроводжуються гострим болем суглобів та м'яких тканин. Більше половини ревматологів часто використовують ін'єкційні кортикостероїди у своїй практиці.

Для цього найчастіше використовуються депо-форми. Вони відрізняються за своїми фізичними та фармакологічними характеристиками, особливо щодо розчинності та затримки кристалів у місці ін'єкції. Знання про особливості різних форм стероїдних засобів та ймовірні ускладнення дуже важливі для практикування такого виду лікування захворювань суглобів і м'яких тканин.

Механізми дії, за допомогою яких депо-кортикостероїди при локальному введенні забезпечують полегшення симптомів, до кінця не зрозумілі. Припускають, що вони можуть відрізнитися від механізмів, за якими діють системні кортикостероїди. Основним ефектом депо-ГКС є потужне місцеве зменшення запалення у тканинах. Особливо виражено проявляється протинабряковий ефект ГКС. Під їх дією відбувається зменшення кількості лімфоцитів, макрофагів, які є джерелом медіаторів запалення. Крім місцевих ефектів, внутрішньосуглобове введення ГКС може супроводжуватись і дозозалежними системними ефектами. У пацієнтів з ревматоїдним артритом суттєво зменшується кількість системних маркерів запалення після внутрішньосуглобового лікування ГКС.

До депо-препаратів ГКС належать метилпреднізолону ацетат, триамцинолону ацетонід, триамцинолону гексацетонід, бетаметазону натрію фосфат, бетаметазону ацетат, бетаметазону дипропіонат та преднізолону тебутат. Вони відрізняються за своїми властивостями та особливістю застосування.

Для ін'єкції в суглоби (внутрішньосуглобові ін'єкції (ВС) і м'які тканини (позасуглобові ін'єкції (ПС) можна застосовувати багато кортикостероїдних препаратів, які відрізняються розчинністю та силою дії. Загалом менш розчинним лікам надають перевагу для внутрішньосуглобових ін'єкцій, оскільки вони повільніше

абсорбуються і тому мають довшу тривалість дії. Більш розчинні, нефторовані препарати мають властивість менше викликати атрофію тканин і, як звичайно, їх застосовують для ін'єкцій у м'які тканини (бурси та сухожильні піхви).

Особливим препаратом з унікальними фармакокінетичними властивостями є бетаметазон. У готовій формі він поєднує дві солі — бетаметазону натрію фосфат, яка розчиняється швидко, та бетаметазону дипропіонат, яка розчиняється повільно. Перший компонент діє дуже швидко — через 1 годину після введення, і його дія триває до 1 доби, а другий компонент починає діяти повільніше (до кінця першої доби), але його дія триває довго — до 4 тижнів (і більше). Тобто швидка дія першого компонента зумовлює негайну реакцію на введення препарату, а пролонгована дія другого компонента — подовжений ефект. Мало того, негайна дія першого компонента зумовлює ще й місцеву анестезуючу дію. Тому препарат бетаметазону не потрібно комбінувати з локальним анестетиком в одному шприці, що зменшує об'ємне навантаження на суглоб.

Серед ГКС є спеціальні форми тільки для суглобового введення, а є препарати, які можуть вводитися і у вену, і у суглоб, і місцево. Бетаметазон-нортон у прозорому розчині має високу глюкокортикостероїдну та незначну мінералокортикостероїдну активність, швидко абсорбується з місця введення, що забезпечує швидкий початок терапевтичної дії. При місцевій аплікації інтенсивність абсорбції залежить від ряду факторів, таких як розчинник (поліпропіленові компоненти поліпшують дифузію), стан епідермального бар'єра (запалення і шкірні захворювання підвищують усмоктування). Внутрішньосуглобове введення дорослим бетаметазону-нортон в дозі 0,5 – 2 мл (2 – 8 мг) знімає біль, болючість і тугорухливість суглобів при ревматоїдному артриті та остеоартриті протягом 2–4 годин після введення. Дози залежать від віку, величини суглоба і активності процесу від більшої до меншої з поступовим зниженням. Побічні ефекти, взаємодії з іншими препаратами, протипоказання, як і у інших ГКС.

### **3.10. Критерії ефективності й безпечності лікарської терапії при лікуванні захворювань опорно-рухової системи**

Оскільки при застосуванні протизапальних засобів є ризик виникнення НПЗП-гастродуоденопатій, хворі мають бути попереджені про симптоми ураження шлунково-кишкового тракту. Кожні 2-3 тижні доцільно проводити клінічний аналіз крові (особливо при призначенні похідних піразолону і піразолідину), а кожні 1-3 місяці слід проводити аналіз калу на приховану кров. По можливості, періодично проводити фіброгастродуоденоскопію, бо НПЗП мають знеболюючий ефект і утворення виразок може бути без вираженої клінічної картини.

Ректальні свічки з НПВС доцільно використовувати у хворих, що перенесли операції на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, і у пацієнтів, котрі одночасно одержують декілька лікарських засобів. Вони не повинні застосовуватися при запаленні прямої кишки або анусу і після недавно перенесених аноректальних кровотеч.

Необхідно стежити за появою набряків, вимірювати артеріальний тиск, особливо у хворих на артеріальну гіпертензію. Один раз в 3 тижні проводити клінічний аналіз сечі. Кожні 1-3 місяці необхідно визначати рівень креатиніну сироватки і розраховувати його кліренс.

При тривалому призначенні НПЗП необхідно своєчасно виявляти клінічні ознаки ураження печінки. Кожні 1-3 місяці слід контролювати функцію печінки, визначати активність трансаміназ.

Для кожного хворого слід підбирати найефективіший препарат з найкращою переносимістю. Причому, це може бути будь-який НПЗП, але як протизапальний необхідно призначати препарат з однієї хімічної групи. Чутливість хворих до НПЗП навіть однієї хімічної групи може варіювати в широких межах, тому неефективність одного з препаратів ще не говорить про неефективність групи в цілому.

При використанні НПЗП в ревматології, особливо при заміні одного препарату іншим, необхідно враховувати, що розвиток протизапального ефекту відстає за часом від анальгезуючого. Останній виявляється в перші години, тоді як протизапальний – через 10-14 днів регулярного прийому, а при призначенні напроксену або оксикамів ще пізніше – на 2-4 тижні.

Будь-який новий для даного хворого препарат необхідно призначати спочатку в найменшій дозі. При хорошій переносимості через 2-3 дні добову дозу підвищують. Терапевтичні дози НПЗП знаходяться в широкому діапазоні, причому останніми роками намітилася тенденція до збільшення разових і добових доз препаратів, що характеризуються найкращою переносимістю (напроксен, ібупрофен), при збереженні обмежень на максимальні дози аспірину, індометацину, фенілбутазону,

піроксикаму. У деяких хворих лікувальний ефект досягається лише при використанні дуже високих доз НПЗП.

При тривалому курсовому призначенні НПЗП приймають після їди. Але для здобуття швидкого анальгезуючого або жарознижуючого ефекту переважно призначають їх за 30 хвилин до або через 2 години після їди, запиваючи 1/2-1 склянкою води. Після прийому протягом 15 хвилин бажано не лягати з метою профілактики розвитку езофагіту.

Момент прийому НПВС може визначатися також часом максимальної вираженості симптомів захворювання (біль, скутість в суглобах), тобто з врахуванням хронофармакології препаратів. При цьому можна відходити від загальноприйнятих схем (2-3 рази в день) і призначати НПЗП у будь-який час доби, що нерідко дозволяє досягнути більшого лікувального ефекту при меншій добовій дозі.

При вираженій ранковій скутості доцільний як можна раніший (відразу після пробудження) прийом НПЗП, що швидко всмоктуються, або призначення препаратів, що тривало діють, на ніч. Найбільшою швидкістю всмоктування в шлунковокишковому тракті і, отже, швидшим настанням ефекту володіють напроксен-натрій, диклофенак-калій, водорозчинний ("шипучий") аспірин, кетопрофен. Одночасне вживання двох або більш НПЗП не доцільне, бо ефективність таких комбінацій об'єктивно не доведена; у ряді подібних випадків наголошується зниження концентрації препаратів у крові (наприклад, аспірин знижує концентрацію індометацину, диклофенаку, ібупрофену, напроксену, піроксикаму), що веде до послаблення ефекту; зростає небезпека розвитку небажаних реакцій. Виключенням є можливість вживання парацетамолу у поєднанні з яким-небудь іншим НПЗП для посилення анальгезуючого ефекту. У деяких хворих два НПЗП можуть призначатися в різний час доби, наприклад, той, що швидко всмоктуються – вранці і вдень, а тривалої дії – увечері.

Тяжкість перебігу суглобової патології і оцінку ефективності лікування визначають за опитувальниками, оцінюють біль при ходьбі, обсяг рухів, больовий, суглобовий і запальний індекси у балах у спокої, при пальпації і при русі, визначають об'єм суглоба (у сантиметрах), якість життя (EuroQol-5D) за опитувальником, при цьому враховується наявність труднощів у повсякденному житті (біль після проходження певної дистанції, біль і дискомфорт при вставанні з положення сидячи, посилення болю у положенні стоячи протягом 30 хв). Проводиться аналіз візуальної шкали болю та ранкової скутості, збільшення максимальної дистанції, яку хворі могли пройти, не відчуваючи болю.

Оцінюються позитивні зміни у повсякденному житті пацієнта: покращення ходіння по східцях вгору та вниз, складання предметів на нижню полицю шафи, стоячи на колінах, ходьба по нерівній дорозі, покращення настрою, зменшення занепокоєності та депресії.

Тому критеріями ефективності та очікуваними результатами лікування згідно Протоколів МОЗ України при лікуванні РА є нормалізація або зменшення виразності клінічних синдромів, нормалізація лабораторних параметрів активності захворювання (ШОЕ, СРБ, білкові фракції, імуноглобуліни) й уповільнення рентгенологічного прогресування хвороби.

Коли ранкова скутість не перевищує 15 хв., відсутня слабкість і біль у суглобах у спокої, при пальпації або рухах, немає припухлості м'яких тканин навколо суглобів або сухожильних піхв, ШОЕ менше 30мм/год у жінок або 20 мм/год у чоловіків, говорять про клінічну ремісію РА.

При наявності симптомів активного васкуліту, перикардиту, плевриту, міозиту, також неза'ясованої втрати ваги і лихоманки, слід вважати, що клінічної ремісії РА не добилися.

### **3.11. Принципи фармацевтичної опіки хворих з патологією опорно-рухової системи, котрі одержують ЛП за призначенням лікаря**

Перед застосуванням глюкокортикоїдів пацієнта слід старанно обстежити для виявлення можливих протипоказань.

Слід пам'ятати, що глюкокортикоїдні препарати пригнічують функцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, внаслідок чого зменшується продукція кортикотропіну, порушується функція кори надниркових залоз. Раптове припинення введення кортикоїдів викликає синдром відміни, тому потрібно поступово зменшувати їх дозу.

Тривалість поступової відміни може тривати кілька місяців. За 3 дні до відміни препаратів призначають кортикотропін. Однак введення кортикотропіну може пригнічувати гіпоталамо-гіпофізарну систему. Запобігти ускладненню можна призначенням препаратів згідно з циркадним ритмом секреції цих гормонів, призначати їх між 6 і 8 год ранку (саме в цей час у кров виділяється максимальна кількість глюкокортикоїдів). Введення глюкокортикоїдів повинно задовольняти фізіологічні потреби, а також імітувати добовий ритм. Тому приймають вранці 2/3 загальної дози, а решту — протягом дня.

При швидкому зниженні дози гормонів можливі загострення основного захворювання і розвиток недостатності надниркових залоз. У зв'язку з цим зниження доз і відміну глюкокортикоїдної терапії здійснюють під ретельним контролем лікаря. А при виникненні гострого супутнього захворювання або впливі стресових факторів дозу препарату знову одночасно підвищують в 1,5-2 рази.

Глюкокортикоїди широко використовують для неспецифічної терапії, для цього їх вводять у дозах, які набагато перевищують фізіологічну потребу в гормонах. Обов'язковою умовою застосування глюкокортикоїдів як протизапальних засобів є ситуація, коли всі інші можливості терапії використані. Лікування ГКС доцільно поєднувати з введенням калію хлориду, натрію гідрокарбонату, призначенням дієти, багатой на вуглеводи.

Антагоністом мінералокортикоїдів, який вибірково усуває їх вплив на ниркові каналці, є спіронолактон, який використовується як діуретик.

При наданні невідкладної допомоги застосовують препарати для внутрішньовенного введення - гідрокортизону сукцинат, мазипредон, метилпреднізолон, триамцинолону ацетонід, дексаметазону-21-фосфат.

Дексаметозон, проникаючи крізь плаценту, створює високі концентрації в крові плода та може привести до пригнічення у нього функцій кори надниркових залоз, тому вагітним необхідно призначати преднізолон, а не дексаметазон.

Метилпреднізолон не треба застосовувати під час будь-яких видів вакцинації та імунізації.

Слід пам'ятати, що при тривалому призначенні глюкокортикоїдів повне відновлення функцій кори надниркових залоз відбувається через 8-12 місяців після відміни препарату. При переході з перорального приймання преднізолону на інгаляційні глюкокортикоїди дозу преднізолону починають знижувати через декілька тижнів після сполучення останніх. Потім одночасно зі зниженням дози преднізолону зменшують кратність його застосування.

Найбільш ефективні при місцевому застосуванні фторвмістні препарати глюкокортикоїдів. При внутрішньом'язовому введенні застосовують пролонговані форми, однак необхідно враховувати, що вони викликають атрофію м'язової та жирової тканини в місці введення. Доза преднізолону, нижче 5 мг на добу, в більшості випадків неефективна.

При тривалій терапії глюкокортикоїдами доцільно введення препаратів з урахуванням природнього фізіологічного ритму секреції глюкокортикоїдів.

Пролонговані препарати для циркадної терапії не придатні, оскільки призводять до вираженого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

### **Фармацевтична опіка при вживанні НПЗС**

1. Всі препарати обережно вживати хворим на БА, виразкову хворобу, зі схильністю до кровотеч, із захворюваннями печінки і нирок.
2. Препарати приймати після їди.
3. Більшість з них зменшує агрегацію тромбоцитів і може викликати геморагічний синдром.

4. Виведення НПЗС суттєво збільшується при лужній реакції сечі (тоді знижується ефективність препаратів і тривалість ефекту).

5. Для всіх НПЗС (особливо аспірин і індометацин) характерна ультцерогенна дія. Їх не призначають при пептичних виразках шлунка, геморагічних діатезах, аспіриновій бронхіальній астмі.

6. Водіям і особам інших професій не рекомендують кетопрофен, напроксен, сургам й індометацин, бо внаслідок накопичення серотоніноподібних метаболітів можливі головокружіння, безсоння, галюцинації.

7. При вживанні фенілбутазону (бутадіону) обмежувати вживання солі, раз в тиждень досліджувати сечу і кров.

8. Мазі і гелі з НПЗС наносити на інактну шкіру, не на слизову. При цьому можливі контактні дерматити – свербіж, набряк, лусочки. При наявності останніх – припинити. Можливі явища фотосенсибілізації, побічні ефекти, як при внутрішньому вживанні.

### **Безрецептурні ЛП, які вживаються в ревматології**

Для безрецептурного вживання протягом багатьох років в світовій практиці широко застосовуються аспірин, парацетамол, метамізол, пропіфеназон і їх комбінації. Останніми роками для безрецептурного використання дозволені ібупрофен, напроксен, напроксен-натрій і кетопрофен, а також всі НПЗП і ГКС у мазях, гелях, лініментах.

Апізарторон мазь 20г, 30г, 50г, 100г в тубах

Артрон комплекс таблетки №30, №60, №100, №120 у флаконах, №10 у блістерах

Артрон триактив таблетки №30, №60, №100, №120 у флаконах, № 10 у блістерах

Артрон триактив форте №30, №60, №100, №120 у флаконах, №10 у блістерах



Артрон флекс таблетки вкриті оболонкою по 750 мг №30, №60, №140, у флаконах, №15 у блістерах

Артрон хондрекс таблетки вкриті оболонкою по 750 мг №30, №60, №140, у флаконах, №15 у блістерах

Артрофон таблетки №20×2 у блістерах

Бол-ран гель – 1% по 30г у тубах

Болінет таблетки шипучі по 200мг № 10

Брустан таблетки вкриті оболонкою №10

Бутадіон мазь 0,05г/1см по 20г в тубах

Віпратокс лінімент по 40г у тубах

Віпросол мазь для зовнішнього застосування по 30 або по 50 г у тубах

Гевкамен по 40 г у тубах

Денебол гель по 30г у тубах

Диклак гель 5% по 50 г у тубах

Диклак ліпо-гель, гель для зовнішнього застосування по 50 г у тубах

Диклобене пластир лікувальний по 140 мг у пакетах №5 і №10

Дікломек гель 1% по 50г у тубах

Диклоран гель – гель для зовнішнього застосування 1% по 20 г

Диклоран плюс гель по 30 г

Диклофен гель по 25 г

Диклофенек гель 1% по 40 г

Дикрасин – розчин для зовнішнього застосування по 65 мл

Дип-реліф гель по 15,50 100г в тубах

Діп-хіт крем по 15 і 67 г

Долорен гель по 20 г або 50 г

Долгіт крем 50мг/1г по 20, 50, 100 г

Долобене гель по 20, 50, 100 г

Еспол мазь 30 г

Живокосту мазь по 40г, 25г, 50г у банках

Жовч медична по 200 мл

Ібупром таблетки 200 мг №2 у саше, №10 у блістерах, № 50 у банках

Індовазин гель 45г у тубах

Індометацин мазь 10% 40 г у тубах

Капсікам мазь по 30 і 50 г

Меновазин р-н для зовн. застосування спиртовий по 40 мл

Нікофлекс мазь по 50 г

Німід гель 10мг/1г 30 і 100 г у тубіку

Нурофен таб по 200мг №6, №12, №24

Олфен гель 1% 20, 50 г

Олфен пластир 140 мг №2, №5, №10

Скіпідарна мазь 30г в тубах

Траумель мазь по 50 г , таб. № 50

Фіналгон мазь по 20 г

Фінал гель 0,5 % - по 35г і 50г

Фаніган фаст гель по 30 і 100г

Фаст реліф мазь по 3 г, 12г, 25г, 50г

Фастін мазь 25г

Фастум гель, гель 2,5% по 30, 50 і 100г

Фламідез таб. №10

Фонг тхап тху – бальзам для перорального застосування по 85 і 170мл

Хомвіо-ревмон краплі для перорального застосування 50мл

Хондросил мазь по 30г

Хондроксид гель 5%, 20, 30, 40г

Таб. 250мг №10, №30, №60, №50, №90

### Тести для самоконтролю

1. *Виберіть симптоми, характерні для ревматоїдного артриту:*

A. Ранкова скутість суглобів

B. Постійна лихоманка

C. набряк і болючість великих суглобів

D. Збільшення печінки

E. Збільшення рівня креатиніну і сечовини

*відмічається деформація китиць рук („ласти моржа“) та колін. Визначте попередній діагноз.*

A. Ревматоїдний артрит

B. Системна склеродермія

C. Системний червоний вовчак

D. Ревматизм

E. Вузликовий периартеріїт

2. *Хворий К., 50 років, скаржиться на біль, припухлість та обмеження рухів у суглобах пальців рук, ніг і колін, ранкову скутість до 12 год., підвищення температури тіла до 38С, загальне нездужання. Хворіє біля 5 років. При обстеженні*

3. *Хворий Д., 35 років, 2 тижні після перенесеної ангіни відмітив колючий біль в серці, серцебиття, задишку, припухлість і біль колінних та ліктьових суглобів, підвищення температури тіла до 37,5°С. При обстеженні у пацієнта виявлено ваду мітрального клапана, припухлість та обмеження рухів*

колінних і ліктьових суглобів.  
Визначте попередній діагноз.

- A. Ревматизм
- B. Системна склеродермія
- C. Системний червоний вовчак
- D. Ревматоїдний артрит
- E. Вузликівий периартеріїт

4. Після проведення обстеження хворому 35 років виставлено діагноз: гостра ревматична лихоманка, III ст. активності, комбінована мітральна вада, СНІА ст. У зв'язку з активністю ревматичного процесу хворому були призначені пеніцилін і аспірин. Яка помилка зроблена в призначенні лікування?

- A. Достатньо було призначити тільки пеніцилін
- B. Не призначили глюкокортикоїди (преднізолон)
- C. Достатньо було призначити тільки аспірин
- D. Необхідно призначити вітаміни групи B.
- E. Не призначили цитостатики

5. Хворий 18 років, скаржиться на загальну слабкість, підвищення температури до 37,8 °С, серцебиття, задуху під час ходьби, біль в колінних суглобах. Захворів місяць тому, через 2 тижні після перенесеної ангіни. Об'єктивно: шкірні покриви блідо-рожевого кольору, пульс - 98/хв., АТ - 100/60 мм рт. ст. Лікар запідозрив ревматизм. Яка подальша тактика?

- A. Направити на консультацію до оториноларинголога
- B. Провести обстеження та лікування амбулаторно
- C. Видати ОТС препарат для нормалізації температури
- D. Направити на консультацію до ревматолога поліклініки
- E. Направити на стаціонарне обстеження та лікування

6. Хворий 32 років скаржиться на підвищення температури до 38,5 °С, озноб, загальну слабкість, біль у попереку, м'язах гомілок, наявність сечі рожевого кольору, втрату ваги до 10 кг, затерпання обох кистей. У крові: Ер -  $2,8 \times 10^{12}$ /л,

НЬ - 65 г/л, ШОЕ - 58 мм/год., альб./глоб. -0,82 (у-глоб. - 30 %), креатинін -0,190 ммоль/л. Аналіз сечі: білок -0,8 г/л, Л - 20-25 у п/з, Ер - до 100 у п/з. Який вірогідний діагноз у хворого?

- A. Гострий нефрит
- B. Системний червоний вовчак
- C. Вузликовий поліартеріїт
- D. Дерматоміозит
- E. Нирковокам'яна хвороба

7. Жінка 56 років, скаржиться на інтенсивні болі в дрібних суглобах рук (проксимальні міжфалангові, п'ястково-фалангові), а також у колінних суглобах. Занедужала близько 2 років тому. Зазначені суглоби кистей деформовані, пальпація їх болюча, ульнарна девіація кистей. ШОЕ -48 мм/год., Л -  $10,4 \times 10^9$ /л, сечова кислота - 0,34 ммоль/л. Рентгенограма кистей: поодинокі ерозії міжфалангових проксимальних суглобів. Який попередній діагноз можна поставити в даному випадку?

- A. Ревматизм, поліартрит
- B. Ревматоїдний артрит

C. Деформуючий остеоартроз

D. Подагричний артрит

E. Реактивний артрит

8. Який з НПЗП буде показаний хворому для усунення болю в колінному суглобі, якщо в анамнезі у нього виразкова хвороба шлунка?

A. Диклофенак

B. Рофекоксиб

C. Німесулід

D. Вольтарен

E. Індометацин

9. У юнака 16 років через 2 тижні після ангіни з'явилися різкі болі і припухлість дрібних суглобів кистей рук і колінних суглобів, підвищення температури до 38 °С, серцебиття, задуха. Болючість суглобів носить мігруючий характер, без стійкого порушення функції. У крові: нейтрофільний лейкоцитоз із помірним паличкоядровим зсувом, ШОЕ - 30 мм/год. С-

*реактив-ний білок "+". Ваш діагноз?*

- A. Реактивний артрит
- B. Гостра ревматична лихоманка
- C. Бактеріальний (гнійний) артрит
- D. Хвороба Рейтера
- E. Ревматоїдний артрит

*10. У хворої 18 років через 3 тижні після ангіни з'явилися біль у суглобах, підвищення температури тіла, слабкість, серцебиття, блідо-рожевий висип на шкірі у вигляді кілець. Об'єктивно: тахікардія, I тон серця послаблений, систолічний шум на верхівці. На ЕКГ: інтервал PQ) = 0,24 с. Антистрептолізин-O - 500 МО/мл. Які методи профілактики слід призначити хворій після проведення курсу лікування в умовах стаціонару?*

- A. Аспірин при інтеркурентних інфекціях
- B. Біцилін-5 навесні та восени

C. Біцилін-5 до і після хірургічного та стоматологічного втручання

- D. Аспірин 1-2 місяці навесні та восени
- E. Біцилін-5 протягом 5 років

*11. До депо-препаратів ГКС відносяться всі, крім:*

- A. Метилпреднізолону ацетату
- B. Тріамцінолону гексацетоніду
- C. Беметазону ацетату
- D. Беметазону дипропіонату
- E. Гідрокортизону ацетату

*12. У хлопчика 5-ти років, на фоні лікування лихоманки вірусного походження препаратами АСК, раптово з'явилися висипання по всьому тілі, нудота, блювання, свідомість дитини загальмована. У БАК відмічено збільшення рівня білірубину, АсАт та АлАт. Розвиток якого захворювання можна запідозрити?*

- A. Вірусний гепатит А

В. Вітряна віспа

С. Синдром Рея

Д. Пневмонія вірусної етіології

Е. Кір

13. Чоловік 62 років, протягом року лікується у дільничого терапевта з приводу хронічної подагри. Лікар вирішив призначити йому препарат, який пригнічує синтез сечової кислоти. Який з наведених препаратів було призначено хворому?

А. Фенілбутазон

В. Етамід

С. Алупуринол

Д. Магурліт

Е. Антуран

14. Хвора 35 років, скаржиться на біль та слабкість у м'язах плечового пояса, спини та ніг, виражену скутість зранку, схуднення, загальну слабкість. Об'єктивно: верхні повіки набряклі, пігментовані, межі серця розширені вліво, систолічний шум на верхівці. В біохімічному аналізі крові різке підвищення активності транс-

аміназ. Яке захворювання найбільш імовірно?

А. Склеродермія

В. Системний червоний вовчак

С. Вузликосий поліартеріт

Д. Дерматомиозит

Е. Дифузний токсичний зоб

15. Жінка 41 років, страждає на системний червоний вовчак. Об'єктивно: стан середньої важкості, температура тіла –  $37,5^{\circ}\text{C}$ , пульс – 96/хв., АТ – 160/100 мм рт. ст. Набряк обличчя. Тони серця послаблені. У нижніх відділах легенів – вологі хрипи. Печінка +4 см. Набряки нижніх кінцівок. У крові Ер –  $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нь – 90 г/л, Л –  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ – 48 мм/год. У сечі: питома вага – 1001, білок – 4,4 г/л, Л – 10-12 в п/з, Ер – 8-10 в п/з, воскоподібні циліндри. Ураження яких органів чи систем найбільш імовірно визначить прогноз захворювання?

А. Нервової системи

В. Серця

С. Легенів

Д. Печінки

Е. Нирок

16. Який із протиподагричних засобів

*не можна застосовувати разом із препаратами заліза?*

А. Алопуринол

В. Колхіцин

С. Оротова кислота

Д. Пробенецид

Е. Бенемід

17. Хвора 70 років, скаржиться на болі в ділянці плечових суглобів, сідниць, стегон, ранкову скутість понад 1 годину, схуднення. Занедужала гостро, симптоми наростали протягом 2-х тижнів. При обстеженні виявляється ущільнення і болючість м'язів при пальпації в зазначених областях, ШОЕ - 60 мм/год. Лікування повинне починатися з:

А. Нестероїдних протизапальних препаратів

В. Глюкокортикоїдів

С. Препаратів 4-амінохінолінового

ряду

Д. Міоспазмолітиків

Е. Цитостатиків

18. Назвіть НПЗП несумісний з ГКС:

А. Аспірин

В. Диклофенак

С. Бутадіон

Д. Моваліс

Е. Індометацин

19. Жінка 34 р., захворіла гостро 3 місяці тому, після гострої респіраторної інфекції. З'явився біль у міжфалангових, а потім через 2 тижні в колінних суглобах, ранкова скутість, підвищилась температура тіла до 38 °С. Суглоби міжфалангові, п'ястно-фалангові, колінні - набрякли, малорухомі, гарячі на дотик. В аналізах крові ШОЕ - 45 мм/год., СРБ (+++). Про яке захворювання можна думати?

А. Реактивний поліартрит



В. Ревматичний поліартрит

С. Подагрична артропатія

Д. Остеоартроз з реактивним синовітом

Е. Ревматоїдний артрит

20. Жінка 56 р., скаржиться на біль в променевоzap'ясткових і колінних суглобах. Хворіє 8 років. Температура тіла нормальна. Міжфалангові суглоби рук потовщені і болючі при рухах, хруст в колінних суглобах при згинанні. Рентгенографія колінних суглобів: остеопороз, звуження суглобової щілини, незначні кісткові розростання по краях суглобів. Аналіз крові: Л -  $6,2 \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ - 13 мм/год. Про яке захворювання можна думати в даному випадку?

А. Реактивний поліартрит

В. Ревматичний поліартрит

С. Подагрична артропатія

Д. Ревматоїдний артрит

Е. Деформуючий остеоартроз

21. Жінка 32 років, страждає на ревматоїдний артрит, суглобова форма, I ст. активності з порушенням функції суглобів I ст. Захворіла 1,5 роки тому після ангіни. Лікувалась нестероїдними проти-запальними засобами. Стан хворої значно покращився. Яка подальша тактика ведення хворої?

А. Призначення глюкокортикоїдів

В. Проведення синовектомії

С. Санаторно-курортне лікування

Д. Лікування цитостатиками

Е. Курс плазмаферезу

22. Хвора 22 роки, скаржиться на нападоподібне побіління кінчиків пальців, що розвивається при охолодженні. При зігріванні пальці набувають спочатку синюшного, а потім багряного забарвлення. Препаратом вибору для лікування даного синдрому є:

А. Аспірин

В. Дипіридамол

С. Каптоприл

Д. Ніфедипін

Е. Нітрати

23. Хвора 35 років, скаржиться на мерзлякуватість, похолодання та посиніння кінчиків пальців, туго-рухомість в суглобах кистей, відчуття стягнутості шкіри обличчя та кистей. При огляді: амімія обличчя, звуження ротової щілини по типу "кисета", шкіра на щоках та кистях потовщена, кінчики пальців рук бліді, холодні. Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Облітеруючий атеросклероз
- В. Системна склеродермія
- С. Мікседема
- Д. Вібраційна хвороба
- Е. Хвороба Рейно

24. Хвора 18 років, звернулася зі скаргами на сильні болі в суглобах кистей, променезап'ясткових, ліктьових, колінних. Стан погіршився після ГРЗ. Температура тіла - 37,5-38,2 °С. На тлі прийому антибіотиків з'явилося луцення шкіри обличчя. При огляді: гіперемія і луцення спинки носа і

щік. Шум тертя плеври справа. Пульс -96/хв, Систолічний шум на верхівці. Суглоби кистей припухлі. У крові: ШОЕ - 54 мм/год., Л-  $3,8 \times 10^9$ /л. У сечі: білок - 0,3 г/л. Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Системний червоний вовчак
- В. Ревматизм: поліартрит, кардит
- С. Рематоїдний артрит
- Д. Лікарська хвороба
- Е. Реактивний артрит

25. Чоловік 44 років, відмітив раптові різкі болі в дрібних суглобах ніг, колінному суглобі, лихоманку до 38,7°C. Ці скарги з'явилися після тривалого ходіння в тісному взутті. При огляді суглоби припухлі. Шкіра над ними гіперемована, луциться. У крові: Л -  $9,9 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 30 мм/год., СРБ (+++). Рівень сечової кислоти - 0,600 мкмоль/л. Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Подагричний артрит
- В. Ревматичний артрит
- С. Хвороба Рейтера
- Д. Гострий інфекційний артрит

Е. Деформуючий остеоартроз

26. Чоловік 62 років скаржиться на помірний біль в лівій ступні в області плюснофалангового суглоба, який посилюється при рухах. Хворіє протягом 12 років, захворювання почалося з гострого нападу болю. Два роки тому під шкірою в області суглоба з'явився жовтувато-білий вузлик. При огляді суглоб деформований, синюшний. На рентгенограмі суглоба спостерегається звуження суглобової щілини, чітко обмежені дефекти кісткової тканини в епіфізі («симптом пробійника»).

- А. Деформуючий остеоартроз
- В. Ревматоїдний артрит
- С. Подагра
- Д. Остеопороз
- Е. Коксартроз

27. Хорея є абсолютною ознакою:

- А. Ревматизму
- В. СЧВ

С. Ревматоїдного артриту

Д. Системної склеродермії

Е. Деформуючого остеоартрозу?

28. Який НПЗП не призначають людям похилого віку через його хондротоксичність:

- А. диклофенак
- В. хондроксид
- С. ібупрофен
- Д. ацетилсаліцилова кислота
- Е. епізортрон

29. Чи можна приймати дітям і з якого віку напроксен?

- А. Не можна взагалі
- В. Після 6 міс
- С. Після 1 року
- Д. Після 2 років
- Е. Після 10 років

30. Який НПЗП заборонено приймати людям з бронхіальною асмою?

- А. Целекоксиб

- В. Аспірин
- С. Диклофенак
- Д. Ібупрофен
- Е. Парацетамол

31. Який засіб слід використати у вагітної жінки з метою усунення гарячкового синдрому?

- А. Ібупрофен
- В. Диклофенак
- С. Аспірин
- Д. Індометацин
- Е. Бутадіон

31. Виберіть ОТС препарат для усунення болю, що містить в собі бджолину отруту?

- А. Гевкамен
- В. Фіналгон
- С. Солпафлекс
- Д. Кетопрофен
- Е. Апізартрон

32. Назвіть вид побічної дії, що не стосується НПЗП:

- А. Гастропатії
- В. Бронхіальна астма
- С. Геморагічний синдром
- Д. Ішемія міокарду
- Е. Дерматит

33. Для якого захворювання характерною є поява тофусів?

- А. Подагра
- В. Системна склеродермія
- С. С Ревматизм
- Д. Остеоартроз
- Е. Остеопороз

34. Назвіть препарат для зняття гострого приступу подагри?

- А. Диклофенак
- В. Колхіцин
- С. Бутадіон
- Д. Алопуринол
- Е. Кетазол

35. До основних клінічних проявів ревматичної лихоманки відноситься все крім:

- А. Кардит
- В. Артрит
- С. Хорея
- Д. Кільцевидна еритема

36. За допомогою якого препарату здійснюється вторинна профілактика ревматизму?

- A. Ретарпен
- B. Делагіл
- C. Плаквеніл
- D. Дексаметазон
- E. Вольтарен

37. Який препарат відноситься до ауруотерапії ревматоїдного артриту?

- A. Кризанол
- B. Делагіл
- C. Колхіцин
- D. Етимізол
- E. Унітіол

38. Який із ГКС не придатний для тривалого використання в зв'язку із загрозою виникнення м'язової атрофії?

- A. Дексаметазон
- B. Полькортолон
- C. Целестин

D. Кетанов

E. Метилпреднізолон

39. Який з ефектів не властивий НПЗП?

- A. Протизапальний
- B. Анальгезивний
- C. Жарознижуючий
- D. Антиагрегаційний
- E. Імуностимулюючий

40. Основний механізм дії целекоксибу полягає в:

- A. Блокада ЦОГ-1
- B. Блокада ЦОГ-2
- C. Блокада ЦОГ-1 і ЦОГ-2
- D. Блокада фосфоліпази А2
- E. стимуляція ПОЛ.

**Еталони відповідей**

1C, 2A, 3A, 4A, 5D, 6D, 7C, 8B, 9E, 10E, 11E, 12C, 13C, 14D, 15E, 16A, 17A, 18C, 19E, 20E, 21C, 22D, 23B, 24A, 25B, 26A, 27D, 28D, 29B, 30A, 31E, 32D, 33A,

34B, 35E, 36A, 37A, 38B, 39E,  
40B.

### 4.1. Симптоми та синдроми при захворюваннях органів дихання

Хворі на захворювання дихальної системи скаржаться на кашель, задишку, біль в грудній клітці, кровохаркання, лихоманку. При огляді пацієнта видно ціаноз (синюшність) слизової оболонки губ, кінчика носа, кистей, щік. У випадку хронічного перебігу захворювання можна побачити змінену конфігурацію фаланг пальців – «барабанні палички» та нігтів – «годинникові скельця». На дотик шкірні покриви теплі, на відміну від хворих на захворювання серцево-судинної системи, у котрих ціаноз є «холодним».

**Кашель** – складний нервово-рефлекторний акт, що забезпечує видалення з дихальних шляхів мокроти і сторонніх тіл шляхом різкого видиху при закритій голосовій щілині. Кашель може бути і центрального генезу (при істерії). Також можуть викликати кашель і різні хімічні подразники: хімічні, термічні, механічні і запалення. Щоб охарактеризувати кашель потрібно оцінити його інтенсивність, вирішити, сухий він чи продуктивний, а також гострий чи хронічний.

**Кашель за тривалістю буває:**

– *постійний чи хронічний*: - 2-3 місяці підряд у році, протягом 3 років – зустрічається при хронічних захворюваннях дихальних шляхів: хронічному бронхіті, хронічному трахеїті, хронічному ларингіті, туберкульозі, раку легень, застійних явищах в легенях.

– *періодичний чи гострий*: зустрічається при виході на холод, кашлі у курців (зранку), коклюші, бронхіальній астмі (приступі), гострому бронхіті, сторонньому тілі, ГРВІ, пневмоніях.

За наявністю харкотиння кашель поділяють на сухий і вологий.

**Сухий кашель** – спостерігається на початку гострого трахеїту, ларингіту, бронхіту, а також пневмонії і як еквівалент приступу бронхіальної астми. Кашель як правило «гавкаючий», приступоподібний, поєднується з охриплістю голосу чи афонією. На 2-3 день появляються відчуття першіння в горлі, появляється небагато мокротиння. Приступоподібний сухий кашель може бути також рефлекторним при попаданні стороннього тіла чи подразнюючих

речовин у дихальні шляхи, а також при захворюваннях інших органів (середостіння, аорти, серця).

**Вологий кашель** – спостерігається при захворюваннях, які супроводжуються гіперсекрецією бронхіального слизу (бронхіт, бронхіальна астма), утворенням ексудату – мокротиння (бронхіти, пневмонії), при наявності порожнин в легеневій тканині, що з'єднуються з бронхами (бронхоектази, абсцеси) і в яких накопичуються продукти секреції, ексудації та тканинного розпаду.

**За характером мокротиння ділиться на:**

- *слизисте* – безбарвне і без запаху (гострий бронхіт);
- *гнійно-слизисте* – біло-жовте і без запаху (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, туберкульоз);
- *гнійне* – жовте з солодкуватим запахом (хронічний бронхіт, пневмонія);
- *гнильне* – зеленувате з різким неприємним запахом (абсцес легень);
- *змішаного характеру*.

**Задишка (затруднене дихання)** – незвичайне відчуття нестачі повітря або потреба в інтенсивнішому диханні, порушення частоти, глибини, а іноді й ритму дихальних рухів. Задишка появляється внаслідок неспроможності дихальної системи забезпечити потреби організму в газообміні – поступлення кисню та виведення вуглекислого газу. Крайнє важкий ступінь задишки з затрудненим видихом і вимушеним сидячим положенням, ціанозом називають **ядухою**. Причинами виникнення може бути збільшення потреби організму в кисні (збільшення активності метаболічних процесів, фізична активність, підвищена температура тіла) і порушення доставки кисню до тканин (серцево-судинні та бронхолегеневі захворювання).

**За механізмом виникнення задишка ділиться на:**

- *інспіраторну* (затруднений вдих) - набряк голосових зв'язок, здавлення трахеї або стороннє тіло;
- *експіраторну* (затруднений видих)– бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт;



– *змішану* - пневмонії, плеврити, емфізема легень.

**Біль в грудях** може бути наслідком патологічних процесів в трахеї, бронхах, легеневій тканині, середостінні, при невралгії і невритах, міозиті, периоститі, остеомієліті ребер і грудини, плевриті, захворюваннях серця. Легенева тканина нервових закінчень не має, тому пневмонія супроводжується болем у відповідній половині грудної клітки при втягненні в процес плеври.

**Кровохарканням** називають виділення крові з бронхолегеневої тканини під час кашлю з мокротинням чи без нього. Найчастішими причинами є:

- ураження дихальних шляхів (бронхоектази, бронхіт, ларинготрахеїт, пухлини);
- ураження легень (крупозна пневмонія, туберкульоз, рак);
- захворювання серцево-судинної системи (серцева недостатність, аневризма аорти, тромбоемболія легеневої артерії) й інші інфекційні та паразитарні хвороби, системні захворювання.

**ЛИХОМАНКА** – підвищення температури тіла.

А) 37-38° С – субфебрильна;

б) 38 - 39° С – помірна лихоманка;

в) 39 – 41° С – висока лихоманка;

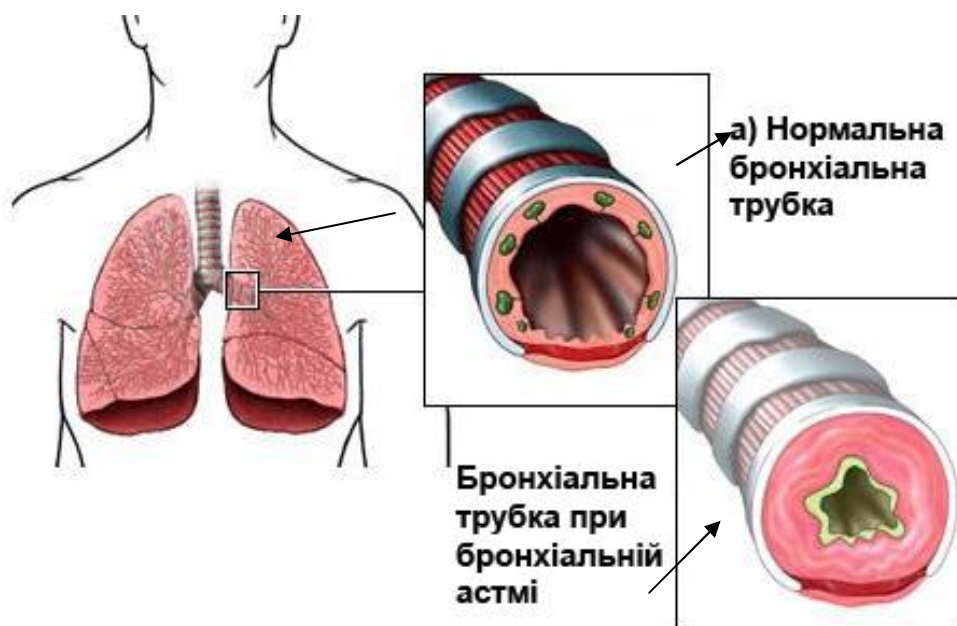
г) більше 41° С – гіперпіретична гарячка.

**Ціаноз** появляється, коли в крові відновленого Нв > 50 г/л – при нормі < 30 г/л.

## Основні клінічні синдроми

**1. Бронхообструкційний синдром** – симптомокомплекс ряду клінічних проявів порушення бронхіальної прохідності, в основі якого лежить звуження чи оклюзія дихальних шляхів і утруднюється проходження повітря через бронхи (бронхіальна астма, бронхіти, бронхоспазм). Він утворений тріадою симптомів – скороченням м'язів

бронхіального дерева, набряком його слизової оболонки і скученням слизу, який у надлишку виділяється бронхіальними залозами.



**Мал 3. Схема структури бронха в нормі та при бронхіальній астмі**

За вираженістю обструкції можна виділити: легкий ступінь обструкції (1 ступінь), середньоважкий (2 ступінь), важкий (3 ступінь). За перебігом бронхообструкційний синдром може бути гострим, затяжним, рецидивуючим і безперервно-рецидивуючим (у випадку бронхолегеневої дисплазії, облітеруючого бронхіоліту й ін.).

Основним симптомом бронхообструкції є задишка і ядуха. Задишка посилюється при фізичних навантаженнях. Іншими проявами є підвищена пітливість, порушення сну, головний біль, спутаність свідомості, судоми (у важких випадках). Кашель може бути як сухим, так і продуктивним. Для початкового періоду запального чи набрякового процесу характерним є сухий кашель.

**2. Синдром дихальної недостатності** - це неспроможність системи дихання забезпечити нормальний газовий склад артеріальної крові. Більш конкретно дихальну недостатність можна визначити як

патологічний синдром, при якому парціальний тиск кисню в артеріальній крові ( $P_{aO_2}$ ) менше 60 мм рт.ст. і/або парціальний тиск вуглекислого газу ( $P_{aCO_2}$ ) більше 45 мм рт.ст. Він виникає під час розвитку багатьох гострих і хронічних захворювань легень, коли відбувається порушення функції апарату зовнішнього дихання, що призводить до недостатнього забезпечення організму киснем і видалення з нього вуглекислого газу. Першими ознаками є прискорення та поглиблення дихання.

**За патогенезом дихальну недостатність (ДН) розподіляють на:**

– **гіпоксичну** (недостатність кисню) - тип I, легенева - характеризується зниженням парціального тиску кисню в крові ( $P_{aO_2}$ ) менше 60 мм рт.ст. при нормальному або пониженому парціальному тиску вуглекислого газу в крові ( $P_{aCO_2}$ ). Даний тип ДН частіше розвивається у тому випадку, коли кров омиває погано вентильовані альвеоли і в артеріальну русло попадає недостатньо насичена киснем кров або при шунтуванні – коли венозна кров взагалі оминає альвеоли і напряму попадає в артеріальне русло. Найчастішими причинами є хронічне обструктивне захворювання легень (хронічний бронхіт і емфізема легень), гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонія (запалення легень), набряк легень, бронхіальна астма, пневмоторакс, легенева гіпертензія, бронхоектатична хвороба, ожиріння, кіфосколіоз;

– **гіперкапнічну** (надлишок вуглекислоти) - тип II, вентиляційна - характеризується збільшенням  $P_{aCO_2}$  більше 50 мм рт.ст. і розвивається у випадку неспроможності організму забезпечити потрібну вентиляцію легень. При цьому альвеоли погано вентильються і з них недостатньо виводиться вуглекислота, що призводить до її накопичення в організмі. Причинами гіперкапнічної ДН є хронічне обструктивне захворювання легень (хронічний бронхіт і емфізема легень), важка бронхіальна астма, неврологічні розлади (спінальна м'язова атрофія, поліомієліт, спадкові нейропатії, будь-які стани, що супроводжуються паралічем діафрагми, розсіяний склероз, різноманітні пошкодження спинного мозку, міастенія, міопатії вроджені і набуті, набряк легень, мікседема, гіповентиляційний синдром на тлі ожиріння, первинна легенева гіпертензія;

– **змішану**.

**За швидкістю розвитку ДН поділяють на:**

- **гостру**, яка розвивається в період часу від кількох хвилин до кількох днів.
- **хронічну**, яка розвивається в період від кількох місяців до кількох років.

**За механізмом виникнення розрізняють наступні типи дихальної недостатності (ДН):**

- **обструктивний** – виникає у випадку затрудненого проходження повітря через бронхи і тісно пов'язаний з синдромом бронхообструкції.
- **рестриктивний** – виникає внаслідок обмеження рухомості легень, що відзначається за наявності пневмосклерозу, гідро- чи пневмотораксу, кіфосколиозу, плевральних шварт тощо.
- **змішаний** – у хворих з тривалими легeneвими та серцевими захворюваннями.

За перебігом він буває:

- **гострим** - при приступі бронхіальної астми;
- **хронічним** супроводжує всі хронічні легeneві захворювання.

За ступенем вираженості клінічних проявів ДН буває трьох ступенів.

I ступінь – поява задишки під час значного або помірного фізичного навантаження;

II ступінь – задишка з'являється під час незначного фізичного навантаження, характерна помірна артеріальна гіпоксемія ( $P_a O_2$  від 79 до 55 мм.рт.ст.)

III ступінь – наявність задишки в спокої, характерна виражена артеріальна гіпоксемія ( $P_a O_2$  нижче 55 ммрт.ст.) або гіперкапнія ( $P_a CO_2$  вище 45 мм.рт.ст.)

Найчастішими скаргами хворих з ДН є задишка, важкість дихання, відчуття нестачі повітря і задуха. Як зниження в крові вмісту кисню, так і накопичення вуглекислоти, можуть призводити до порушення діяльності центральної нервової системи: збудження, погіршення пам'яті, безсоння, частих нічних просинань, спутаності свідомості, дезорієнтації. Накопичення вуглекислоти викликає головний біль, а у важких випадках втрату свідомості і коматозний стан.

Зниження кисню в крові приводить до ціанозу. Звичайно ціаноз появляється при зниженні  $PaO_2 < 60$  мм рт.ст. і сатурації артеріальної крові  $SaO_2 < 90\%$ . Можливий розвиток серцевих аритмій. При огляді відмічається часте дихання ( $>25$  в хвилину), вимушене положення тіла (з нахиленим вперед тулубом), участь допоміжної мускулатури в акті дихання (напруження м'язів шиї), частий пульс. Раптове зниження частоти дихання менше 12 в хвилину при збереженні інших симптомів дихальної недостатності є несприятливою ознакою можливої зупинки дихання. Іноді можна спостерігати парадоксальне дихання, при якому відмічається різнонаправлений рух грудної клітки і черевної стінки: під час вдиху живіт втягується, а грудна клітка рухається назовні. При аускультатії відзначають різноманітні патологічні звукові феномени, які відповідають захворюванню, яке стало причиною розвитку ДН: свистяче дихання при астмі, хрипи в легенях при пневмонії, гострому чи хроничному бронхіті.

## **4.2. Захворювання дихальної системи, які потребують обов'язкового нагляду лікаря**

**Пневмонія** – гостре інфекційно-запальне захворювання легень з втягненням всіх структурних елементів легеневої тканини з обов'язковим ураженням альвеол і розвитком в них запальної ексудації. За епідеміологічним та клініко-патогенетичним принципами виділяють 4 класи пневмоній:

I – негоспітальна пневмонія, яка виникає в звичайних побутових умовах. Її збудниками є стрептококи, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, стафілококи, *Chlamidia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* і інші).

II – Внутрішньолікарняна (нозокоміальна) пневмонія розвивається через 48-72 години після госпіталізації при виключенні інфекцій, які знаходилися в інкубаційному періоді на момент поступлення хворого в стаціонар. Ймовірність розвитку даного класу пневмонії значно зростає при тривалому перебуванні пацієнта в стаціонарі, антибактеріальна

терапія незадовго до поступлення в стаціонар, наявність супутньої патології, особливо органів дихання. Має значення також специфіка стаціонару. Найчастішими збудниками є: грампозитивна флора – *Staphylococcus aureus*; грамнегативна флора – синьогнійна паличка, кишечна паличка, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* і ін.; анаеробна флора - грампозитивна (*Peptostreptococcus*) і грамнегативна (*Fusobacterium*, *Bacteriodes*).

III – Пневмонія при імунодефіцитних станах (вроджений імунодефіцит, ВІЛ-інфекція, ятрогенна імуносупресія). Найчастішими збудниками є пневмоцисти, патогенні гриби, цитомегаловіруси.

IV – Атипові пневмонії, викликані переважно вірусами грипу, парагрипу, аденовірусом, респіраторно-синтиціальним вірусом.

Сприяють розвитку пневмонії можуть куріння, вживання алкоголю, серцева недостатність, хронічні обструктивні захворювання легень, агресивні екологічні та промислові фактори, хронічна ЛОР-патологія, імунодефіцит, важкі виснажуючі захворювання, операції, тривалий ліжковий режим, старший вік пацієнтів.

– За локалізацією та поширенням розрізняють пневмонії:

– I – Одностороння (ліво- чи правостороння);

- тотальна;

- долева;

- сегментарна;

- субдолькова;

- центральна (прикоренева).

– II – Двосторонні.

За ступенем важкості виділяють 3 ступені:

1. легкий або абортивний (температура до 38°C, частота дихання до 25/хв.)

2. середньої важкості - (температура 38-39°C, частота дихання до 25-30/хв.)

3. важкий - (температура більше 39°C, частота дихання більше 30/хв.).

За перебігом розрізняють гостру та затяжну (більше 4 тижнів), а за наявності ускладнень – неускладнену та ускладнену.

Основними *клінічними симптомами* пневмонії є кашель, болі в грудній клітці та задишка. Кашель як правило на початку захворювання сухий, на другий день захворювання з'являється мокротиння слизисто-гнійного характеру з затрудненим відходженням. Іноді може появлятися «іржаве» мокротиння, що потребує проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями. Больовий синдром більше характерний для крупозної пневмонії (долевої). Біль з'являється раптово, досить інтенсивний і посилюється при кашлі, диханні. Виникнення болю пов'язане з втягненням в запальний процес листків плеври та міжреберних нервів. При вираженому болю можна помітити відставання відповідної половини грудної клітки, оскільки хворий її «щадить» і навіть деколи притримує рукою. Вираженість задишки залежить від поширеності пневмонії. При долевій пневмонії спостерігається значна задишка (до 30-40/хв.), при важкому перебігу можливий розвиток дихальної недостатності з задихою, ціанозом. Крім того, характерним є підвищення температури тіла до 39°C, озноби та розвиток інтоксикаційного синдрому.

При *фізикальному обстеженні* виявляється ослаблення везикулярного дихання, іноді бронхіальне дихання, крепітація, вологі дрібноміхурцеві хрипи. При втягненні в патологічний процес плеври – шум тертя плеври.

На *рентгенограмі органів грудної клітки* – ділянки інфільтрації легеневої тканини, які відповідають ураженим ділянкам, розширення коренів легень, посилення легеневого малюнку.

За даними *лабораторної діагностики* характерним є лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, токсична зернистість нейтрофілів, лімфопенія, еозинопенія, збільшення ШОЕ, збільшення вмісту в крові сіалових кислот, фібрину, серомукоїду,  $\alpha_2$ - $\gamma$ -глобуліну (рідко), інколи поява СРБ.

**Гострий бронхіт** - дифузне гостре запалення бронхів. Відноситься до одного з найпоширеніших захворювань органів дихання. При гострому бронхіті слизова оболонка бронхів набрякає, її кровоносні судини розширюються і переповнюються кров'ю (гіперемія), на поверхні з'являється ексудат, що включає клітини епітелію слизової оболонки і елементи крові (лейкоцити, еритроцити). У важких випадках гострого бронхіту змінам піддаються й інші шари бронху. Гострий бронхіт триває від кількох діб до декількох тижнів.

Починається гострий бронхіт на тлі нежиті, ларингіту. Турбує садніння за грудиною, сухий, іноді вологий кашель, почуття розбитості, слабкість, підвищується температура. При важкому перебігу температура може бути високою, виражене загальне нездужання, сильніший сухий кашель з утрудненням дихання і задишкою, супроводжується болем у нижніх відділах грудної клітки і черевної стінки, пов'язаним з перенапруженням м'язів при кашлі. З часом кашель стає вологим, починає відходити слизово-гнійне або гнійне мокротиння. Дихання жорстке, сухі та вологі великоміхурцеві хрипи. Гострі симптоми зазвичай стихають до 3-4 дня і при сприятливому перебігу повністю зникають до 7-10 дня. Приєднання бронхоспазму призводить до затяжного перебігу і сприяє переходу гострого бронхіту в хронічний.

Профілактика бронхітів: загартовування організму, підвищення імунітету, попередження і ретельне лікування нежитю, тонзиліту, запалень придаткових порожнин носа (синуситів), усунення шкідливих факторів (паління, виробничий пил, охолодження та ін.) Для попередження хронічного бронхіту необхідне ретельне лікування гострого бронхіту.

**Хронічний бронхіт** - дифузне, прогресуюче ураження бронхів, пов'язане з тривалим їх подразненням шкідливими агентами, яке характеризується запальними і склеротичними змінами в бронхіальній стінці і перибронхіальній тканині, супроводжується перебудовою секреторного апарату й гіперсекрецією слизу, проявляється постійним або періодичним кашлем з виділенням харкотиння протягом не менше



трьох місяців на рік упродовж двох чи більше років, а при ураженні дрібних бронхів – задухою і приводить до обструктивних порушень вентиляції, формування хронічного легеневого серця. Виділяють первинний і вторинний хронічний бронхіт. Під *первинним* хронічним бронхітом розуміють хронічний бронхіт як самостійне захворювання, не пов'язане з будь-якою іншою бронхопульмональною патологією або ураженням інших органів і системи. При первинному хронічному бронхіті має місце дифузне ураження бронхіального дерева. *Вторинний* хронічний бронхіт етіологічно зв'язаний з хронічними запальними захворюваннями носа, додаткових пазух носа, з хронічними обмеженими запальними захворюваннями легень, з важкими захворюваннями серця, з хронічною нирковою недостатністю. Вторинний хронічний бронхіт є локальним, рідше – дифузним. Основними етіологічними факторами хронічного бронхіту є активне або пасивне паління тютюну, інгаляційні професійні шкідливості на роботі (пил, токсичні пари, гази, кремній, кадмій); забруднення повітря навколишнього середовища; вроджений або набутий дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину.

Інфекційний фактор вважається вторинним, приводить до загострення. У розвитку загострення ХБ на першому місці стоять пневмококи і гемофільна паличка, мікоплазма, стафілокок, гемолітичний стрептокок.

Сприяючими факторами розвитку хронічного бронхіту є порушення носового дихання, захворювання носоглотки – хронічні тонзиліти, риніти, фарингіти, синуїти, охолодження, зловживання алкоголем, проживання в забрудненій місцевості (газами, пилом, димом, парами кислот, лугів і т.д.).

За Н.Р. Палєєвим, В.А. Ільченко, Н.Л. Царьковою (1990-1991р.) виділяють 4 основні і 2 особливі форми ХБ. В основі класифікації лежать наступні принципи: визначення характеру запального процесу, наявності або відсутності бронхіальної обструкції:

## 1. Характер запального процесу в бронхах.

1.1. Простий (катаральний) бронхіт

1.2. Гнійний бронхіт з виділенням гнійного харкотиння

1.3. Слизисто-гнійний бронхіт з виділенням слизисто-гнійного харкотиння

1.4. Особливі форми:

1.4.1. Геморагічний бронхіт з виділенням харкотиння з домішками крові

1.4.2. Фібринозний бронхіт – з виділенням дуже в'язкого харкотиння, багатого фібрином

2. Наявність або відсутність синдрому бронхіальної обструкції:

2.1 Необструктивний бронхіт

2.2 Обструктивний бронхіт

3. Рівень ураження бронхіального дерева:

3.1 З переважним ураженням великих бронхів (проксимальний)

3.2 З переважним ураженням дрібних бронхів і бронхіол

У перебігу хронічного бронхіту розрізняють 2 фази – загострення та ремісії. За перебігом хронічний бронхіт поділяють на:

⇒ Латентний

⇒ З рідкими загостреннями

⇒ З частими загостреннями

Найчастішими ускладненнями є емфізема легень, кровохаркання, дихальна недостатність.

**Клініка.** Основною скаргою є кашель з виділенням слизисто-гнійного мокротиння до 100-150 мл на добу, переважно зранку. Крім того, хворих турбує задишка, яка носить переважно експіраторний характер. Особливо вона характерна зранку, після відкашлювання мокротиння вона зменшується. Ступінь задишки змінюється при різкій зміні оточуючого середовища, вологості повітря. У фазі загострення

хворого турбують слабкість, пітливість, підвищення температури. При гнійному тривалому хронічному бронхіті можливий розвиток потовщень кінцевих фаланг (“барабанні палички”) і потовщення нігтів (“годинникове скло”). При тривалому перебігу захворювання формується «бочкоподібна» грудна клітка, помітне набухання шийних вен. Типовою ознакою хронічного обструктивного бронхіту є сповільнення форсованого видиху. Щоб виявити цей симптом, хворого просять зробити глибокий вдих, а потім видихнути як можна швидше і повніше. В нормі форсований видих триває менше 4 с. При обструктивному бронхіті значно довше. При перкусії в легенях у випадку розвитку емфіземи легень, виявляють перкуторний коробочний звук, аускультативно - жорстке дихання з подовженим видихом, сухі свистячі хрипи, різнокаліберні вологі хрипи в залежності від калібру бронхів.

### **Клінічні критерії обструктивного бронхіту (за Вотчалом Б.Є.):**

1. Поява задишки, переважно експіраторного характеру при фізичному навантаженні й при виході з теплого приміщення на холод.
2. Виділення харкотиння після тривалого і виснажливого кашлю.
3. Наявність сухих, свистячого характеру хрипів, що виникають переважно на вдосі, особливо форсованому.
4. Подовження фази видиху.

Зменшення ОФВ<sub>1</sub> на 50 мл на рік і більше свідчить про прогресування хвороби (норма до 20 мл за рік).

Зворотна бронхіальна обструкція → наростає ОФВ<sub>1</sub> на 15% після інгаляції фармпрепарату.

**Лабораторні дослідження** при хронічному бронхіті мало інформативні. При загостренні гнійного бронхіту можна виявити помірне підвищення ШОЕ, лейкоцитоз зі зсувом вліво, збільшення вмісту в крові сіалових кислот, фібрину, серомукоїду,  $\alpha_2$ - $\gamma$ -глобуліну (рідко), інколи поява СРБ. Мокротиння слизисте, світлого кольору або

гнійне жовтувато-зеленуватого кольору, в якому можуть виявлятися слизисто-гнійні пробки, при обструктивному бронхіті – зліпки бронхів; при мікроскопічному дослідженні гнійного харкотиння – багато нейтрофілів. При обструктивному бронхіті можуть визначатися спіралі Куршмана, в крові можливе зниження Т-лімфоцитів, в тому числі Т-супресорів, збільшення вмісту в крові сіалових кислот, фібрину, серомукоїду,  $\alpha_2$ - $\gamma$ -глобуліну (рідко), інколи поява СРБ.

**Бронхоскопічні критерії** при ХОБ мають різну вираженість в залежності від ступеня ураження: змінюється колір слизової бронхів від блідо-рожевого до синюшного, вона кровоточить, набрякла, видно набряк усть дольових бронхів.

**Рентгенологічні критерії** ХБ: деформація легеневого малюнка, низьке стояння куполів діафрагми, перибронхіальний пневмосклероз, підвищена пневматизація легень, вибухання конусу легеневої артерії.

При *бронхографічному обстеженні* бронхи IV, V, VI, VII порядку циліндрично розширені, діаметр їх не зменшується до периферії як в нормі, дистальні кінці бронхів сліпо обриваються (“ампутовані”).

Зміни *спірограми* залежать від вираженості порушень функції зовнішнього дихання. Проявами бронхіальної обструкції є зменшення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), індексу Тифно. Моніторинг пікової швидкості видиху (ПШВ) з допомогою пікфлоуметра надає максимальну інформацію про стан хворого, ефективність його лікування, дозволяє організувати самоконтроль за перебігом захворювання.

**Бронхіальна астма** - хронічне рецидивуюче обструктивне захворювання трахеобронхіального дерева, що характеризується нападами ядухи (спазм, набряк слизової, гіперсекреція), і в основі якого лежить генетично детермінована схильність до алергії. Бронхіальна астма може бути алергійною та неалергійною. Прояви її при цьому однакові, різниця лише в механізмі розвитку запалення - імунологічний або ні. Є пацієнти, у яких поєднані кілька типів бронхіальної астми різної природи.

Основними етіологічними чинниками є екзогенні (неінфекційні та інфекційні) та ендогенні алергени. Шляхи проникнення алергена в організм різноманітні: через дихальні шляхи — інгаляційний (у вигляді запахів, пилку та спор рослин, лікарських засобів), через травний канал (харчові, медикаментозні), контактний — через шкіру та слизові оболонки, ін'єкційний (лікарські засоби, укуси комарів), від матері до плода через гематоплацентарний бар'єр (лікарські речовини). Екзоалергени бувають інфекційного (патогенні бактерії, віруси, гриби) та неінфекційного походження (домашній пил, шерсть, волосся та лупа тварин, лікарські речовини, пилок трав, квітів, дерев), а також деякі харчові продукти (м'ясо, риба, молоко, цитрусові, шоколад, суниця, полуниця тощо).

Серед неінфекційних алергенів найбільш активним є алерген домашнього пилу. Його сенсibiliзуючі властивості пов'язані з наявністю в ньому кліща. Серед інфекційних алергенів найбільшу сенсibiliзуючу активність мають антигени мікроорганізмів. З лікарських засобів алергічні реакції здебільшого спричинюють препарати групи пеніциліну, ацетилсаліцилова кислота, тіамін. У хворих на бронхіальну астму спостерігається не моновалентна, а полівалентна алергія, тобто під час обстеження у них розвиваються реакції не з одним, а з кількома антигенами. Під час приступу бронхіальної астми прохідність бронхів порушується з різних причин: 1) бронхоспазму; 2) набряку слизової оболонки бронхів; 3) виділення густого секрету в просвіт бронха. Порушення прохідності бронхів призводить до утруднення видиху. Під час приступу бронхіальної астми збільшується еластичний опір легень (фіброзування, емфізема легень, застій крові), знижується засвоєння кисню та виділення вуглекислого газу через порушення дифузії газів. У момент приступу значно порушується функція дихання: знижується його глибина, зменшується життєва ємність легень, межа та резерв дихання, збільшується залишковий об'єм легень, що веде до гіпоксемії та гіперкапнії. У дітей раннього віку при цьому основне значення мають набряк слизової оболонки бронхів та виділення густого секрету, тим часом як бронхоспазм у них незначний.

Основними проявами бронхіальної астми є напади утрудненого дихання, хрипи зі свистом, які людина інколи може чути й сама, відчуття дихального дискомфорту, стискання в грудях, задишка, утруднений видих. І обов'язковий прояв - кашель. Для бронхіальної астми характерні нічні напади кашлю, бронхоспазми. На відміну від інших бронхолегеневих захворювань, бронхоспазм у астмі є зворотним, тобто з часом безслідно минає сам або за допомогою медикаментів.

Стан хворого визначається ступенем важкості бронхіальної астми. Так, виділяється інтермітуючий (епізодичний) перебіг: персистуючий (постійний) перебіг: легкий, середньо-важкий та важкий. Крім того, розрізняють 4 ступені важкості.

Ступінь 1 – Інтермітуюча бронхіальна астма. Клінічні симптоми до початку лікування: короточасні симптоми рідше 1 разу на тиждень; короткі загострення (від декількох годин до декількох днів); нічні симптоми астми виникають рідше 2 разів на місяць; відсутність симптомів і нормальна функція легень між загостреннями; пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ<sub>вид.</sub>) або ОФВ<sub>1</sub> складає 80 % від прогнозованого значення; відхилення < 20 %.

Ступінь 2 – легка персистуюча бронхіальна астма. Клінічні симптоми до початку лікування: симптоми 1 раз на тиждень або частіше, але не рідше 1 разу на тиждень; загострення захворювання можуть порушувати активність і сон; нічні симптоми астми частіше 2-х разів на місяць; хронічні симптоми потребують введення 1-2 β<sub>2</sub>-агоністів майже щодня; ПОШ<sub>вид.</sub> або ОФВ<sub>1</sub> > 80% від прогнозованого значення відхилення = 20-30 %.

Ступінь 3 – середньої важкості персистуюча бронхіальна астма. Клінічні симптоми до початку лікування: щоденні симптоми; загострення викликають порушення активності і сну; нічні симптоми астми виникають більше 1 разу на тиждень; щоденний прийом β<sub>2</sub>-агоністів короткої дії; ПОШ<sub>вид.</sub> або ОФВ<sub>1</sub> складає 60-80 % від прогнозованого значення відхилення >30 %.

Ступінь 4 – важка персистуюча бронхіальна астма. Клінічні симптоми до початку лікування: постійна наявність даних симптомів; часті загострення; часті нічні симптоми астми; обмеження фізичної активності за рахунок астми;  $ПОШ_{\text{вид}}$  або  $ОФВ_1$  складає  $<60\%$  від прогнозованого значення відхилення  $> 30\%$ .

Виділяють 4 фази перебігу бронхіальної астми: загострення; нестабільна ремісія; ремісія; стабільна ремісія.

Загострення БА класифікується виходячи із анамнезу, важкості клінічних симптомів і функціональних порушень дихання та кровообігу. Так, виділяється 4 ступені важкості загострення бронхіальної астми: I – легкий; II – середньо важкий; III – важкий; IV – загроза зупинки дихання.

### **Критерії діагностики бронхіальної астми**

**Клінічні симптоми:** епізодичне свистяче дихання з утрудненням при видосі; кашель, більше вночі та при фізичному навантаженні; епізодичні свистячі хрипи в легенях; стан здебільшого погіршується вночі і пробуджує хворого. Симптоми виникають та погіршуються при: фізичному навантаженні; вірусній інфекції; впливі алергенів (харчових, свійських хворин, домашнього пилу, пилку рослин); палінні; перепаді зовнішньої температури; сильних емоціях (плачу, сміху); дії хімічних аерозолів; прийманні деяких ліків (нестероїдних протизапальних, бета-блокаторів).

**Порушення показників зовнішнього дихання:** бронхіальна обструкція: зменшення пікової об'ємної швидкості видиху ( $ПОШ_{\text{вид}}$ ) та об'єму форсованого видиху за першу секунду ( $ОФВ_1$ ); збільшення добової варіабельності  $ПОШ_{\text{вид}}$  та  $ОФВ_1$ ; висока зворотність бронхіальної обструкції (підвищення більш, ніж на  $15\%$   $ПОШ_{\text{вид}}$  та  $ОФВ_1$  в фармакологічних пробах з  $\beta_2$ -агоністами короткої дії);

**Алергологічне дослідження:** алергологічний анамнез – екзема, сінна лихоманка або родинний анамнез БА чи атопічних захворювань;

позитивні шкірні проби з алергенами; підвищений рівень загального та специфічного IgE. Гіперреактивність бронхів: позитивні провокаційні тести з гістаміном, алергенами та інгаляційними хімічними сполуками, фізичним навантаженням.

**Лабораторні критерії** - підвищений рівень в крові IgE, підвищений рівень в крові та мокротинні еозинофілів (еозинофілія), базофільний тест Шеллі.

**Рентгенологічне обстеження** : виявлення локальних інфільтративних ознак пневмонії, дифузного пневмосклерозу, затемнення додаткових пазух носа.

**ХОЗЛ – (хронічне обструктивне захворювання легень)** – група захворювань легень, в основі якого лежить бронхообструкційний синдром. Сюди відносять хронічний обструктивний бронхіт, бронхіальну астму, хронічний бронхіт курців (хворобу дрібних дихальних шляхів курців), емфізему легень.

Захворювання проявляється кашлем, який прогресує в міру прогресування хвороби, виділенням переважно гнійного мокротиння (може бути і «сухий» бронхіт) і прогресуючою задишкою. Пізніше приєднується біль у серці (як ознака легеневої гіпертензії). До обструктивного синдрому приєднується емфізема легень (див. нижче), починається легенево-серцева недостатність. Діагностику ХОЗЛ за стадіями перебігу представлено в табл..30

*ТАБЛИЦЯ 30*

**Ознаки стадії (ступеня важкості перебігу) ХОЗЛ:**

<b>Стадія та ступінь тяжкості перебігу ХОЗЛ</b>	<b>Ознаки ХОЗЛ</b>
I, легкий	ОФВ <sub>1</sub> ≥80% від належного



Стадія та ступінь тяжкості перебігу ХОЗЛ	Ознаки ХОЗЛ
	$ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70\%$ Звичайно, але не завжди хронічний кашель, виділення харкотиння.
II, помірний	$50\% \leq ОФВ_1 \leq 80\%$ від належного $ОФВ_1/ФЖЛ < 70\%$ Симптоми прогресують, з'являється задишка при фізичному навантаженні та під час загострень.
III, тяжкий	$30\% \leq ОФВ_1 \leq 50\%$ від належного $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70\%$ Збільшення задишки, повторні загострення, що погіршує якість життя хворих
IV, дуже тяжкий	$ОФВ_1 \leq 30\%$ від належного $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70\%$ або хронічна дихальна недостатність, правошлуночкова серцева недостатність Подальше прогресування симптомів, якість життя значно погіршена, загострення можуть загрожувати життю.

**Емфізема легенів** - захворювання, що характеризується збільшенням повітряних просторів легень дистальніше термінальних бронхіол і супроводжується деструктивними змінами альвеолярних стінок. У більшості випадків вона є проявом, кінцевим етапом розвитку

інших захворювань бронхо-легеневого апарату і, насамперед, хронічного обструктивного бронхіту. У той же час емфізема, що призводить до важкої дихальної недостатності, може розвинутися і без попереднього захворювання дихальних шляхів, тобто є первинною.

Розвиток емфіземи пов'язаний з необоротними змінами в стінці бронхів і легень під впливом тривалого запалення і звуження дихальних шляхів. При цьому порушуються еластичні властивості легень: в них починає залишатися після видиху більша кількість повітря, ніж в нормі, а у бронхах і в легенях починає прогресивно збільшуватися кількість сполучної тканини, яка ніби "заміщає" повітряні ділянки легеневої тканини, сприяє тривалому звуженню бронхів уже поза залежністю від існуючого запалення.

Емфізема може бути гострою, хронічною. За поширеністю патологічного процесу розрізняють емфізему: дифузну, локалізовану (розвиток локалізованої емфіземи пов'язують з вродженими аномаліями і рубцевими змінами в легеневій тканині й плеврі).

Гостре підвищення повітряності легень може бути при нападі бронхіальної астми, іноді при важкому грипі з бронхітом та частковою обтурацією бронхів. Тимчасова емфізема спостерігається на здоровій стороні або у здорових відділах легень при пневмотораксі, ателектазах, інфільтраціях легень. Хронічна емфізема розвивається як наслідок хронічного бронхообструктивного захворювання легень.

Основними симптомами є задишка, кашель (внаслідок супутнього бронхіту), ціаноз. Задишка спочатку виникає лише при фізичному навантаженні, поступово вона посилюється і при вираженій емфіземі стає постійною. Ціаноз є дифузним, рівномірним та не супроводжується похолоданням кінцівок (що відрізняє його від ціанозу при серцевій недостатності).

Грудна клітка зазвичай розширена зі збільшенням її передньозаднього розміру, має бочкоподібний вигляд. Кут, що утворюється реберними дугами, зазвичай більше прямого, досягає  $120^\circ$ . При перкусії легень визначається коробочний звук, особливо

виражений у нижньобічних відділах грудної клітки. Нижні границі легень звичайно опущені, рухливість нижнього краю легень обмежена. При аускультатії легень дихання послаблене, однак із-за наявності супутніх уражень бронхів воно може бути жорстким з подовженим видихом та сухими або вологими хрипами.

При дослідженні зовнішнього дихання відзначається зниження життєвої ємності легень, збільшення обсягу залишкового повітря і хвилиного об'єму вентиляції. При рентгенологічному дослідженні видно низьке стояння і зменшення рухливості діафрагми, підвищення прозорості легеневих полів.

**Плеврит** – це запальне захворювання плеври з відкладанням у ній частинок фібрину (фібринозний, *сухий плеврит*) або з розвитком випоту у плевральну порожнину (*випітний плеврит*). У залежності від етіологічного чинника всі плеврити можна поділити на 2 групи: інфекційні та неінфекційні. Інфекційні плеврити викликаються такими збудниками – бактеріями (пневмокок, стрептокок, стафілокок, гемофільна паличка, клебсієла, синегнійна паличка і т.д.), мікобактеріями туберкульозу, рикетсіями, найпростішими (амеби), грибками, паразитами (ехінокок), вірусами. При неінфекційній етіології первинними захворюванням є інфаркт міокарда, інфаркт легені, карциноматоз, травми, системні захворювання сполучної тканини, хронічна ниркова недостатність і ін. За перебігом плеврити бувають гострі, підгострі, хронічні.

За локалізацією розрізняють такі види плевритів: дифузний, осумкований - верхівковий (апикальний), пристінковий, кістководіафрагмальний, діафрагмальний, парамедіастинальний, міждолевий).

*Сухий плеврит* виявляють іноді після застуди, травми грудної клітки, а також при інфаркті легені, абсцесі легені, уремії, системному червоному вовчаку, системній склеродермії і т.д. У більшості випадків є наслідком загострення туберкульозного процесу у легенях або у внутрішніх грудних лімфатичних вузлах, а також неспецифічних

запальних процесів у легенях (гострі, хронічні пневмонії, гнійні процеси у легенях). Рідше спостерігається у хворих на ревматизм, хвороби сполучної тканини, інфаркти та пухлини легенів, гострі та хронічні інфекційні захворювання (черевний та висипний тифи, бруцельоз та ін.).

Хвороба перебігає з загальним нездужанням, болем у грудній клітці, з підвищенням температури. Біль, пов'язаний з плевритом, посилюється при диханні, кашлі, має обмежену локалізацію. Хворий лежить на здоровому боці. Але деякі хворі лежать на хворому боці, обмежуючи цим самим екскурсію грудної клітки і зменшення болю. Найхарактерніший симптом - шум тертя плеври різної інтенсивності.

**Ексудативний (випітний) плеврит** - це запальне ураження плеври, що супроводжується скупченням рідини у плевральній порожнині. За характером рідини ексудативні плеврити можуть бути фібринозними, серозними, серозно-фібринозними, гнійними, геморагічними, еозинофільними, стерильними, хільозними, змішаними.

Ексудативний плеврит найчастіше буває серозним або серозно-фібринозним, зазвичай він є токсико-алергічною реакцією при туберкульозі, хоча первинне вогнище зазвичай не виявляється та лише іноді визначається пізніше. Власне туберкульозне ураження плеври спостерігається рідко. Іноді випітний плеврит розвивається внаслідок пухлини, яка також може перебігати приховано. Нерідко серозно-фібринозний плеврит розвивається при крупозній пневмонії, інфаркті легені, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті та ін.

Етіологічні фактори такі ж як при сухому плевриті, також він розвивається при піддіафрагмальному абсцесі, панкреатитах, цирозах та пухлинах печінки.

Хвороба починається з появи гострого інтенсивного болю у грудній клітці, що посилюється при диханні, кашлі, загального нездужання, зниження апетиту, іноді з підвищення температури. З появою випоту біль зникає, а з його зростанням збільшується задишка, яка пов'язана зі стисканням легені та зміщенням середостіння у здоровий бік, з

порушенням функцій органів кровообігу та дихання. Можливий також сухий кашель. Характерний також є інтоксикаційний синдром, підвищена пітливість, лихоманка.

У діагностиці ексудативного плевриту має надзвичайно велике значення плевральна пункція, оскільки дозволяє не тільки підтвердити наявність випоту в порожнині, але й провести диференційну діагностику, оцінити фізичні, хімічні, цитологічні властивості пунктату, а також провести його біохімічне та бактеріальне дослідження з метою ідентифікації збудника і визначення чутливості до антибіотика.

**Бронхоектатична хвороба** - це набуте гнійне захворювання бронхіального дерева, в основі якого лежить розширення бронхів, переважно нижніх сегментів. Бронхоектазії поділяються на первинні і вторинні. У формуванні первинних бронхоектазів велику роль відіграє генетична неповноцінність бронхіального дерева (вроджена слабкість бронхіальної стінки, недостатність розвитку гладкої мускулатури еластичної і хрящової тканини, недостатність захисних механізмів).

За клінічними проявами і важкістю розрізняють 4 стадії хвороби: легку, виражену, важку й ускладнену. За розповсюдженням процесу розрізняють одно- і двохсторонні бронхоектази. Серед хворих на бронхоектатичну хворобу переважають чоловіки. Захворювання починається переважно у віці 5-25 років. Початок захворювання виявити важко тому, що воно перебігає як "простуда" і не залишається в пам'яті хворого. Іноді захворювання пов'язують з перенесенням у ранньому віці пневмонії.

Основною скаргою хворих є кашель з виділенням гнійного харкотиння. Найбільше її виділення відмічається ранком. Добова кількість мокротиння доходить до 500 мл. У період ремісії мокротиння може не виділятися. Зібране мокротиння поділяється на 2 шари: верхній шар з в'язкої рідини, а нижній – гнійний осад. Бувають кровохаркання і легеневі кровотечі, але рідко, переважно у дорослих хворих. Майже у кожного третього хворого буває задишка при фізичному навантаженні, болі в грудній клітці, висока температура, загальна слабкість, в'ялість, пригнічення психіки.

Зовнішній вигляд у хворих мало характерний. Тільки при важкому перебігу відмічається затримка у фізичному розвитку і статевому дозріванні у дітей. Ціаноз, а також булавоподібна деформація пальців (“барабанні палочки”) в останні роки зустрічаються рідко. Аускультативно вислуховуються хрипи, які зменшуються при відкашлюванні, жорстке дихання.

Основним методом підтвердження локалізації бронхоектазів є бронхографія з обов'язковим контрастуванням обох легенів після санації бронхіального дерева. При бронхографії в ураженій легені відмічається розширення бронхів. Під час загострення в аналізі крові відмічається лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, при рентгенівському дослідженні видно підвищену прозорість легень, деформацію легеневого малюнку.

**Абсцес легенів** - це обмежений гнійний процес (гнійник) в легені. Перебігає з вираженою інтоксикацією, розвитком одиничного або множинних гнійно-некротичних порожнин на тлі запального процесу в легеневій тканині.

Серед хворих переважають чоловіки середнього віку. Жінки хворіють в 6-8 разів менше. Збудник - різна бактерійна флора. У більшості випадків абсцес виникає після перенесеної вогнищевої пневмонії. Розвиток гнійного процесу пов'язаний з порушенням дренажної функції бронха, порушенням кровопостачання і з розмноженням інфекції на тлі пониженої реактивності організму. Гнійний процес в легені може розвиватися після пневмонії (постпневмонійний), після занесення інфекційного збудника з током крові (гематогенно-емболічний), після вдихання шматків їжі чи блювотних мас (аспіраційний) чи після травми (травматичний). Розрізняють *гострий* і *хронічний* абсцеси.

Протягом *гострого абсцесу* виділяють три фази:

– інфільтрація - найчастіше виявляється раптовим погіршенням стану хворого. З'являються ремітуюча або інтермітуюча лихоманка, озноб, рясний піт, болісний кашель з помірною кількістю гнійної

мокроти, болі в боці, слабкість, адинамія, артралгія, задишка. Уражена сторона відстає в акті дихання. При перкусії - притуплення перкуторного звуку, ослаблення голосового тремтіння, аускультативно - дихання жорстке, інколи бронхіальне, невелика кількість сухих і вологих дрібноміхурцевих хрипів. У крові - нейтрофільний лейкоцитоз (до  $15-20 \cdot 10^9/\text{л}$ ) із зрушенням до метамієлоцитів, значне підвищення ШОЕ;

– прорив гнійника в просвіт бронха - про прорив гнійника в бронх, відновлення дренажу і настання другої фази найчастіше свідчить різке збільшення кількості виділюваного мокротиння («повним ротом»); кількість його в добу залежно від величини абсцесу досягає інколи 1-1,5л. Також зменшуються явища токсикозу (зниження температури, лейкоцитозу в крові), зменшуються болі і відчуття тягаря на стороні ураження;

– у 3-й фазі клінічна картина обумовлена характером подальшого перебігу захворювання одужанням або утворенням тонкостінної порожнини при загальному задовільному стані хворого, тобто переходом в хронічний абсцес.

У випадку *одужання* до 15-20-ї доби кашель стає рідким, кількість мокротиння зменшується, зникають симптоми інтоксикації. При *формуванні хронічного абсцесу* хворих продовжує непокоїти кашель з виділенням гнійного мокротиння. Температура тіла субфебрильна, але при затримці гною досягає високих цифр. Залишаються ознаки інтоксикації: слабкість, швидка втомлюваність, головні болі. З часом особа стає одутловою, видимі слизисті оболонки набувають ціанотичного відтінку, товщають кінцеві фаланги пальців рук - «барабанні палички», змінюється форма нігтів - «годинникові скельця». Захворювання перебігає з періодами загострень і ремісій.

### **Загрозливі симптоми при патології органів дихання**

1. Температура піднімається  $> 40^\circ \text{C}$  – негайно звернутися до лікаря.
2. Підвищення температури супроводжується сильними болями, задишкою, порушенням свідомості, судомами.
3. При ознаках ГРЗ  $t > 38^\circ \text{C}$  тримається більше 3-х днів.

4. Температура  $> 37,5^{\circ}\text{C}$  триває 2 тижні і більше.
5. Кашель тривалістю більше тижня, особливо, коли він прогресує.
6. Кашель, що супроводжується  $t 37,5^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C}$ .
7. Кашель з  $t > 38^{\circ}\text{C}$  протягом 3-х днів.
8. Кашель з задишкою, болями в грудній клітці при диханні.
9. Кашель із виділенням густого зеленуватого харкотиння.
10. Кашель з виділенням харкотиння з прожилками крові.
11. Кашель з приступами задухи.
12. Кашель зі слабкістю і втратою маси тіла.
13. Виражена пітливість (особливо вночі), дрижаки.
14. Раптовий приступ сильного кашлю.
15. Сильний кашель протягом години (безперервний).
16. Велике виділення харкотиння.
17. Зміна голосу.
18. Кашель з одночасно виниклими висипаннями на шкірі.

### **Самостійно можуть лікуватися за допомогою ОТС-препаратів при консультативній допомозі провізора**

Самостійно за допомогою провізора пацієнт може лікувати лише гострий бронхіт в перші 3 дні захворювання, коли він носить елементи простуди (див. розділ «Фармацевтична опіка при простуді»).

У випадках неефективності і описаних загрозливих симптомів необхідна консультація лікаря.



## Підходи до медикаментозного лікування захворювань органів дихання

Лікування патології органів дихання повинно бути комплексним, етіотропним і патогенетичним. Тому потрібно висіяти збудник і визначити його чутливість до антибіотиків. При пневмококовій **пневмонії** вибирають дом'язове уведення препаратів групи пеніцилінів і сульфаніламідні пролонговані препарати всередину. При пневмонії, спричиненій стафілококом і ентерококом, що стійкі до пеніцилінів, тетрациклінів, макролітів, призначають довенно ристоміцин. У випадках виділення палички Фрідлендера, мікоплазм призначають препарати групи тетрацикліну. При грипозній пневмонії у перші 3 доби терапевтичний ефект дає інтраназальна інсуфляція або дом'язове введення анти грипозних сироваток. Крім того, при пневмоніях призначають муколітичні препарати, дезінтоксикаційну терапію.

**Гострий бронхіт** лікують з урахуванням етіології й патогенезу захворювання. Дотримування ліжкового режиму і вживання великої кількості рідини у вигляді чаю з медом, сухою малиною, підігрітих мінеральних вод, настоїв потогінних і грудних сумішей. У разі сухого кашлю призначають протикашльові засоби (кодтерпін, діонін, лібексин), проте з моменту виділення мокротиння вони протипоказані. У цьому періоді призначають відхаркувальні засоби (термопсис, бромгексин, ацетилцистеїн). При високій температурі можливий прийом жарознижувальних і знеболювальних засобів.

За тяжкого перебігу вірусного бронхіту показані інтерферони, імуноглобуліни. Необхідний прийом вітамінів С і А. Гострий бронхіт не рекомендовано лікувати антибактеріальними засобами. Через 6-8 днів настає виздоровлення.

**Хронічний бронхіт.** При хронічних обструктивних захворюваннях легень мета лікування полягає у зменшенні важкості симптомів (необоротної бронхообструкції) і сповільненні їх прогресування. Найоптимальнішим шляхом введення ліків для лікування патології органів дихання, особливо патології бронхів, є інгаляційний, який

забезпечить лікувальний ефект при бронхіальній астмі, бронхітах і зменшить величину і частоту побічних ефектів препаратів системного застосування, їх дози.

Для зменшення задишки використовують інгаляційно введені  $\beta_2$ -адреноміметики, М-холіноблокатори або їх комбінацію і препарати теофіліну пролонгованої дії. В окремих випадках ефективні інгаляційні ГКС (особливо в комбінації з  $\beta_2$ -адреностимуляторами тривалої дії. При загостреннях процесу ефективні ГКС, призначені всередину (але не постійно), тривалі (по 15 год/добу) інгаляції кисню. При загостреннях інфекційного процесу призначають антибіотики (амоксицилін/клавуланат, респіраторні фторхінолони).

Лікування хворих на **бронхіальну астму** полягає у знятті пароксизмів і постійному контролі за перебігом захворювання.

Для контролю за перебігом захворювання (в міжприступний період, при загостреннях) - глюкокортикостероїди місцеві й інгаляційні,  $\beta_2$ -адреностимулятори тривалої дії (сальметерол, сальметер, серевент, серетид - комбінований препарат з флутиказоном), стабілізатори мембран опасистих клітин, препарати ксантинів короткої і пролонгованої дії (теотард, дурофілін), антагоністи лейкотрієнових рецепторів.

Для зняття приступу - глюкокортикостероїди місцеві й інгаляційні,  $\beta_2$ -адреностимулятори короткої дії (сальбутамол, фенотерол, беротек, беровент). Для зняття важкого приступу використовують короткий курс (10-14 днів) системних глюкокортикоїдів.

**При хронічному обструктивному захворюванні легень** рекомендують  $\beta_2$ -адреностимулятори короткої і тривалої дії; М-холіноблокатори (іпратропіум бромід, бемегрид), теофілін пролонгованої дії, глюкокортикостероїди місцеві й інгаляційні (беклазон, беклокорд, будесонід); при загостреннях - антибактеріальна терапія, муколітичні препарати.

**При плевритах, бронхоектатичній хворобі, абсцесах легень:**  
антибактеріальна й дезінтоксикаційна терапія.

### **4.3. Клінічна фармакологія антимікробних засобів, які використовуються для лікування захворювань органів дихання**

З антибактеріальною метою для лікування захворювань органів дихання найчастіше використовують антибіотики (захищені пеніциліни, цефалоспорини, макроліди, карбапенеми) і «респіраторні» фторхінолони.

**Антибіотики** – це хіміотерапевтичні засоби мікробного, рослинного або тваринного походження, їх напівсинтетичні та синтетичні аналоги та похідні, які вибірково пригнічують життєдіяльність мікроорганізмів, вірусів, найпростіших, грибів, а також затримують ріст пухлин.

Характерні властивості антибіотиків:

- висока біологічна активність щодо чутливих до них мікроорганізмів;
- висока вибіркова протимікробна дія;
- випускають антибіотики у різних лікарських формах (порошки у флаконах, розчини в ампулах, таблетки, суспензії і т.д.).

Характерні побічні дії – алергія, дисбактеріоз.

За типом антимікробної дії антибіотики, які впливають на збудників патології органів дихання, поділяють на бактерицидні (пеніциліни, цефалоспорини, поліміксини) і бактеріостатичні (макроліди, тетрацикліни, левоміцетин).

**Для раціональної антибіотикотерапії:**

1. Лікування слід починати якомога раніше;
2. У всіх випадках повинна бути встановлена етіологічна причина захворювання;

3. Повинен бути вибраний найбільш ефективний і найменш токсичний препарат;
4. Має бути визначена потрібна доза і шлях введення для створення максимальної концентрації у вогнищі запалення;
5. Враховувати побічні дії;
6. Слід також враховувати їх взаємодію з засобами інших груп;
7. У деяких випадках показана комбінація препаратів з метою посилення їх дії і розширення антимікробного спектру.
8. Дотримуватися оптимальної тривалості лікування.
9. Здійснювати контроль за процесом одужання.

**Пеніциліни.** В основі молекул цих антибіотиків лежить гетероциклічне  $\beta$ -лактамне кільце, з'єднане різними бічними радикалами.

Препарати групи пеніциліну поділяють на такі, що отримують біосинтетичним шляхом (*природні*), і *напівсинтетичні*.

**Біосинтетичні** антибіотики групи пеніциліну поділяють на:

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, біцилін1 (ретарпен, екстенцилін, біцилін-5).
2. Препарати для ентерального введення (феноксиметилпеніцилін — пеніцилін фау, феноксиметилпеніцилін-бензатин — оспен).

Сучасні *напівсинтетичні* пеніциліни поділяють на:

1. Стійкі до дії  $\beta$ -лактамаз (пеніциліназ) — метицилін, диклоксацилін, нафіцилін. Ці препарати ефективні щодо штамів стафілокока, стійких до бензилпеніциліну. Препарати вводять парентерально.
2. Стійкі до дії  $\beta$ -лактамаз і кислотостійкі (оксациліну натрієва сіль).
3. Напівсинтетичні пеніциліни широкого спектру дії:

а) препарати, які не впливають на синьогнійну паличку (ампіцилін, ампіокс, амоксицилін);

б) препарати, які впливають на синьогнійну паличку (карбеніциліну динатрієва сіль, карбеніцилін, тикарцилін, піперацилін, азлоцилін, мезлоцилін).

Антибіотики групи пеніциліну мають високу протимікробну активність, але до більшості з них швидко розвивається стійкість мікроорганізмів, оскільки вони продукують ферменти  $\beta$ -лактамази (пеніцилінази), які гідролізують  $\beta$ -лактамне кільце антибіотиків. Унаслідок цього антибіотики втрачають протимікробні властивості й розвиваються резистентні штами мікроорганізмів. Серед способів боротьби з резистентністю бактерій, пов'язаної з продукцією ними  $\beta$ -лактамаз, найбільш ефективним вважають комбінування антибіотиків з інгібіторами цих ферментів. Самі інгібітори  $\beta$ -лактамаз у звичайних дозах не мають антимікробної дії, однак незворотно зв'язуються з ферментами та інактивують їх ( "суїцидні" інгібування). У клініці використовуються три інгібітори  $\beta$ -лактамаз: сульбактам, клавулонова кислота і тазобактам. Найбільш вивчені наступні їх комбінації з пеніциліном: уназин (ампіцилін + сульбактам), аугментин (амоксицилін + клавулонова кислота) та тіментин (тикарцилін + клавулонова кислота), тазоцин (піперацилін + тазобактам). Серед перерахованих препаратів найширший спектр антимікробної активності має тазоцин.

Для цієї групи антибіотиків характерна бактерицидна дія на коки, дифтерійну паличку, клостридії, бацили сибірки, спірохети, низька токсичність, відносна дешевизна. Починають лікування з III покоління – для грампозитивних і грамнегативних мікробів широкого спектру дії, які порушують пептидоглікан клітинної оболонки, що захищає мікроорганізм від набухання.

Широко вкоритовується на сьогоднішній день комбінація амоксициліну з клавулоновою кислотою (аугментин, амоксиклав). Вона є активною по відношенню до непродукуючих і продукуючих  $\beta$ -

лактамази мікроорганізмів, таких як *S. aureus*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis*. Сьогодні амоксицилін/клавуланат найчастіше призначається в емпіричній терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів – негоспітальної пневмонії і загострення хронічного бронхіту.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до препаратів групи пеніциліну, цефалоспоринів, інфекційний мононуклеоз, вагітність, лактація.

**Побічна дія** – див. розділ 4.9.

**Цефалоспорини** - порушують синтез клітинної стінки через ацетилювання мембран, транспептидаз грам (+) і (-) мікроорганізмів, характерна бактерицидна дія, мають широкий спектр дії, не діють на гриби, рикетсії, мікоплазми, ентерококи, хламідії, найпростіші, мають добру переносимість, низьку частоту побічних дій, прості і зручні у застосуванні. Внаслідок цього, займають перше місце за частотою використання.

*ТБЛИЦЯ 31*

<b>I покоління</b>	<b>II покоління</b>	<b>III покоління</b>	<b>IV покоління</b>
<b>Парентеральні</b>	<b>Парентеральні</b>	<b>Парентеральні</b>	<b>Парентеральні</b>
цефалотин	цефуроксим	цефотаксим	Цефпиром (кейтен)
цефалоридин	<b>Оральні</b>	цефтриаксон	Цефипим (максипим)
Цефазолін (кефзол)	Цефаклор (верцеф)	цефіксим	
<b>Оральні</b>	Цефуроксим- аксетил (зіннат)	цефтизоксим	
цефалексин		цефоперазон	

Цефадроксил (Дурацеф)		Цефтазидим (фортум)	
		<b>Оральні</b>	
		цефиксим	
		цефподоксим	

II покоління стійкіше до  $\beta$ -лактамаз, ефективно до стафілококів, стрептококів. I і II покоління не діють на синьогнійну паличку.

III покоління має високу грам(-) активність, IV покоління діє на грам(+) і грам(-) мікроби.

При лікуванні госпітальних інфекцій (при сепсисі та пневмонії) цефалоспорино I покоління доцільно застосовувати лише у комбінації з іншими антибактеріальними препаратами, активними щодо грам(-) мікроорганізмів (аміноглікозиди, фторхінолони). Препарати цієї групи не активні щодо *H. Influenzae*, тому їх призначення недоцільне при інфекціях, що викликаються цим збудником (зокрема бронхіт, позагоспітальна пневмонія).

Цефалоспорино II покоління мають підвищену активність щодо грам(-) бактерій і ширший спектр дії у порівнянні з засобами I покоління. Препарати стійкі до бета-лактамаз, що продукуються *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis*, *E. Coli*, *P. mirabilis*. По дії на грам(+) коки вони подібні до цефалоспоринів I покоління. Деякі препарати (цефокситин, цефметазол і цефотетан) активні щодо анаеробних бактерій, у тому числі *B. Fragilis*. Препарати даної групи мають подібні періоди напіввиведення (50–80 хв), за винятком цефотетану, в якого цей показник становить близько 4 год; виводяться нирками, не метаболізуються в організмі (крім цефокситину).

Цефалоспорино II покоління широко застосовуються в клінічній практиці для лікування інфекцій різної локалізації (позагоспітальних —

монотерапією, госпітальних — як правило, у комбінації з аміноглікозидами).

Цефуроксим аксетил і цефаклор є препаратами вибору при лікуванні інфекцій дихальних шляхів в амбулаторній практиці: загострення хронічного бронхіту, пневмонії (крім мікоплазмової та хламідійної). Цефуроксим аксетил активніший щодо *H. Influenzae*, ніж цефаклор, у вищих концентраціях накопичується в бронхах і харкотинні, має триваліший період напіввиведення, у зв'язку з чим на сьогодні вважається оптимальним препаратом серед пероральних цефалоспоринів II покоління.

Цефалоспорини II покоління (цефуроксим і цефамандол) застосовуються в лікуванні тяжких інфекцій, викликаних *H. Influenzae*, в тому числі у новонароджених і дітей перших місяців життя (пневмонія, гострий гематогенний остеомієліт, артрит), а також у комбінації з аміноглікозидами або фторхінолонами для емпіричної терапії госпітальних інфекцій різної локалізації і сепсису.

Цефалоспорини III покоління мають вищу активність *in vitro* щодо грам(-) бактерій (родина *Enterobacteriaceae*, *H. Influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. Gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), ніж цефалоспорини II покоління. Крім того, деякі препарати цієї групи активні щодо синьогнійної палички; за силою дії на *P. Aeruginosa* вони розміщуються у такій послідовності: цефтазидим > цефоперазон > цефтриаксон > цефотаксим > цефтизоксим. На відміну від ранніх цефалоспоринів, препарати III покоління проникають через гематоцефалічний бар'єр і як альтернативні засоби можуть використовуватися для лікування інфекцій центральної нервової системи, викликаних грам(-) бактеріями. Цефалоспорини III покоління використовуються для лікування різноманітних тяжких інфекцій, головним чином госпітальних, викликаних грамнегативними мікроорганізмами, в тому числі — полірезистентними (пневмонія). Виявлена ефективність деяких препаратів цієї групи (цефтазидим, цефтриаксон) у лікуванні хворих на імунодефіцит, агранулоцитоз, зокрема при монотерапії.



Цефалоспорини IV покоління характеризуються високою ефективністю щодо грам(-) бактерій, у тому числі *P. Aeruginosa*, і подібною до цефалоспоринів I, II покоління активністю щодо метицилінчутливих стафілококів. Препарати цієї групи з'явились у клінічній практиці нещодавно, їх місце в лікуванні бактеріальних інфекцій потребує уточнення. Основна галузь застосування — тяжкі госпітальні інфекції, викликані полірезистентними штамми бактерій. У контрольованих клінічних дослідженнях показана ефективність цефпірому і цефіпіму при емпіричній монотерапії тяжких госпітальних інфекцій: пневмонії, сепсису, ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, перитоніту, а також інфекцій у хворих в реанімації, при агранулоцитозі.

**Протипоказання:** як у пеніцилінів.

**Побічна дія** – див. розділ 4.9.

**Карбапенеми (тієнаміцини)** є бета-лактамами антибіотиками. З найширшим спектром дії зараз є представник цієї групи тієнам, який застосовують внутрішньом'язово і внутрішньовенно 4 рази на добу в середньодобовій дозі 1-2 г. Побічні ефекти тієнаму див. у розділі 4.9.

**Макроліди** - бактеріостатичні антибіотики. Механізм антимікробної дії більшості макролідів заснований на інгібіції синтезу білка мікробною клітиною, що призводить до пригнічення розмноження, зниження вірулентності і, на сам кінець, загибелі бактерій. Дослідження останніх років показали, що макролідні антибіотики пригнічують адгезію та інвазивну спроможність мікроорганізмів, підвищують чутливість бактерій до фагоцитозу, в тому числі тих бактерій, на які макроліди не мають прямої антимікробної дії (наприклад, синьогнійна паличка). Це призводить до зниження агресивності мікробів щодо макроорганізму і може сприяти звільненню організму від інфекції. Але подібний ефект можливий лише під час тривалого впливу препаратів. Виявляють антагонізм з пеніцилінами, цефалоспоринами, лінкозамінадами. Синергічна дія – з тетрациклінами, стрептоміцином, сульфаніламидами.

Макроліди поділяються на природні (першої генерації) — еритроміцин - та напівсинтетичні (другої генерації) — кларитроміцин, спіроміцин, диритроміцин, азитроміцин, рокситроміцин, мідекаміцин тощо. Спектр дії макролідів подібний до дії бензилпеніциліну, тому вони використовуються за наявності алергії до останнього.

Поряд із відомими макролідами (еритроміцин, олеандоміцин) усе більшої ролі набувають макроліди нової генерації, що в останні роки складають ефективну альтернативу пеніцилінам та цефалоспорином. Сучасні макроліди активні не лише проти збудників типової пневмонії (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), але і щодо збудників атипової пневмонії (*Mycoplasma*, *Chlamidia*, *Legionella*). Особливістю фармакокінетики цієї групи антибіотиків є здатність накопичуватись у тканинах (зокрема, паренхімі легень, слизовій бронхів тощо), трахеобронхіальному секреті. При цьому створюються високі концентрації препаратів в альвеолярних макрофагах та нейтрофілах. Безпечність макролідів нової генерації робить можливим їх застосування при алергії до бета-лактамів, а також у хворих, які приймають серцеві глікозиди та теофілін, оскільки, на відміну від еритроміцину, вони не змінюють концентрацію останніх у крові. Майже всі нові макроліди характеризуються низьким рівнем накопичення у кров'яному руслі. Винятком є лише рокситроміцин, що робить його препаратом вибору при лікуванні захворювань легень, які супроводжуються бактеріємією.

Ступінь проникнення антибіотиків у клітину вважається основною властивістю при лікуванні інфекцій із внутрішньоклітинною локалізацією збудника. Серед відомих на сьогоднішній день антибіотиків тільки макроліди та фторхінолони створюють у клітинах терапевтично високі концентрації.

**Побічні реакції** при застосуванні макролідів спостерігаються рідко і, як правило не бувають серйозними (див. розділ 4.9).

**Фторхінолони** – це високоактивні синтетичні хіміотерапевтичні засоби широкого спектру дії. Нефторовані препарати класу хінолонів

(нітроксолін, налідіксова кислота, оксолінієва кислота тощо) застосовуються в клініці з початку 60-х років, проте вони мають обмежений спектр дії (переважно щодо Enterobacteriaceae), низьку біодоступність та призначаються для лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та кишечника. Принципово нові сполуки вдалося отримати шляхом введення атома фтору у шосте положення молекули хіноліна. Наявність атома фтору (одного або декількох) визначає особливості антибактеріальної активності та фармакокінетичні властивості препаратів. Хінолони поділяють на 4 генерації: нефторовані (I покоління) та фторхінолони (II–IV покоління).

### **Класифікація фторхінолонів:**

*I покоління:* норфлуксацин, офлуксацин (таривід), пefлуксацин (абактал), ципрофлуксацин (цифран)

*II покоління:* ломефлуксацин, спаркфлуксацин.

*III покоління:* левофлуксацин (локсоф, левофлукс), моксифлуксацин (авелокс), гатіфлуксацин.

Дана група препаратів володіє унікальним серед антимікробних препаратів механізмом дії — інгібування фермента бактеріальної клітини ДНК-гідрازی та високий ступінь бактерицидної активності, має широкий спектр антимікробної дії, який включає грам(–) та грам(+) аеробні бактерії (окремі препарати активні також щодо анаеробів), мікобактерії, хламідії, мікоплазми. Дуже важливим є факт невисокої частоти розвитку резистентності до фторхінолонів. Характерними для їх дії є позитивні особливості фармакокінетики (висока біодоступність, високе тканинне проникнення, пролонгована дія у більшості представників класу), відносно низька токсичність, добра переносимість та висока ефективність. Цитокінетичні властивості фторхінолонів та здатність проникати всередину клітини обумовлюють їх ефективність при хламідійній, мікоплазмовій інфекції, мікобактеріозах тощо.

У багатьох клінічних контрольованих дослідженнях була показана висока ефективність цієї групи антибіотиків при інфекціях як госпітального, так і позалікарняного походження. Проте препарати II покоління доцільно застосовувати переважно при госпітальних інфекціях. Їх призначення при позагоспітальних інфекційних ураженнях дихальних шляхів обмежене внаслідок невисокої активності щодо головного збудника — *S. pneumoniae*.

На сьогодні найбільш дослідженими препаратами є ципрофлоксацин та офлоксацин, що застосовуються у клінічній практиці з 80-х років. Ципрофлоксацин діє на переважну більшість грам(-) та окремі грам(+) мікроорганізми. Серед грам(+) флори найбільш чутливі до нього стафілококи (крім метицилінрезистентних *S. aureus*). Він має досить високу активність щодо *P. aeruginosa*, подібну до найактивніших щодо цього мікроорганізму препаратів — цефтазидіму та меропенему. Наявність у ципрофлоксациду, а також офлоксацину та пефлоксацину двох лікарських форм дозволяє проводити “ступінчасту” терапію. При цьому слід пам'ятати, що у зв'язку з високою біодоступністю офлоксацину та пефлоксацину, дози цих препаратів при внутрішньовенному та пероральному застосуванні однакові. У ципрофлоксацину біодоступність нижча, тому при переході з парентерального введення на внутрішній прийом з метою підтримання терапевтичних концентрацій дозу слід збільшити приблизно вдвічі.

Препарати III та IV поколінь фторхінолонів характеризуються вищою активністю щодо грам(+) мікроорганізмів і, перш за все, *S. pneumoniae* (грепафлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин), тому вони можуть призначатися при позалікарняних інфекціях дихальних шляхів. Висока активність цих препаратів щодо основних збудників урогенітальних інфекцій (гонорея, хламідіоз, мікоплазмоз) дозволяє з високою ефективністю застосовувати їх при захворюваннях, що передаються статевим шляхом. Окремі фторхінолони III та IV поколінь (тровафлоксацин, моксифлоксацин та клінафлоксацин), маючи широкий спектр дії, впливають також на анаеробну флору та метицилінрезистентні стафілококи. Однак слід пам'ятати, і це

зазначено в сучасних Американських та Європейських рекомендаціях з лікування позагоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів, що фторхінолони, навіть з антипневмококовою активністю, мають призначатися лише пацієнтам групи ризику, а не для емпіричної терапії у всіх хворих на бронхіт або пневмонію. У протилежному випадку можливий розвиток стійкості до антибіотиків реанімаційного резерву.

При призначенні фторхінолонів необхідно враховувати можливість їх фармакокінетичної взаємодії з іншими лікарськими засобами. Перш за все, цей ризик існує при пероральному прийомі препаратів. Такі засоби, як антациди, сукральфат, солі вісмуту, кальцію, препарати заліза зменшують доступність фторхінолонів, що може призвести до зниження ефективності останніх. Деякі фторхінолони викликають підвищення концентрації теофіліну в крові, що характерно для ципрофлоксацину. Водночас офлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин не змінюють фармакокінетику теофіліну. Виявлені у процесі терапії фторхінолонами небажані реакції у вигляді підвищення активності печінкових ферментів, шлунково-кишкових розладів, нейротоксичності, фототоксичності з'являються не часто, є зворотними та, як правило, зникають після відміни препаратів.

Фторхінолони слід призначати тільки за відсутності ефекту від парентеральної терапії антибіотиками широкого спектру дії. Можуть підвищувати фоточутливість тканин.

**Побічні дії** - див. розділ 4.9.

**Протипокази:** вік до 12 років, період вагітності та лактації.

### **Підходи до раціонального вибору антибактеріальних лікарських препаратів при лікуванні захворювань органів дихання**

Антимікробна терапія при лікуванні пневмонії частіше всього призначається емпірично, особливо у перші дні лікування, бо результат дослідження харкотиння приходить на 2-3 добу з лабораторії, а збудника у 50% випадків виявити взагалі не вдається. При

амбулаторному лікуванні й нетяжкому перебігу хвороби антибактеріальні засоби призначаються для прийому всередину, при тяжких пневмоніях – внутрішньовенно. При покращенні стану можна перейти з внутрішньовенного до внутрішньом'язового введення препаратів, а потім до парентерального. В цілому тривалість лікування антибактеріальними засобами складає 7-10 днів, при лікуванні мікоплазмової пневмонії – 2-3 тижні. Триваліше лікуються люди з плевритами й абсцесами легенів.

Лікування починають з амоксициліну чи цефтриаксону у легких випадках, цефипиму з левофлораксацином у тяжчих і переходять на кларитроміцин чи левофлораксацин у першому випадку і на ванкоміцин з азитроміцином у другому.

Препаратами вибору при гнійних процесах у легенях є амоксицилін /клавуланат (амоксиклав), бета-лактамі антибіотики в поєднанні з метронідазолом чи кліндаміцином.

При гострих вірусних захворюваннях дихальних шляхів (неускладнених) антибіотики не слід використовувати, бо противірусної дії вони не мають, а профілактики розвитку бактеріальних ускладнень вони не здійснюють.

Слід використовувати таке правило - для емпіричної терапії нетяжких захворювань використовувати препарати з вузьким спектром дії, а при тяжкому перебігу – препарати широкого спектру дії або комбіновану терапію.

#### **4.4. Клінічна фармакологія бронходилататорів**

Бронходилататори (бронхолітики) – це засоби, що розширюють бронхи, усувають їх спазм.

## Класифікація

1.  **$\beta$ -Адреноміметики** – це засоби, що безпосередньо стимулюють  $\beta$ -адренорецептори (селективні – стимулюють  $\beta_2$  рецептори) і тим самим проявляють спазмолітичну дію на гладенькі м'язи бронхів. До  $\beta$ -адреноміметиків належать *ізадрин*, *орципреналін* (*алупент*, *астмопент*). *Сальбутамол*, *фенотерол* (*беротек*), *беродуал* – селективні  $\beta_2$ -адреноміметики.

2. **М-холіноблокатори** – це засоби, що блокують М-холіноорецептори і перешкоджають взаємодії з ними ацетилхоліну. Під їх дію зменшуються або усуваються ефекти стимуляції парасимпатичних нервів, і відповідно, знижується тонус м'язів бронхів і секреція бронхіальних залоз. Сюди відносяться *атропіну сульфат*, *платифіліну гідротартрат*, *іпратропію бромід* (*атровент*), *спірива*.

3. **Бронхолітики міотропної дії (похідні ксантинів)**– *еуфілін*, *теофілін* (*неофілін*, *теотард*). Механізм дії – інгібують фосфодіестеразу і накопичують в тканинах цАМФ, який гальмує з'єднання актину з міозином. Внаслідок цього розслаблюються непосмуговані м'язи бронхів, коронарних судин, знижується тиск у легеневій артерії.

**$\beta$ -Адреноміметики селективні** - це препарати, які безпосередньо стимулюють  $\beta$ -адренорецептори. Складають найбільшу кількість препаратів, які використовують в якості бронходилататорів. У результаті проходить активація аденілатциклази, в клітинах накопичується цАМФ, що призводить до розслаблення бронхів і зняття бронхоспазму (бронходилатуюча дія). Крім того,  $\beta$ -адреноміметики гальмують вихід з тучних клітин гістаміну і «повільної субстанції анафілаксії», які сприяють розвитку бронхоспазму і явищ запалення.

Використовуються як неселективні  $\alpha+\beta$ -адреноміметики: *адреналін* (для зняття приступу задухи) і *ефедрин*, впливаючі на  $\beta_1+\beta_2$ -адренорецептори *ізадрин* і *орципреналін*, але ведуче місце серед препаратів цієї групи займають селективні  $\beta_2$ -адреностимулятори - *гексопреналін*, *сальбутамол*, *савентол*, *сальметерол*, *тербуталін*, *фенотерол*, *формотерол*. На відміну від *ефедрину* й *ізадрину*, *селективні  $\beta_2$ -адреноміметики* при правильному їх використанні в дозах, які усувають бронхоспазм, менше змінюють частоту пульсу, АТ

й інші функції, пов'язані зі збудженням  $\beta_1$ - і  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Селективність бронходилатуючої дії додатково підвищується при застосуванні цих засобів в формі дозованих інгаляцій їх аерозолів з балонів або порошку з спеціальних розпилювачів (спінхалер, турбохалер), що обмежує загальну резорбцію адреноміметика, але при неправильному проведенні інгаляцій всмоктування його з порожнини рота може значно ослабити цю перевагу. З підвищенням дози селективність дії всіх препаратів зменшується.

**Протипокази:** гіперчутливість, гіпертиреоз, аритмії, ідіопатичний гіпертрофічний субаортальний стеноз, глаукома, гострий інфаркт міокарда, стенокардія, вік до 2 років, тахікардія, екстрасистоля, аортальний стеноз, нестабільний цукровий діабет, перший триместр вагунності. При вагунності і лактації препарати цієї групи застосовують у випадках, коли очікувана вигода для матері перевищує можливий ризик для плоду. З обережністю препарати цієї групи використовують при цукровому діабеті, артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця, хронічній серцевій недостатності.

**Побічні ефекти** – див. розділ 4.9.

**Взаємодія** – див. розділ 4.7. при одночасному застосуванні  $\beta$ -адреноблокаторів з  $\beta$ -адреноміметиками ефективність останніх знижується.

**Сальметерол (сальметер, серевент)** — селективний агоніст  $\beta_2$ -адренорецепторів бронхів, який знижує також виділення лаброцитами гістаміну, лейкотрієнів, простагландину  $D_2$ , що сприяють бронхоконстрикції у хворих на бронхіальну астму. Випускається в формі дозованого аерозолу (1 доза — 25 або 50 мкг). Бронходилатуючий ефект проявляється через 5—10 хв після інгаляції і продовжується до 12 год. Застосування: по 1—2 інгаляції 2 рази в добу.

**M-холіноблокатори** мають обмежене застосування в якості бронходилататорів через несприятливий вплив на мукоциліарний кліренс й інші прояви генералізованої блокади M-холінорецепторів (тахікардія, мідріаз, сухість у роті тощо), включаючи центральні



холінолітичні ефекти. Основними показаннями до їх застосування були бронхоспазм, викликаний використанням  $\beta$ -адреноблокаторів або отруєнням речовинами холіноміметичної дії, або виражений індивідуальний бронходилатуючий ефект атропіну у пацієнта при проведенні фармакологічних тестів. При цьому перевага надавалась використанню метацину, який не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, або інгаляційному способу введення атропіну (дрібнодисперсного аерозолю), якщо були відсутні основні протипокази.

Ширше використання отримали нові М-холінолітики, що не проникають в ЦНС і практично не мають резорбтивної дії при інгаляційному вживанні через погане всмоктування. До них відносять іпраторіум бромід (ізопропіловий дериват атропіну).

**Іпратропіум бромід (атровент)** — дозований аерозоль (1 доза — 0,02 мг) і дозований порошок (0,2 мг в капсулі) для інгаляцій. Бронходилатуючий ефект після інгаляції розвивається повільно (протягом 30 хв), досягає максимуму через 2 год і продовжується близько 6 год. Препарат ефективний як при бронхоспазмі (особливо рефлекторному) у хворих на бронхіт, так і при простому приступі бронхіальної астми. Побічні ефекти практично відсутні; можливі скарги на деяку сухість і гіркий смак в роті. Має переваги використання препарату у хворих похилого віку. При попаданні аерозолю в очі можливі порушення акомодациї і підвищення внутрішньоочного тиску. Застосовують інгаляції по 1—2 дози до 3 раз в добу.

**Спірива (тіотропію бромід)** - іноваційний М-холіноблокатор пролонгованої дії. Володіє однаковою спорідненістю до різних підтипів мускаринових рецепторів від М1 до М5. Унаслідок інгібування М<sub>3</sub>-рецепторів у дихальних шляхах проходить розслаблення гладкої мускулатури. Бронходилатуючий ефект залежить від дози і зберігається не менше 24 год. Значна тривалість дії пов'язана, ймовірно, з дуже повільним вивільненням зі зв'язку з М<sub>3</sub>-рецепторами, у порівнянні з іпратропієм. При інгаляційному введенні тіотропій виявляє місцеву вибірккову дію, при цьому в терапевтичних дозах не викликає системних

антихолінергічних побічних ефектів. Бронходилатація після інгаляції тіотропію є наслідком місцевого, а не системного ефекту.

У клінічних дослідженнях було показано, що спірива значно покращує функцію легень (об'єм форсованого видоху в 1-у сек /ОФВ<sub>1</sub>/ і форсовану життєву ємність легень /ФЖЄЛ/) через 30 хв після одноразової дози протягом 24 год. Фармакодинамічна рівновага досягалася протягом 1-го тижня, а виражений бронходилатуючий ефект спостерігався на 3-й день. Спірива значно знижує частоту загострень ХОЗЛ і збільшує період до моменту першого загострення у порівнянні з плацебо. Значно покращує якість життя, знижує кількість випадків госпіталізації.

**Бронхолітики міотропної дії - похідні ксантину** є неконкурентними лігандами аденозинових рецепторів A<sub>1</sub> і A<sub>2</sub>. Вони підвищують активність A<sub>2</sub>-рецепторів (знижену при бронхіальній астмі) і блокують опосередковувану бронхоконстрикцію A<sub>1</sub>-рецептори. Цей ефект доповнюється інгібіцією фосфодіестерази, що веде до накопичення в клітинах цАМФ (як і при використанні β-адреноміметиків) і бронходилатації. Крім того, похідні ксантину збуджують ЦНС, дихальний центр, покращують порушену скоротливість діафрагмального м'язу, посилюють вихід із наднирникових залоз адреналіну, підвищують рівень β-адренергічних процесів в організмі, гальмують виділення лаброцитами медіаторів алергії. Покращують капілярне кровопостачання головного мозку, збільшують роботу серця (одночасно розширюючи коронарні артерії) і його потребу в кисні, посилюють діурез.

Як бронходилататори використовують, головним чином, теофілін і його похідні. Розрізняють короткодійні препарати цієї групи (еуфілін, дипрофілін, теофілін в порошку) і препарати теофіліну пролонгованої дії.

Всі вони метаболізуються в печінці і виводяться (частково в незміненому вигляді) нирками; проникають через плаценту і в грудне

молоко. У випадку передозування можуть викликати тошноту, блювання, збудження, судом, шлуночкову екстрасистолію.

**Протипокази:** епілепсія, екстрасистолія, гострий інфаркт міокарда, субаортальний стеноз, гіпертиреоз, вагітність, період грудного вигодовування дитини. З обережністю їх застосовують у дітей, у хворих на виразкову хворобу, при порушенні функції печінки і нирок, а також на тлі застосування серцевих глікозидів (сумація аритмогенної дії).

Основним представником цієї групи є еуфілін, котрий складається з 80% теофіліну і 20% етилендіаміну. 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 диметилування і сповільнюється при гіпоксії, гарячці, серцевій і нирковій недостатності, 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 — із 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 приймань. Починати слід з мінімальної дози, збільшуючи її кожні 3 — 4 дні на 25 % до отримання стійкого лікувального результату. Оптимально підбрану профілактичну дозу можна вводити тривалий час, коригуючи її з урахуванням клінічної ефективності і появою небажаних наслідків.

**Побічна дія** - див. розділ 4.9.

**Протипоказання:** порушення ритму серця, різка артеріальна гіпотензія, серцево-судинна недостатність, інфаркт міокарда.

**Теофілін** — алкалоїд, який міститься в каві, листках чаю і отриманий синтетичним шляхом. Теофілін на відміну від еуфіліну погано розчиняється у воді. Добре абсорбується в кишках. Випускається у вигляді порошку і в свічках (по 0,2 г). Помірно подразнює слизові оболонки. При прийомі всередину швидко всмоктується, бронходилатуючий ефект проявляється через 30 хв., досягає максимуму через 90—120 хв. і триває 3—4 год. Для профілактики бронхоспазму використовується в разовій дозі 2,5—3 мг/кг маси тіла до 4 раз в добу. У формі ректальних свічок теофілін всмоктується швидше, бронходилатація настає раніше, але зростає небезпека передозування. Тривалість застосування теофіліну залежить від терапевтичного ефекту й особливостей перебігу захворювання.

**Побічні ефекти:** див. розділ 4.9.

**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).

## **4.5. Клінічна фармакологія відхаркувальних і протикашлевих засобів**

**Відхаркувальні (муколітичні) засоби** – це препарати, які викликають посилення секреції і розрідження бронхіального слизу (мокротиння), що полегшує його виділення при кашлі. Відхаркуючій дії сприяє також підвищення ними рухової активності миготливого епітелію і перистальтичних скорочень бронхіол. Збільшена кількість мокроти обволікує запалені слизові оболонки і захищає їх від зовнішніх подразників і призводить до зменшення запального процесу.

Класифікація:

**1. Секретомоторні засоби:** препарати посилюють фізіологічну активність миготливого епітелію і перистальтичний рух бронхіол, сприяючи просуванню мокроти з нижніх відділів у верхні відділи дихальних шляхів і її виведенню. Цей ефект зазвичай поєднується з посиленням секреції бронхіальних залоз і деяким зменшенням в'язкості мокроти.

**Засоби рефлекторної дії** з *трави термопсису, коріння алтеї лікарської, коріння китятка (рос. — истод), кореневища й коріння синюхи, трави фіалки триколірної* – при прийомі всередину викликають помірну подразнюючу дію на рецептори слизової оболонки шлунка і рефлекторно впливають на бронхи і бронхіальні залози, звідки імпульси 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. Унаслідок харкотиння розріджується і прискорюється його виділення. Рідкий секрет, обволікаючи слизову оболонку, захищає її від подразнення, що сприяє згасанню запального процесу і кашлю. Ефект деяких препаратів пов'язаний також зі стимулюючим впливом на блювотний та дихальний центри. Сюди відносяться також препарати з переважаною блювотною активністю, які в малих дозах викликають відхаркувальний ефект.

**Побічна дія:** див.розділ 4.9.

**Засоби резорбційної дії** – проявляють ефект в основному при їх виділенні (після прийому всередину) слизовою оболонкою дихальних

шляхів, стимулюють бронхіальні залози і викликають безпосереднє розрідження (гідратацію) мокроти; в деякій мірі вони стимулюють також моторну функцію миготливого епітелію і бронхіол. До відхаркувальних засобів рефлекторної дії відносять препарати: *терпінгідрат, ефірні олії деяких рослин (плодів анісу, трави чебрецю, материнки звичайної, багна, коріння дев'ясилу, 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.

Побічна дія: див. розділ 4.9.

**Протипоказання:** гострі запальні процеси органів дихання, туберкульоз легень.

Ефірні олії і луи діють найефективніше у вигляді інгаляцій з водяною парою (наприклад, 2 % розчин натрію гідрогенкарбонату з анісовою олією).

**Муколітичні препарати** - збільшують об'єм мокротиння, впливають на його фізичні та хімічні властивості, розріджують слиз і сприяють посиленню дренажної функції бронхів, проявляють протизапальну дію. При хронічному бронхіті, бронхоектазах, абсцесах легень, що зумовлені запаленням мікробного характеру, муколітики комбінують з протимікробними засобами, а для кращого проникнення в патологічні вогнища - з бронхорозширювальними препаратами. Використовують препарати протеолітичних ферментів (трипсин кристалічний, хімотрипсин) і нуклеаз (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза), які розривають пептидні зв'язки білкових молекул. Через те вони мають неоднакову ефективність при різному

складі харкотиння. Більше застосування мають синтетичні муколітики (ацетилцистеїн, карбоцистеїн, месна): завдяки сульфгідрильним групам вони розривають дисульфідні зв'язки кислих глікозаміногліканів (мукополісахаридів) харкотиння, що викликає деполяризацію мукопротеїдів і зменшення в'язкості слизу.

Стимулятори синтезу сурфактанту (бромгексин, амброксол — лазолван) нормалізують порушене співвідношення серозного та слизового компонентів бронхіального секрету. Препарати активують секрецію слизових залоз і миготливого епітелію бронхів, сприяють видаленню слизового секрету, стимулюють синтез і секрецію суртафактанту. Амброксол і бромгексин призначають у випадках густого, в'язкого, гнійного харкотиння.

Замінники сурфактанту (альвеофакт, екзосурф) призначають немовлятам при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

**Протикашлеві засоби** – це лікарські препарати, які усувають кашель за рахунок пригнічення кашлевого центру в продовгуватому мозку чи рецепторів дихальних шляхів. Показаннями до застосування протикашльових лікарських засобів є ті клінічні стани, при яких відзначається сухий, частий кашель, що приводить до блювання, порушення сну й апетиту («болісний», «виснажливий» кашель). Тому при грипі, гострому ларингіті, трахеїті, бронхіті та інших захворюваннях органів дихання, що супроводжуються «виснажливим» непродуктивним кашлем, застосування протикашльовими препаратами може бути визнано доцільним. Частий болючий кашель при сухому плевриті також є показанням для призначення даних лікарських засобів. Їх поділяють на засоби:

**1. Центральної дії** - 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.

– *наркотичні* (кодеїну фосфат, етилморфіну гідрохлорид, декстрометорфан, бронхотуссин, туссин плюс). 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 обмеженням.

– *ненаркотичні засоби* (глауцин, бронхолітин, синекод, тусупрекс, стоптусин). *Глауцину гідрохлорид* є алкалоїдом мачку жовтого родини макових. На відміну від опіатів, діє на кашльовий центр вибірково, не пригнічуючи дихання і не затримуючи виділення харкотиння. Не викликає обстипації й лікарської залежності, дітям не протипоказаний. Препарат має адреноблокуючі властивості, тому в разі зниженого артеріального тиску не рекомендується. *Окселадин (накселадин, 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.

**2.Периферичної дії** (лібексин, фалімінт). *Лібексин* — це синтетичний препарат переважно периферичної дії з місцево-анестезуючими і спазмолітичними властивостями. За протикашльовим ефектом не поступається кодеїну гідрохлориду, проте не пригнічує дихання і не викликає залежності.



#### **4.6.Клінічна фармакологія глюкокортикостероїдів і стабілізаторів мембран опасистих клітин**

**Глюкокортикоїди (ГКС)** – гормони кіркової речовини наднирникових золос, що впливають на всі види обміну речовин.

Глюкокортикоїдна терапія в пульмонології використовується в 2 варіантах: як системна терапія (парентеральна й ентеральна) і у вигляді інгаляційних середників (місцева терапія).

Системна терапія ГКС проводиться лише за строгими показаннями при дуже важкому перебігу бронхіальної астми, при відсутності ефекту від інших методів лікування; кортикозалежній бронхіальній астмі (коли хворий тривалий час отримує ГКС і в даний момент відмінити їх неможливо); при астматичному статусі й комі при БА (ГКС застосовують парентерально).

В основі механізму дії системних ГКС лежить стабілізація мембрани тучних клітин, попередження їх дегрануляції і виходу медіаторів алергії та запалення, блок утворення IgE, стабілізація лізосомальних мембран і зменшення виходу лізосомальних ферментів, які пошкоджують бронхопульмональну систему, пригнічення судиннопоширюючої дії гістаміну, збільшення кількості й чутливості  $\beta$ -адренорецепторів бронхів до бронходилатуючої дії адреноміметиків, зменшення набряку слизової оболонки, підвищення активності ендогенних катехоламінів.

Розрізняють 2 види пероральних/ін'єкційних ГКС: природні – гідрокортизон, кортизон - та синтетичні – преднізолон, дексаметазон, полькортолон, тріамцинолон, метилпреднізолон, солюмедрол й інші.

**Побічні дії системної ГКС терапії:** див.розділ 4.9.

**Інгаляційні ГКС (ІГКС)** рекомендують застосовувати, починаючи з 2-го ступеня перебігу бронхіальної астми (тяжкість перебігу астми від легкого персистуючого і вище), причому початкова доза ІГКС повинна бути високою і перевищувати 800 мкг / добу, при досягненні стабілізації стану дозу слід поступово знижувати до мінімальної ефективної, низької дози.

У хворих з помірно важким перебігом або загостренням БА добова доза ІГКС при необхідності може бути збільшена і перевищувати 2 мг на добу або ж лікування може бути доповнено довгостроково діючими  $\beta_2$ -агоністами - сальметеролом, формотерол або пролонгованими препаратами теофіліну.

Тривале лікування ІГКС покращує або нормалізує функцію легенів, зменшує денні коливання пікової швидкості видиху і потребу в системних глюкокортикостероїдах, аж до повного їх скасування. Більш того, при тривалому застосуванні ІГКС запобігається антиген-індукований бронхоспазм і розвиток незворотної обструкції дихальних шляхів, а також знижується частота загострень, госпіталізацій і смертність.

Протизапальний ефект пов'язаний з інгібуючою дією ІГКС на клітини запалення і їх медіатори, включаючи продукцію цитокінів (інтерлейкінів), прозапальних медіаторів та їх взаємодії з клітинами-мішенями. ІГКС впливають на всі фази запалення, незалежно від його природи, при цьому ключовою клітинною мішенню можуть бути епітеліальні клітини дихальних шляхів. ІГКС прямо або побічно регулюють транскрипцію генів клітин-мішеней. Вони збільшують синтез протизапальних білків (ліпокортину-1) або знижують синтез прозапальних цитокінів - інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8), фактору некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (ГМ / КСФ).

ІГКС суттєво змінюють клітинний імунітет, зменшуючи число Т-клітин, здатні придушити реакції гіперчутливості уповільненого типу без зміни вироблення антитіл В-клітинами. ІГКС збільшують апоптоз і знижують кількість еозинофілів шляхом інгібування ІЛ-5. При тривалій терапії хворих на бронхіальну астму ІГКС значно знижується кількість тучних клітин на слизових дихальних шляхів. ІГКС знижують транскрипцію генів запальних білків, включаючи індуковані циклооксигеназу-2 і простагландин  $A_2$ , а також ендотелін, призводять до стабілізації клітинних мембран, мембран лізосом і зменшення проникності судин.

ІГКС зменшують бронхіальну гіперактивність. ІГКС покращують функцію  $\beta_2$ -адренорецепторів ( $\beta_2$ -АР) як шляхом синтезу нових  $\beta_2$ -АР, так і підвищуючи їх чутливість. Тому ІГКС потенціюють ефекти  $\beta_2$ -агоністів: бронходилатацію, інгібіцію медіаторів тучних клітин і медіаторів холінергічної нервової системи, стимуляцію епітеліальних клітин зі збільшенням мукоциліарного кліренсу.

ІГКС відрізняються від системних ГКС в основному фармакокінетичними властивостями: ліпофільністю, швидкістю інактивації, коротким періодом напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) з плазми крові. Інгаляційне застосування створює високі концентрації препаратів у дихальних шляхах, що забезпечує максимально виражений місцевий (бажаний) протизапальний ефект і мінімальні прояви системних (небажаних) ефектів.

Протизапальна (місцева) активність ІГКС визначається наступними властивостями: ліпофільністю, здатністю препарату затримуватися в тканинах; неспецифічною (нерецепторною) тканинною спорідненістю і спорідненістю до ГКС, рівнем первинної інактивації в печінці і тривалістю зв'язку з клітинами-мішенями.

ІГКС швидко всмоктуються з клітинних мембран шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів. Лише 10-20% інгальованої дози відкладається в ротоглотковій ділянці, проковтується і після абсорбції потрапляє в печінковий кровотік, де велика частина ( $\approx 80\%$ ) інактивується, тобто ІГКС піддаються ефекту первинного проходження через печінку. У системний кровотік вони надходять у вигляді неактивних метаболітів.

З іншого боку, приблизно 20% від номінально прийнятої дози, що надходить у дихальні шляхи, швидко всмоктуються і поступає в легеневий, тобто в системний кровотік і створює інгаляційну, легеневу біодоступність, яка може надавати позалегеневі, системні небажані ефекти, особливо при призначенні високих доз ІГКС. При цьому велике значення має тип інгалятора.

Більше того, при порівняльному дослідженні біодоступності дозованих аерозолів БДП, що містять фреон (Ф-БДП) або без нього (БФ-БДП), виявлено перевагу місцевої легеневої абсорбції над системною оральною при використанні препарату без фреону: співвідношення "легенева/оральна фракції" біодоступності становило 0,92 (БФ-БДП) проти 0,27 (Ф-БДП). Ці результати свідчать про те, що для еквівалентної відповіді повинні бути нижчі дози БФ-БДП, ніж Ф-БДП.

Ліпофільність є ключовим компонентом для прояву селективності і часу затримки препарату в тканинах, оскільки вона сприяє накопиченню ГКС в дихальних шляхах, уповільнює їх вивільнення з тканин, що збільшує спорідненість і подовжує зв'язок з ГКС. Високоліпофільні ГКС (будесонід) швидше і краще захоплюються і затримуються в тканинах дихальних шляхів у порівнянні з неінгаляційним ГКС - гідрокортизоном і дексаметазоном, призначеним інгаляційно, що можливо пояснює незадовільну антиастматичну активність і селективність останніх.

**Стабілізатори мембран опасистих клітин** - це протиалергічні засоби, які інгібують вивільнення медіаторів запалення із різних клітин, що знаходяться в просвіті бронхіального дерева і в слизовій оболонці бронхів. При локальному застосуванні на рівні бронхіального дерева володіють протизапальною дією, попереджують вивільнення гістаміну, лейкотрієну  $C_4$ , простагландину  $D_2$  й інших біологічно активних речовин із популяції опасистих клітин й інших клітин, які приймають участь у запальній реакції бронхів. Не володіють бронходилатуючою і антигістамінною активністю. Тривале безперервне застосування зменшує гіперреактивність бронхів, покращує дихальну функцію, зменшує інтенсивність і частоту виникнення приступів ядухи і вираженості кашлю. Дана група препаратів не призначена для зняття гострого бронхоспазму!!! Сюди відносяться кетотифен і похідні кромону – кромогліциєва кислота і недокроміл.

**Протипокази:** гіперчутливість, вагітність, лактація.

Стабілізатори мембран опасистих клітин слід застосовувати тривало, на початку терапії не можна зразу відмінити протиастматичні й профілактичні ЛС, які хворий приймав раніше. Пацієнта потрібно проінструктувати відносно регулярного прийому цих препаратів на відміну від ЛС, які використовуються епізодично для зняття приступу бронхіальної обструкції. Відмінити стабілізатори мембран тучних клітин потрібно поступово протягом 2-4 тижнів, причому в цей період можливий рецидив захворювання. Під час лікування кетотифеном у дітей старшого віку і дорослих необхідно уникати занять, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психо-моторних реакцій.

**Побічна дія:** див. розділ 4.9.

#### **4.7. Спільне застосування ЛП, які використовуються при захворюваннях органів дихання. Взаємодія з ЛП інших фармакологічних груп**

При лікуванні захворювань дихальної системи для запобігання алергічним явищам застосовують антигістамінні препарати. У разі спастичних реакцій бронхів використовують пуринові похідні (еуфілін), який збуджує дихальний центр, володіє, крім бронхорозширюючого, коронародилататорним і сечогінним ефектом.

За появи серцево-судинної недостатності у хворих з патологією органів дихання показано застосування сульфокамфокаїну, строфантину або корглюкону.

При поєднаній патології легень і серця, наприклад, ІХС і ХОЗЛ, застосовують висококардіоселективні бета-блокатори з відсутністю внутрішньосимпатичної активності в межах терапевтичних доз, які проявляють антиішемічний ефект з фармакологічною нейтральністю на прохідність бронхіального дерева. Метилксантини використовуються з великою обережністю із-за вузького терапевтичного коридору і високого ризику розвитку небажаних явищ,

у тому числі потенційно небезпечних (аритмії, синдром обкрадання, судоми і ін.).

З іншої сторони, деякі препарати, що призначаються пацієнтам з ХОЗЛ та ІХС, можуть підвищувати рівень метилксантинів у крові. До них відносяться: антагоністи кальцію, антиаритмічні препарати, антиподагричні засоби, антибіотики (офлоксацин, еритроміцин), які будуть проявляти судинноділяючий ефект.

При поєднаній патології бронхів і серця остерігаються навіть кардіоселективних бета-адреноблокаторів, оскільки при збільшенні дози, а також у випадках індивідуальної чутливості їх селективність знижується. Вважається краще також остерігатися М-холінолітичних засобів, оскільки зменшується мокротовидільна здатність бронхіального дерева, ацетилсаліцилової кислоти, аміодарону через можливе виникнення бронхоспазму.

**Взаємодія з ЛП інших фармакологічних груп.** Фенобарбітал й інші індуктори мікросомальних ферментів печінки впливають на метаболізм глюкокортикоїдів, метилксантинів, прискорюючи їх метаболізм. Аналогічну дію здійснюють з ГКС саліцилати й кумаринові антикоагулянти, аллопуринол, пропранолол. Дію інгаляційних ГКС посилюють метандростенолон, естрогени, стимулятори  $\beta_2$  – адренорецепторів, теофілін і ГКС, які приймаються всередину.

Еритроміцин ті інші макроліти, циметидин викликають збільшення ГКС у крові і знижують кліренс теофіліну. Застосування серцевих глікозидів в комбінації з теофіліном збільшує ризик розвитку дигіталісної інтоксикації.

Не рекомендується поєднувати іpratропію бромід з іншими антихолінергічними засобами.

Ефект стабілізаторів мембран опасистих клітин посилюється від поєднання з пероральними чи інгаляційними стимуляторами  $\beta_2$  – адренорецепторів, глюкокортикостероїдами, теофіліном, іpratропію бромідом.

При одночасному застосуванні  $\beta$ -адреноблокаторів з  $\beta$ -адреноміметиками ефективність останніх знижується.

Стабілізатор клітинних мембран кетотифен може посилювати ефекти седативних, снодійних, антигістамінних ЛС й етанолу. При комбінації з протидіабетичними ЛС підвищується ризик тромбоцитопенії. Кромоглікат натрію не сумісний з бромгексином і амброксолом (у вигляді інгаляцій).

#### **4.8. Комбіновані ЛП для лікування бронхообструктивного синдрому**

Для лікування бронхіальної астми і бронхообструктивних станів в останні 20 років використовують комбіновані препарати, що містять у своєму складі ГКС і  $\beta_2$ -адреностимулятори тривалої дії. Така комбінація дозволяє низькими дозами ЛЗ контролювати перебіг бронхіальної астми, покращувати функціональний стан бронхопульмональної системи, зменшити кількість нічних приступів задухи, знизити потребу в  $\beta_2$ -адреностимуляторах короткої дії.

Компоненти комбінованих препаратів доповнюють один одного, проявляючи протизапальний і бронходилатуючий ефект, оскільки виділяючись з одного інгалятора обидва препарати потрапляють в одне місце. ГКС попереджують, крім того, десенситацію  $\beta_2$ -адренорецепторів, яка виникає при тривалому застосуванні препаратів цієї групи.

Таке лікування є дешевшим і комплайєнтним для пацієнтів.

Наводимо деякі комбінації препаратів:

- симбикорт турбухалер – це комбінація будесоніду з формотеролом;
- серетид мультидиск і серофло – це поєднання флютикарону пропіонату і сальметеролу;
- дуолін – це комбінація сальбутамолу з іпратропію бромідом;
- сальбексон – це поєднання сальбутамолу з беклометазоном;
- беродуаль Н – це комбінація фенотеренолу з іпратропію бромідом);

– форакорт - це поєднання в інгаляторі формотеролу з будезонідом).

#### **4.9. Побічна дія ЛП, які застосовуються для лікування захворювань дихальної системи**

**Адреноміметики**, особливо неселективні, викликають ряд побічних ефектів з боку багатьох органів і систем:

- з боку серцево-судинної системи: тахікардія, зниження АТ, стенокардитичні болі в грудній клітці;
- з боку ЦНС: неспокій, порушення сну, пригнічення, тремор, судоми, головний біль;
- з боку органів травлення: тошнота, блювання;
- з боку дихальної системи: деструкція миготливого епітелію бронхів.

**Похідні ксантинів. Еуфілін** при застосуванні всередину може викликати диспепсичні явища, пов'язані з подразненням слизової оболонки шлунка й кишок; має збуджувальний вплив на центральну нервову систему (відчуття неспокою, тремтіння, судоми, галюцинації) і кардіотонічний вплив — тахікардія, аритмії, недостатність серця, артеріальна гіпертензія, венозний застій, набряк мозку. *Теофілін* здатний викликати нудоту, блювання, пронос, збудження, головний біль; у випадках передозування можливі епілептичні напади.

**Відхаркувальні рефлекторної дії** у великих дозах можуть спровокувати блювання (як блювотні засоби не використовуються, оскільки викликають тривалу нудоту і дуже подразнюють слизову оболонку шлунка), *резорбційної дії* - у випадках тривалого застосування препаратів йоду можуть розвинути явища йодизму (нежить, слиновиділення, вугроподібний висип на шкірі), що пов'язане з подразнювальним впливом йоду в місцях виділення. У таких випадках препарат слід відмінити.

**Протикашльові засоби** можуть викликати побічні ефекти у вигляді диспепсії, алергії, пониження АТ. Крім того, кодеїнівмісні препарати викликають закрепи, пригнічення дихального центру, залежність.



**Глюкокортикостероїди при тривалому системному застосуванні** викликають: ожиріння, переважно в ділянці грудей, живота, шийного відділу хребта, появу гіперемованого місяцеподібного обличчя; психози, емоційну лабільність; сухість шкіри, багрові стрії; акне, гірсутизм; атрофію м'язів; остеопороз (можливі переломи хребців); гіперсекрецію та підвищення кислотності шлункового соку, що веде за собою розвиток виразок ШКТ; гіперглікемію (стероїдний цукровий діабет); артеріальну гіпертензію; затримку натрію, набряки; розвиток катаракти, глаукоми, ураження зорового нерва; активацію туберкульозного процесу; пригнічення функції наднирників; вторинні грибкові та вірусні захворювання; дають синдром відміни – погіршення перебігу захворювання, зниження АТ, різку слабкість, тошноту, блювання, артралгії, мілгії, болі в животі, головний біль.

### **Шляхи подолання побічних ефектів ГКС:**

- старатися обходитися меншими дозами;
- комбінувати лікування з інгаляціями стабілізаторів мембран тучних клітин;
- призначати короткодійчі препарати (преднізолон, полькортолон, урбазон) і не застосовувати препарати тривалої дії (кеналог, дексазон);
- після зменшення симптомів повільно знижувати дозу (протягом 5-7 днів) до підтримуючої;
- для тривалого прийому щоденно застосовувати дозу менше 10 мг преднізолону;
- приймати препарат в першу половину дня, щоб концентрація препарату співпадала з найбільшим викидом ендогенного кортизолу;
- спочатку добову дозу ділити на 2-3 прийоми;
- використовувати переривчасту терапію (наприклад, якщо підтримуюча доза 7,5 мг/добу, рекомендувати 15 мг через день);
- для зниження добової пероральної дози частину її замінити інгаляційним ГКС;
- використовувати раціональну дієтотерапію і голкорексфлексотерапію;

– для профілактики остеопорозу використовувати препарати кальцитоніну (міакальцик, кальцитрин), препарати кальцію.

**Побічні ефекти антибіотиків** є спільними для всієї великої групи антибактеріальних засобів - алергічні реакції (шкірні висипання, кропивниця, набряк Квінке, дуже рідко — анафілактичний шок), дисбактеріоз, кандидамікоз, що відображено у відповідній главі 2. Крім того, *пеніциліни* здатні викликати диспепсичні прояви (тошнота, блювання, пронос), при використанні високих доз – нейротоксичні ефекти (марення, судоми).

**Цефалоспорини** мають такі побічні ефекти, як і пеніциліни, бо вони перехресні з групою пеніциліну; крім того, - біль при внутрішньом'язовому введенні, при внутрішньовенному введенні – можливий розвиток флебіту, нефротоксичність (особливо цефалоридину), гематологічні реакції (лейкопенія, еозинофілія).

При використанні *тієнаму* побічні ефекти рідко виникають, переважно при введенні у м'яз у вигляді судом; можливі також тремор, артеріальна гіпотензія, блювання, кандидомікоз, флебіти, підвищення активності печінкових ферментів у крові

При застосуванні *макролідів* описані нудота, важкість та біль в епігастральній ділянці, діарея. Порівняно з іншими групами антибіотиків ці препарати є малотоксичними.

Є одиничні повідомлення про алергічні реакції з підвищенням або без підвищення температури тіла в поєднанні з еозинофілією та висипом на шкірі. Препарати групи макролідів не мають перехресних алергічних реакцій з антибіотиками, які мають бета-лактамне кільце (пеніциліни, цефалоспорини). Це дозволяє використовувати їх в осіб з алергічними реакціями на бета-лактамні антибіотики.

У деяких випадках розвивається інтоксикація, пов'язана з порушенням метаболізму препаратів у печінці. Найчастіше інтоксикація спостерігається в осіб, які перенесли в анамнезі гепатит або токсичне отруєння печінки. Достатньо часто метаболізм макролідів порушується при спадкових або набутих ензимопатіях

(ферментопатіях), порфіріях. При інтоксикації можуть спостерігатися печінкові симптоми (розвиток печінкової жовтяниці) або мозкові симптоми (мозкова інтоксикація: нудота, блювання). Звичайно ці симптоми швидко минають після зниження дози препаратів або їх відміни, проведення детоксикаційної терапії.

При внутрішньовенному введенні макролідів можливий розвиток флебітів, перифлебітів та тромбозів, що вимагає відміни препарату.

Однак, не дивлячись на всі наведені вище побічні дії, слід відзначити, що макролідні антибіотики є одними з найбезпечніших і малотоксичних серед усіх антибактеріальних препаратів.

**Фторхінолони** можуть викликати алергічні реакції, диспепсичні явища, головний біль, безсоння, мають негативний вплив на хрящову тканину.

#### 4.10. Сучасні спеціальні лікарські форми в пульмонології

Найефективнішим і найбільш фізіологічним методом введення ліків при захворюваннях легень є інгаляційний. Основними перевагами цього методу є: швидкий початок дії препарату при «цільовому» введенні ЛС в дихальні шляхи при інгаляції і його висока ефективність; невисока доза ЛС, дія тільки в системі органів дихання; менший ризик розвитку побічних ефектів в порівнянні з таблетованими або ін'єкційними препаратами (висока безпечність); можливе проведення інгаляцій як в домашніх умовах, так і під час поїздок; в інгаляціях використовують всі фармакологічні групи препаратів, якими лікують хворих на легеневу патологію.



Мал. 4 Принцип застосування дозованого інгалятора

#### Інгаляційними препаратами є:

1. Неселективні  $\beta$  –агоністи короткої дії: орципреналін (астомпент)
2.  $\beta_2$ -агоністи короткої дії: сальбутамол (вентолін, саламол-еко легке дихання, асталін,

вентілор, сальбутамол); фенотерол (беровент, беротек).

3. *β2-агоністи пролонгованої дії*: сальметерол (сальметер, серевент, серобід); формотерол (зафірон).

4. *M-холінолітик короткої дії*: іпратропію бромід (іправент, атровент).

5. *M-холінолітик пролонгованої дії*: тіотропію бромід (спіріва).

6. *Глюкокортикоїди*: беклометазон (беклофорт, беклазон-еко легке дихання, бекотид, кленіл); будезонід (будекорт, будесонід-форте, пульмакс); бетаметазон (асманекс); флутіказон (фліксотид); флунісолід (інгакорт); тріамцінолон (азмакорт).

7. *Стабілізатори мембрани тучних клітин*: кислота кромогліцієва (кромоген-інгалятор; кромогексал, інтал, кромолін, кромоглін, іфірал); недокроміл (тайлед, тайлед-мінт)

8. *Муколітик* : амброксол (лазольван).

9. *Антибіотики*: фюзафюнжин (біопарокс).

Основною умовою для інгаляційних засобів є оптимальний розмір частинок аерозолію – 2-5 мкм, що дозволяє їм проникнути в дрібні бронхи. Менші 2 мкм частинки знижують клінічний ефект, більші 5 мкм частинки медикаментів не поступають у бронхи, а всмоктуються в кровоток і створюють системні ефекти.

Інгалятор повинен бути простим для вживання і компактним. Сучасні інгалятори ЛЗ ділять на кілька типів:

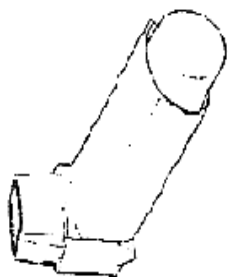
- аерозольний дозований інгалятор;
- порошковий інгалятор;
- небулайзер.

**Аерозольний дозований інгалятор** є найпопулярнішою формою інгалятора. Основним його недоліком є необхідність координувати дихальні рухи з активацією інгалятора. Хворий повинен знати, що не можна інгаляцію проводити в лежачому положенні. Перед інгаляцією інгалятор струшують, губами охоплюють мундштук інгалятора, після

завершення вдиху слід затримати дихання на 5-10с для забезпечення адсорбції аерозолю.

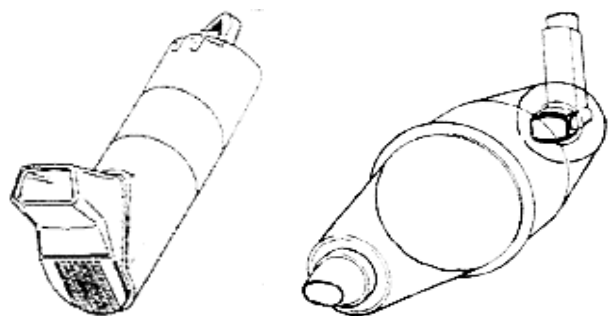
**Порошкові інгалятори (тубухалер, спінхалер)** прості у використанні, не охолоджують дихальні шляхи, але потребують достатньо високої швидкості вдиху для поступання потрібної дози лікувального засобу.

Дітям, людям зі зниженим інтелектом трудно користуватися дозованим інгалятором. Їм рекомендують спейсери.



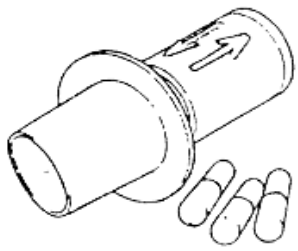
Мал. 5 Дозований інгалятор.

**Спейсери** – це камери, що утримують аерозоль і обмежують необхідність координації вдиху з натискуванням інгалятора, але потребують також правильної інгаляційної техніки. Їого перевагами є: відсутність подразнюючої дії на дихальні шляхи; спрощується техніка інгаляції (немає необхідності синхронізувати вдих з моментом введення ліків; менше ліків затримується в порожнині рота і глотці; ліки значно глибше проникають в дихальні шляхи. Спейсер дозволяє проводити інгаляції у хворих при нападах бронхіальної астми. Спейсер з маскою використовують для інгаляцій у дітей.

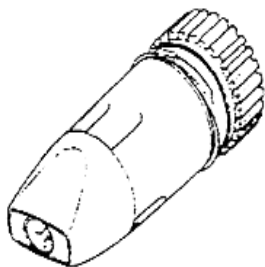
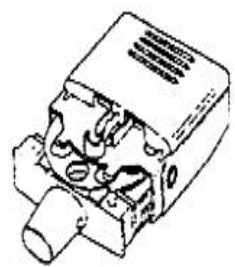


**Спінхалер** дозволяє здійснювати інгаляцію тільки кромогліцевої кислоти, ротохалер, в доповнення до цього – ще й селективних агоністів бета-адренорецепторів і глюкокортикостероїдов. В обох інгаляторах ЛС і пристрій зберігаються окремо, для кожної інгаляції потрібна нова капсула з ЛС. Капсули желатинові, і під час інгаляції в дихальні шляхи з ліками попадають фрагменти капсули. Якщо в інгалятор

попадає волога, то ЛС злипається з капсулою і ефективність інгаляції знижується.



**Турбохалери і дискхалери** представляють собою порошкові інгалятори багаторазового використання II покоління з можливістю не тільки дозувати ЛС, але й вести відлік доз, що залишилися. Особливо це важливо для пацієнтів з важкими формами бронхообструкції. В дискхалері число доз обмежено. В турбохалері акумулюється до 200 доз і в цьому відношенні вони є дуже зручними. Недоліком їх є складність практичного застосування.



**Аутохалер** - це пристрій, що автоматично проводить інгаляцію при вдиху. Таким чином відпадає необхідність в синхронізації дихання. Діюча речовина в них подається за допомогою фреону, накопичується в контейнері, звідки при вдиху поступає в дихальні шляхи пацієнта. Але ці пристрої не є ефективними, оскільки використовується фреон і значна частина діючої речовини осідає на стінках контейнера.

**Дискуси й ізіхейлери** мають всі переваги порошкових інгаляторів II покоління і стійкі до дії вологи. Дискус має 60 доз. При таких перевагах як синхронізація вдоху, гарантоване попадання в нижні дихальні шляхи і т.д.). Він також має показник дози, який дозволяє хворому контролювати інгаляцію ЛС. Ізіхейлер за функціями відповідає дискусу, але зберігає дизайн інгаляторів перших поколінь, що складає додатковий психологічний комфорт в його застосуванні. Ізіхейлер вміщує, як турбохалери і дискхалери, 200 доз.

**Небулайзери** - це пристрої, які дозволяють отримати мікродисперсний аерозоль з рідкого ЛС, що використовується для проведення інгаляції при захворюваннях органів дихання. Існують небулайзери двох основних типів - компресорні й ультразвукові. У компресорних небулайзерах повітря нагнітається компресором в спеціальну ємність з ЛС і, проходячи під тиском через дюзи мікроскопічного розміру, утворює частинки ліків розміром до 3-5 мікрметра (мкм). В ультразвукових небулайзерах ЛС "збивається" ультразвуком з метою отримання мікроскопічних аерозольних частинок. Їхніми перевагами є можливість проведення інгаляцій як в домашніх умовах, так і під час поїздок за допомогою стаціонарних та портативних небулайзерів з живленням від електромережі чи від портативних акумуляторів. У лікуванні хронічних легеневих захворювань застосовуються як правило, компресорні небулайзери, ультразвукові використовуються рідше, оскільки вони руйнують хімічну структуру ЛС і знижують його ефективність.

Перевагами небулайзерів є незалежність якості інгаляції від дихання хворого і швидкості вдихуваного повітря, можливість його використання у дітей і людей літнього віку, без нагляду медичного персоналу, введення в інгаляції дуже великих доз ЛЗ і різних ЛЗ через один інгалятор.



Мал. 9 Портативний компресорний



Мал. 10 Стаціонарний компресорний небулайзер

### Пульмонології

#### **Критерії ефективності антибактеріальної терапії:**

- Зниження температури тіла;
- Зменшення інтоксикації;
- Покращення загального стану;
- Нормалізація рівня лейкоцитів, ШОЕ, лейкоцитарної формули по загальному аналізі крові;
- Зменшення кількості гною в мокротинні;
- Позитивна аускультативна та рентгенологічна динаміка.

#### **Критерії ефективності лікування бронхіальної астми:**

- відсутність у хворого симптомів і скарг;
- відсутність ознак бронхообструкції при спірометрії;
- зменшення кількості загострень і подовження проміжків без приступів;
- покращення якості життя хворого і здатності виконувати фізичні навантаження;
- відсутність симптомів БА, які вимушують пацієнта прокидатися вночі;
- мінімальна потреба в  $\beta_2$ -адреностимуляторах короткої дії.

Ефективність інгаляційних бронхолітиків оцінюють через 15-30 хв після їх застосування по збільшенню показників спірограми. Ефективність ГКС, прийнятих всередину, оцінюють через 1-7 діб, інталу – через 1 міс. Критеріями ефективності терапії ГКС вважають відсутність приступів у нічний час і зменшення добової потреби в  $\beta_2$ -адреностимуляторах.

#### **Критерії ефективності лікування хронічних обструктивних захворювань легень:**

- покращення відкашлювання мокротиння;
- відсутність затрудненого дихання;
- припинення виділення гнійного мокротиння;



- сповільнюється зниження показників спірограми;
- зменшується число загострень, які потребують госпіталізації, застосування антибіотиків або пероральних глюкокортикостероїдів;
- покращується якість життя хворого і його здатність виконувати фізичні навантаження.

Ефективність лікування можна оцінювати через кілька місяців за толерантністю до фізичних навантажень, об'ємом форсованого видиху.

**Критерії безпеки лікування бронхообструктивних станів.** Під час лікування бронхообструктивних станів можуть виникати:

- при застосуванні  $\beta_2$ -адреностимуляторів: серцебиття і перебої в роботі серця;
- при передозуванні еуфіліну: серцебиття, нудота, блювання, тремор;
- при тривалому вживанні інгаляційних ГКС – захриплий голос, кандидоз порожнини рота;
- при пероральному застосуванні – збільшення маси тіла, болі в черевній порожнині (гастропатії).

Тому при лікуванні хворих з патологією органів дихання контролюють ЕКГ, АТ, цукор крові, при болях у животі проводять езофагогастродуоденоскопію, моніторують концентрацію препарату в крові.

## 4.12. Принципи фармацевтичної опіки хворих

### пульмонологічного профілю

#### I. Протикашльові засоби.

1. *Протикашльові* засоби не призначаються при виділенні великої кількості харкотиння.

2. Протикашльові препарати з *кодеїном, декстрометорфаном, бутаміратом* не призначають дітям до 2 років, вагітним і лактуючим жінкам.

3. *Глауцин (глаувент)* у дітей знижує АТ (спазмолітична і протизапальна дія).

4. Декстрометорфан при тривалому вживанні або у більших дозах пригнічують ЦНС і дихання.

5. Окселадин (тусупрекс), бутамірат і декстрометорфан викликають кволість, головокружіння і не призначаються водіям і особам, які повинні бути уважними. Дихальний центр не пригнічують.

6. Вище названі препарати і особливо кодеїн не поєднують з алко-голем.

7. Бутамірат у великих дозах може викликати блювання, пониження АТ, діарею, пригнічує ЦНС.

8. Лібексин вживають, не розжовуючи, – через втрату чутливості слизової рота і глотки (має анестезуючі властивості).

9. Лібексин викликає сухість в роті і глотці.

10. Не призначати лібексин при низькому АТ.

## **II. Муколітичні засоби.**

1. Амброксол протипоказаний в першому триместрі вагітності.

2. Ацетилцистеїн (АЦЦ) може викликати легеневі кровотечі, порушувати функцію печінки і нирок, у хворих на БА викликати бронхоспазм.

3. Розчин АЦЦ не поєднувати в одному шприці з антибіотиками.

4. Амброксол і бромгексин можуть підвищити активність трансаміназ печінки.

5. Бромгексин не призначають дітям до 3-х років.

6. Карбоцистеїн не рекомендують особам з ерозивно-виразковими поразеннями ШКТ.

7. Відхаркувальні не поєднують з:

– протикашльовими;

– антигістамінними (згущення харкотиння!);

– сечогінними, послаблюючими (обезводнення!)

8. Відхаркувальні рефлексорної дії при перевищенні дози викликають блювання, протипоказані при захворюваннях шлунка.

9. Відхаркувальні запивають лужним питтям в додатковій кількості (на 15 – 20 % рідини більше, ніж фізіологічні потреби).
10. Клінічний ефект від відхаркувальних засобів настає на 6-7 день.
11. В перші 2-3 дні вживання препаратів кашель і виділення харкотиння посилюються.
12. При гострому процесі перевагу треба віддавати рослинним препаратам.
13. При передозуванні йодидів розвивається йодизм (риніт, сонливість), гіпертиреоз (особливо після 40 років).
14. Рослинні відвари здійснюють регенерацію слизової бронхів завдяки мікроелементам, біогенним стимуляторам.
15. Лікування ацетилцистеїном треба починати з невисоких доз (100–200 мг), тому що ефект високих доз може бути непередбачуваним и приводити до вираженої гіперсекреції.
16. Ацетилцистеїн протипоказаний в I триместр вагітності, в подальшому застосовується тільки за суворими показаннями під контролем лікаря.
17. При пероральному прийомі ацетилцистеїну антибіотики треба приймати через 2 год.
18. Бромгексин та амброксол не сумісні з лужними розчинами, з препаратами, які містять кодеїн, з холінолітиками.
19. Амброксол збільшує ступінь проникнення антибіотиків в бронхіальний секрет та слизову оболонку бронхів.
20. Карбоцистеїн не призначають особам з ерозивно-виразковими ураженнями шлунково-кишкового тракту.
21. Відхаркувальні лікарські засоби не призначають лежачим хворим.

**Безрецептурні ЛП, які використовуються при  
захворюваннях органів дихання**

Активед р-н 100мл

Активед експекторант 100мл у флаконах.

Алтес корені – 40г

Алтейка – сироп 100 мл

Алтемікс – сироп 100мл

Амбробене – р-н 7,5мл 40 мл 100мл; сироп 15 мг/ 5мл, 100мл;  
таблетки 30мг №20

капсули 75 мг №10

Амброгексал – таблетки 30 мг №20; сироп 3мг №20

Амбросан – краплі 7,5 мг/1 мл 50мл

Амбротард – капсули 75 мг №10

Ангінал – сироп 130 мл або 320 мл у флаконах

Атма – 20, 50, 100 мл

АЦЦ таблетки 100, 200, 600 мг -№20

Хо-бальзам – 45, 85, 100, 170 мл.

Бро-зедекс - 100мл сироп

Бромгексин 4 мг 8 мг – таблетки, сироп, краплі

Бронхіол сироп 130, 320 мл

АЦЕСТАД 100, 200, 600 мг, №20.

Бронхіальний бальзам Бельс – сироп 200 мл у пляшках

Бронхобрю – сироп 125 мл

Бронхипрет – краплі 50 мл, 100 мл; сироп 50 мл, 100мл; таблетки № 20, №50, №100

Бронхолітин сироп 125мл

Бронхомед – сироп 100 мл

Бронхосан – краплі 25 мл

Бронхофіт – настойка 100 мл

Бронхостоп – сироп 120 мл

Геломиртол – капсули 120 мг №20

Геломиртол форте – капсули 300 мг, № 20

Доктор-Мом – сироп 100 мл; пастилки № 20

Евкабал – сироп 100 мл

Капсули з анісовою олією - №30

Кодесан – таблетки №10

Кодетерп – таблетки №10

Кодтерпін – таблетки №10

Колдрекс бронхо – сироп 100мл

Комбігріп – сироп 100мл

Кофол – сироп 100мл

Кофекс – сироп 60 мл

Лінкас- сироп 90 мг

Лазолван – таблетки 30 мг №20, №50; сироп 15мг/5 мл по 100 мл у флаконі;

сироп по 30 мг/5мл по 100 мл у флаконі

Мікстура від кашлю – порошок 19.55 мг

Мілістан – таблетки №20; сироп 100 мл

Медокс – сироп 100 мл; капсули №20; таблетки №20

Мукалтин – таблетки №10

Муцитус – таблетки 150, 300 мг, №12, №30

Пертусин – сироп 50, 100 мл

Подорожника сироп Др. Тайса – 100, 250 мл

Проспан – сироп 100 мл; таблетки №10

Солодки корінь – сироп 50, 100 мл

Стоптусин - краплі 10 мл, сироп 100 мл, таблетки № 20

Суприма бронхо – сироп 100 мл

Таблетки від кашлю - № 10

Травісил – сироп 50, 100 мл; пастилки №16

Траліфед – сироп 100 мл

Трайфед експекторант – сироп 125, 250 мл

Тусин – сироп 125, 250 мл

Тусин плюс – сироп – 118 мл

Умкалор розчин 20, 50 мл

Флавамед розчин – 15мг/ 5мл по 60 мл по 100 мл; таблетки 30 мг  
№10; №10×2, №10×5

### **Тести для самоконтролю**

1. *Який з нижченаведених препаратів є препаратом вибору для профілактики виникнення нападів бронхіальної астми:*

- В. Но-шпа
- С. Кромолін-натрій
- Д. Еуфілін
- Е. Тавегіл

А. Сальбутамол

2. Відвідувач аптеки 46 р., хворий на хронічний бронхіт, звернувся з приводу придбання препарату для полегшення відходження густого в'язкого харкотиння. Ваша порада?

- A. Лібексин
- B. Амброксол
- C. Сальбутамол
- D. Синекод
- E. Сироп кореня солодки

3. Як доцільно починати зняття приступу бронхіальної астми?

- A. Інгаляція  $\beta_2$ -адреноміметика
- B. Інгаляція глюкокортикостероїда
- C. Адреноміметики парентерально
- D. М-холінолітики парентерально
- E.  $H_2$ -гістаміноблокатори перорально

4. У 6-літньому віці дитина захворіла на пневмонію, з приводу якої був призначений антибіотик. Після лікування дитина втратила слух. Яка група антибіотиків могла викликати це ускладнення?

- A. Аміноглікозиди
- B. Цефалоспорини
- C. Макроліди
- D. Пеніциліни природні

E. Пеніциліни напівсинтетичні

5. Вагітна жінка захворіла на пневмонію тяжкого перебігу. Який з названих антибактеріальних препаратів доцільно їй призначити:

- A. Цефотаксим
- B. Гентаміцину сульфат
- C. Тетрацикліну гідрохлорид
- D. Офлоксацин
- E. Бісептол

\

6. До протикашлевих препаратів НЕ відноситься:

- A. Синекод
- B. Тусупрекс
- C. Бронхолітин
- D. Декстрометорфан
- E. Бромгексин

7. До відхаркуючих препаратів відносяться всі, крім:

- A. Флавамед
- B. Бромгексин
- C. Мукалтин
- D. Синекод

Е. Бромгексин

8. Який з наведених нижче інгаляційних середників не є  $\beta_2$ -агоністом?

- А. Вентолін
- В. Серевент
- С. Беротек
- Д. Астмопент
- Е. Бекотид

9. Який з наведених нижче станів не призводять до появи рестриктивної дихальної недостатності?

- А. Гострий бронхіт
- В. Бронхіальна астма
- С. Пневмоторакс
- Д. Випітний плеврит
- Е. Множинні переломи ребер

10. Який з нижченаведених препаратів не відноситься до бронходилататорів?

- А. Теофілін
- В. Платифіліну гідротартрат
- С. Спірива
- Д. Ізадрин
- Е. Бронхосан

11. Основною причиною розвитку гострого бронхіту є:

- А. Алкоголізм
- В. Куріння
- С. Бактеріальна та вірусна інфекція
- Д. Переохолодження
- Е. Вживання холодних напоїв

12. Ведучим симптомом у пацієнта з гострим бронхітом є:

- А. Головний біль
- В. Кровохаркання
- С. Слабість
- Д. Кашель з виділенням мокротиння
- Е. Все вищевказане

13. Який з перчислених факторів сприяє формуванню хронічного бронхіту?

- А. Куріння
- В. Бактеріальна та вірусна інфекція
- С. Переохолодження
- Д. Гіповітаміноз
- Е. Алкоголізм

14. Який характер мокротиння характерний для гострого бронхіту?



- A. Скловидна
- B. Слизиста
- C. Піниста рожева
- D. «Іржава»
- E. З прожилками свіжої крові

15. Ведучим симптомом у пацієнта з обструктивним бронхітом є:

- A. Задишка
- B. Головний біль
- C. Загальна слабкість
- D. Гарячка
- E. Кровохаркання

16. При кашлі з виділенням гнійного мокротиння не призначається:

- A. Лазолван
- B. Відхаркувальна мікстура
- C. Флюдітек
- D. Кодеїн
- E. Бромгексин

17. Ведучим симптомом у пацієнта з бронхіальною астмою є:

- A. Кашель з виділенням гнійної мокроти
- B. Приступи задухи
- C. Кровохаркання
- D. Виділення харкотиння «повним ротом»
- E. Інспіраторна задишка

18. При лікуванні гнійного бронхіту використовується:

- A. Амоксицилін, амброксол
- B. Бекотид, інтал
- C. Кодеїн, лібексин
- D. Кофеїн, кордіамін
- E. Серевент, кромолін-натрій

19. Який з нижченаведених препаратів використовується для розрідження густого в'язкого харкотиння?

- A. Теофілін
- B. Сальбутамол
- C. Глауцин
- D. Сульфокамфокаїн
- E. Йодид калію

20. Абсцес легені – це:

- A. Запальний процес легені
- B. Розплавлення легені
- C. Утворення в легені обмеженої порожнини з гноєм
- D. Накопичення рідини в плевральній порожнині
- E. Нічого з вищевказаного

21. Неспецифічні включення в харкотинні при бронхіальній астмі - це:

- A. Лейкоцити

- В. Корки Дітріха
- С. Атипові клітини
- Д. Спіралі Куршмана та кристали Шарко-Лейдена
- Е. Еластичні волокна

22. Побічною дією інгаляційних глюкокортикостероїдів є:

- А. Тремор рук
- В. Кандидоз порожнини рота
- С. Головний біль
- Д. Пронос
- Е. Судоми

23. Накопичення рідини в плевральній порожнині спостерігається при:

- А. Бронхіті
- В. Емфіземі легень
- С. Абсцесі легень
- Д. Бронхоектатичній хворобі
- Е. Ексудативному плевриті

24. Основними симптомами пневмонії є:

- А. Слабкість, головний біль, скловидна мокрота, приступи задухи
- В. Болі в грудній клітці, задишка, гарячка, пітливість
- С. Задишка, кашель в лежачому положенні, набряки на ногах
- Д. Кашель з виділенням слизистого мокротиння,

м'язова слабкість

- Е. Тривалий субфебрилітет, втома, втрата апетиту, схуднення

25. Які препарати є основними в медикаментозному лікуванні пневмонії?

- А. Муколітики
- В. Бронходилататори
- С. Протикашлеві
- Д. Антибіотики
- Е. Нестероїдні протизапальні препарати

26. Для приступу бронхіальної астми характерно:

- А. Болі в грудній клітці
- В. Задишка з затрудненим виходом
- С. Кровохаркання
- Д. Кашель з виділенням жовто-зеленого харкотиння
- Е. Все вищевказане

27. Які з вказаних характеристик не характерні для ексудату:

- А. Вміст білка більше 30 г/л
- В. Питома густина більше 1015
- С. Позитивна реакція Рівальта
- Д. Негативна реакція Рівальта
- Е. Велика кількість лейкоцитів при мікроскопії

- C. 5-10%
- D. 40-50%
- E. 60-80%

28. *Відсоток попадання лікарського препарату в легені при використанні порошкового інгалятора (турбухалера) складає:*

- A. 30-32%
- B. 12-15%
- C. 5-10%
- D. 40-50%
- E. 60-80%

29. *Відсоток попадання лікарського препарату в легені при використанні дозованого аерозолі складає:*

- A. 30-32%
- B. 12-17%

30. *До базової терапії ХОЗЛ відносять:*

- A. Протикашлеві
- B. Відхаркуючі
- C. Антибіотики
- D. Бронхолітики
- E. Антигістамінні

### **Еталони відповідей**

1C, 2B, 3A, 4A, 5A, 6E, 7D, 8E, 9B, 10E, 11C, 12D, 13A, 14B, 15A, 16D, 17B, 18A, 19E, 20C, 21D, 22B, 23E, 24B, 25D, 26B, 27D, 28A, 29B, 30D.

### 4.1. Симптоми та синдроми при захворюваннях органів дихання

Хворі на захворювання дихальної системи скаржаться на кашель, задишку, біль в грудній клітці, кровохаркання, лихоманку. При огляді пацієнта видно ціаноз (синюшність) слизової оболонки губ, кінчика носа, кистей, щік. У випадку хронічного перебігу захворювання можна побачити змінену конфігурацію фаланг пальців – «барабанні палички» та нігтів – «годинникові скельця». На дотик шкірні покриви теплі, на відміну від хворих на захворювання серцево-судинної системи, у котрих ціаноз є «холодним».

**Кашель** – складний нервово-рефлекторний акт, що забезпечує видалення з дихальних шляхів мокроти і сторонніх тіл шляхом різкого видиху при закритій голосовій щілині. Кашель може бути і центрального генезу (при істерії). Також можуть викликати кашель і різні хімічні подразники: хімічні, термічні, механічні і запалення. Щоб охарактеризувати кашель потрібно оцінити його інтенсивність, вирішити, сухий він чи продуктивний, а також гострий чи хронічний.

**Кашель за тривалістю буває:**

– *постійний чи хронічний:* - 2-3 місяці підряд у році, протягом 3 років – зустрічається при хронічних захворюваннях дихальних шляхів: хронічному бронхіті, хронічному трахеїті, хронічному ларингіті, туберкульозі, раку легень, застійних явищах в легенях.

– *періодичний чи гострий:* зустрічається при виході на холод, кашлі у курців (зранку), коклюші, бронхіальній астмі (приступі), гострому бронхіті, сторонньому тілі, ГРВІ, пневмоніях.

За наявністю харкотиння кашель поділяють на сухий і вологий.

**Сухий кашель** – спостерігається на початку гострого трахеїту, ларингіту, бронхіту, а також пневмонії і як еквівалент приступу бронхіальної астми. Кашель як правило «гавкаючий», приступоподібний, поєднується з охриплістю голосу чи афонією. На 2-3 день появляються відчуття першіння в горлі, появляється небагато мокротиння. Приступоподібний сухий кашель може бути також рефлекторним при попаданні стороннього тіла чи подразнюючих

речовин у дихальні шляхи, а також при захворюваннях інших органів (середостіння, аорти, серця).

**Вологий кашель** – спостерігається при захворюваннях, які супроводжуються гіперсекрецією бронхіального слизу (бронхіт, бронхіальна астма), утворенням ексудату – мокротиння (бронхіти, пневмонії), при наявності порожнин в легеневій тканині, що з'єднуються з бронхами (бронхоектази, абсцеси) і в яких накопичуються продукти секреції, ексудації та тканинного розпаду.

**За характером мокротиння ділиться на:**

- *слизисте* – безбарвне і без запаху (гострий бронхіт);
- *гнійно-слизисте* – біло-жовте і без запаху (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, туберкульоз);
- *гнійне* – жовте з солодкуватим запахом (хронічний бронхіт, пневмонія);
- *гнильне* – зеленувате з різким неприємним запахом (абсцес легень);
- *змішаного характеру*.

**Задишка (затруднене дихання)** – незвичайне відчуття нестачі повітря або потреба в інтенсивнішому диханні, порушення частоти, глибини, а іноді й ритму дихальних рухів. Задишка появляється внаслідок неспроможності дихальної системи забезпечити потреби організму в газообміні – поступлення кисню та виведення вуглекислого газу. Крайнє важкий ступінь задишки з затрудненим видихом і вимушеним сидячим положенням, ціанозом називають **ядухою**. Причинами виникнення може бути збільшення потреби організму в кисні (збільшення активності метаболічних процесів, фізична активність, підвищена температура тіла) і порушення доставки кисню до тканин (серцево-судинні та бронхолегеневі захворювання).

**За механізмом виникнення задишка ділиться на:**

- *інспіраторну* (затруднений вдих) - набряк голосових зв'язок, здавлення трахеї або стороннє тіло;
- *експіраторну* (затруднений видих)– бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт;

– *змішану* - пневмонії, плеврити, емфізема легень.

**Біль в грудях** може бути наслідком патологічних процесів в трахеї, бронхах, легеневій тканині, середостінні, при невралгії і невритах, міозиті, периоститі, остеомієліті ребер і грудини, плевриті, захворюваннях серця. Легенева тканина нервових закінчень не має, тому пневмонія супроводжується болем у відповідній половині грудної клітки при втягненні в процес плеври.

**Кровохарканням** називають виділення крові з бронхолегеневої тканини під час кашлю з мокротинням чи без нього. Найчастішими причинами є:

- ураження дихальних шляхів (бронхоектази, бронхіт, ларинготрахеїт, пухлини);
- ураження легень (крупозна пневмонія, туберкульоз, рак);
- захворювання серцево-судинної системи (серцева недостатність, аневризма аорти, тромбоемболія легеневої артерії) й інші інфекційні та паразитарні хвороби, системні захворювання.

**ЛИХОМАНКА** – підвищення температури тіла.

А) 37-38° С – субфебрильна;

б) 38 - 39° С – помірна лихоманка;

в) 39 – 41° С – висока лихоманка;

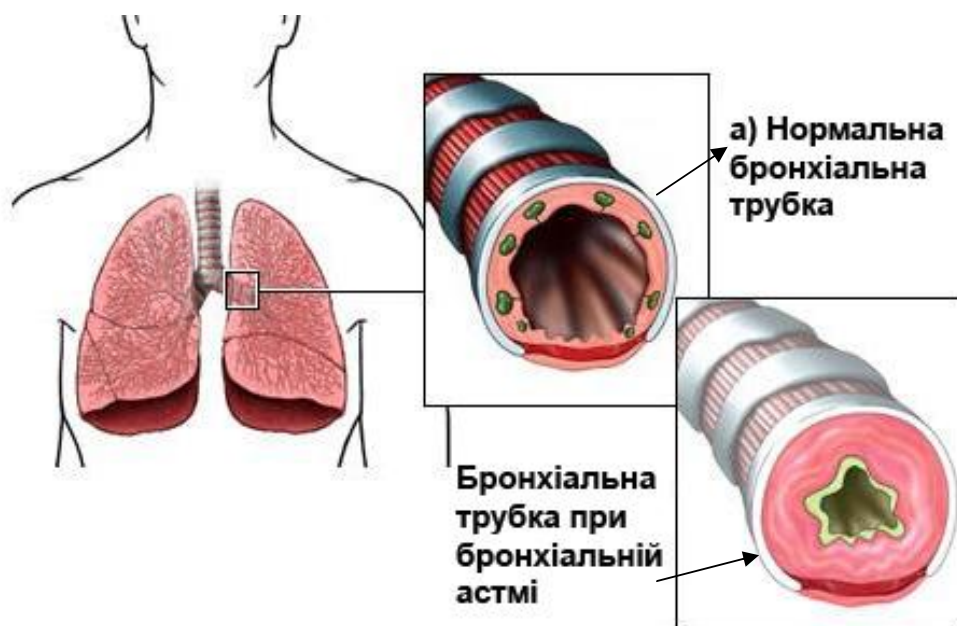
г) більше 41° С – гіперпіретична гарячка.

**Ціаноз** появляється, коли в крові відновленого Нв > 50 г/л – при нормі < 30 г/л.

## Основні клінічні синдроми

**2. Бронхообструкційний синдром** – симптомокомплекс ряду клінічних проявів порушення бронхіальної прохідності, в основі якого лежить звуження чи оклюзія дихальних шляхів і утруднюється проходження повітря через бронхи (бронхіальна астма, бронхіти, бронхоспазм). Він утворений тріадою симптомів – скороченням м'язів

бронхіального дерева, набряком його слизової оболонки і скученням слизу, який у надлишку виділяється бронхіальними залозами.



**Мал 3. Схема структури бронха в нормі та при бронхіальній астмі**

За вираженістю обструкції можна виділити: легкий ступінь обструкції (1 ступінь), середньоважкий (2 ступінь), важкий (3 ступінь). За перебігом бронхообструкційний синдром може бути гострим, затяжним, рецидивуючим і безперервно-рецидивуючим (у випадку бронхолегеневої дисплазії, облітеруючого бронхіоліту й ін.).

Основним симптомом бронхообструкції є задишка і ядуха. Задишка посилюється при фізичних навантаженнях. Іншими проявами є підвищена пітливість, порушення сну, головний біль, спутаність свідомості, судоми (у важких випадках). Кашель може бути як сухим, так і продуктивним. Для початкового періоду запального чи набрякового процесу характерним є сухий кашель.

**2. Синдром дихальної недостатності** - це неспроможність системи дихання забезпечити нормальний газовий склад артеріальної крові. Більш конкретно дихальну недостатність можна визначити як

патологічний синдром, при якому парціальний тиск кисню в артеріальній крові ( $P_{aO_2}$ ) менше 60 мм рт.ст. і/або парціальний тиск вуглекислого газу ( $P_{aCO_2}$ ) більше 45 мм рт.ст. Він виникає під час розвитку багатьох гострих і хронічних захворювань легень, коли відбувається порушення функції апарату зовнішнього дихання, що призводить до недостатнього забезпечення організму киснем і видалення з нього вуглекислого газу. Першими ознаками є прискорення та поглиблення дихання.

**За патогенезом дихальну недостатність (ДН) розподіляють на:**

– **гіпоксичну** (недостатність кисню) - тип I, легенева - характеризується зниженням парціального тиску кисню в крові ( $P_{aO_2}$ ) менше 60 мм рт.ст. при нормальному або пониженому парціальному тиску вуглекислого газу в крові ( $P_{aCO_2}$ ). Даний тип ДН частіше розвивається у тому випадку, коли кров омиває погано вентильовані альвеоли і в артеріальну русло попадає недостатньо насичена киснем кров або при шунтуванні – коли венозна кров взагалі оминає альвеоли і напряму попадає в артеріальне русло. Найчастішими причинами є хронічне обструктивне захворювання легень (хронічний бронхіт і емфізема легень), гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонія (запалення легень), набряк легень, бронхіальна астма, пневмоторакс, легенева гіпертензія, бронхоектатична хвороба, ожиріння, кіфосколіоз;

– **гіперкапнічну** (надлишок вуглекислоти) - тип II, вентиляційна - характеризується збільшенням  $P_{aCO_2}$  більше 50 мм рт.ст. і розвивається у випадку неспроможності організму забезпечити потрібну вентиляцію легень. При цьому альвеоли погано вентильються і з них недостатньо виводиться вуглекислота, що призводить до її накопичення в організмі. Причинами гіперкапнічної ДН є хронічне обструктивне захворювання легень (хронічний бронхіт і емфізема легень), важка бронхіальна астма, неврологічні розлади (спінальна м'язова атрофія, поліомієліт, спадкові нейропатії, будь-які стани, що супроводжуються паралічем діафрагми, розсіяний склероз, різноманітні пошкодження спинного мозку, міастенія, міопатії вроджені і набуті, набряк легень, мікседема, гіповентиляційний синдром на тлі ожиріння, первинна легенева гіпертензія;

– **змішану**.

**За швидкістю розвитку ДН поділяють на:**



- **гостру**, яка розвивається в період часу від кількох хвилин до кількох днів.
- **хронічну**, яка розвивається в період від кількох місяців до кількох років.

**За механізмом виникнення розрізняють наступні типи дихальної недостатності (ДН):**

- **обструктивний** – виникає у випадку затрудненого проходження повітря через бронхи і тісно пов'язаний з синдромом бронхообструкції.
- **рестриктивний** – виникає внаслідок обмеження рухомості легень, що відзначається за наявності пневмосклерозу, гідро- чи пневмотораксу, кіфосколиозу, плевральних шварт тощо.
- **змішаний** – у хворих з тривалими легeneвими та серцевими захворюваннями.

За перебігом він буває:

- **гострим** - при приступі бронхіальної астми;
- **хронічним** супроводжує всі хронічні легeneві захворювання.

За ступенем вираженості клінічних проявів ДН буває трьох ступенів.

I ступінь – поява задишки під час значного або помірного фізичного навантаження;

II ступінь – задишка з'являється під час незначного фізичного навантаження, характерна помірна артеріальна гіпоксемія ( $P_a O_2$  від 79 до 55 мм.рт.ст.)

III ступінь – наявність задишки в спокої, характерна виражена артеріальна гіпоксемія ( $P_a O_2$  нижче 55 ммрт.ст.) або гіперкапнія ( $P_a CO_2$  вище 45 мм.рт.ст.)

Найчастішими скаргами хворих з ДН є задишка, важкість дихання, відчуття нестачі повітря і задуха. Як зниження в крові вмісту кисню, так і накопичення вуглекислоти, можуть призводити до порушення діяльності центральної нервової системи: збудження, погіршення пам'яті, безсоння, частих нічних просинань, спутаності свідомості, дезорієнтації. Накопичення вуглекислоти викликає головний біль, а у важких випадках втрату свідомості і коматозний стан.

Зниження кисню в крові приводить до ціанозу. Звичайно ціаноз появляється при зниженні  $PaO_2 < 60$  мм рт.ст. і сатурації артеріальної крові  $SaO_2 < 90\%$ . Можливий розвиток серцевих аритмій. При огляді відмічається часте дихання ( $>25$  в хвилину), вимушене положення тіла (з нахиленим вперед тулубом), участь допоміжної мускулатури в акті дихання (напруження м'язів шиї), частий пульс. Раптове зниження частоти дихання менше 12 в хвилину при збереженні інших симптомів дихальної недостатності є несприятливою ознакою можливої зупинки дихання. Іноді можна спостерігати парадоксальне дихання, при якому відмічається різнонаправлений рух грудної клітки і черевної стінки: під час вдиху живіт втягується, а грудна клітка рухається назовні. При аускультатії відзначають різноманітні патологічні звукові феномени, які відповідають захворюванню, яке стало причиною розвитку ДН: свистяче дихання при астмі, хрипи в легенях при пневмонії, гострому чи хроничному бронхіті.

## **4.2. Захворювання дихальної системи, які потребують обов'язкового нагляду лікаря**

**Пневмонія** – гостре інфекційно-запальне захворювання легень з втягненням всіх структурних елементів легеневої тканини з обов'язковим ураженням альвеол і розвитком в них запальної ексудації. За епідеміологічним та клініко-патогенетичним принципами виділяють 4 класи пневмоній:

I – негоспітальна пневмонія, яка виникає в звичайних побутових умовах. Її збудниками є стрептококи, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, стафілококи, *Chlamidia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* і інші).

II – Внутрішньолікарняна (нозокоміальна) пневмонія розвивається через 48-72 години після госпіталізації при виключенні інфекцій, які знаходилися в інкубаційному періоді на момент поступлення хворого в

стаціонар. Ймовірність розвитку даного класу пневмонії значно зростає при тривалому перебуванні пацієнта в стаціонарі, антибактеріальна терапія незадовго до поступлення в стаціонар, наявність супутньої патології, особливо органів дихання. Має значення також специфіка стаціонару. Найчастішими збудниками є: грампозитивна флора – *Staphylococcus aureus*; грамнегативна флора – синьогнійна паличка, кишечна паличка, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* і ін.; анаеробна флора – грампозитивна (*Peptostreptococcus*) і грамнегативна (*Fusobacterium*, *Bacteriodes*).

III – Пневмонія при імунодефіцитних станах (вроджений імунодефіцит, ВІЛ-інфекція, ятрогенна імуносупресія). Найчастішими збудниками є пневмоцисти, патогенні гриби, цитомегаловіруси.

IV – Атипові пневмонії, викликані переважно вірусами грипу, парагрипу, аденовірусом, респіраторно-синтиціальним вірусом.

Сприяє розвитку пневмонії можуть куріння, вживання алкоголю, серцева недостатність, хронічні обструктивні захворювання легень, агресивні екологічні та промислові фактори, хронічна ЛОР-патологія, імунодефіцит, важкі виснажуючі захворювання, операції, тривалий ліжковий режим, старший вік пацієнтів.

– За локалізацією та поширенням розрізняють пневмонії:

– I – Одностороння (ліво- чи правостороння);

- тотальна;

- долева;

- сегментарна;

- субдолькова;

- центральна (прикоренева).

– II – Двосторонні.

За ступенем важкості виділяють 3 ступені:

1. легкий або абортивний (температура до 38°C, частота дихання до 25/хв.)

2. середньої важкості - (температура 38-39°C, частота дихання до 25-30/хв.)

3. важкий - (температура більше 39°C, частота дихання більше 30/хв.).

За перебігом розрізняють гостру та затяжну (більше 4 тижнів), а за наявності ускладнень – неускладнену та ускладнену.

Основними *клінічними симптомами* пневмонії є кашель, болі в грудній клітці та задишка. Кашель як правило на початку захворювання сухий, на другий день захворювання з'являється мокротиння слизисто-гнійного характеру з затрудненим відходженням. Іноді може появлятися «іржаве» мокротиння, що потребує проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями. Больовий синдром більше характерний для крупозної пневмонії (долевої). Біль з'являється раптово, досить інтенсивний і посилюється при кашлі, диханні. Виникнення болю пов'язане з втягненням в запальний процес листків плеври та міжреберних нервів. При вираженому болю можна помітити відставання відповідної половини грудної клітки, оскільки хворий її «щадить» і навіть деколи притримує рукою. Вираженість задишки залежить від поширеності пневмонії. При долевій пневмонії спостерігається значна задишка (до 30-40/хв.), при важкому перебігу можливий розвиток дихальної недостатності з задухою, ціанозом. Крім того, характерним є підвищення температури тіла до 39°C, озноби та розвиток інтоксикаційного синдрому.

При *фізикальному обстеженні* виявляється ослаблення везикулярного дихання, іноді бронхіальне дихання, крепітація, вологі дрібноміхурцеві хрипи. При втягненні в патологічний процес плеври – шум тертя плеври.

На *рентгенограмі органів грудної клітки* – ділянки інфільтрації легеневої тканини, які відповідають ураженням ділянкам, розширення коренів легень, посилення легеневого малюнку.

За даними *лабораторної діагностики* характерним є лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, токсична зернистість нейтрофілів, лімфопенія, еозинопенія, збільшення ШОЕ, збільшення вмісту в крові

сіалових кислот, фібрину, серомукоїду,  $\alpha_2$ - $\gamma$ -глобуліну (рідко), інколи поява СРБ.

**Гострий бронхіт** - дифузне гостре запалення бронхів. Відноситься до одного з найпоширеніших захворювань органів дихання. При гострому бронхіті слизова оболонка бронхів набрякає, її кровоносні судини розширюються і переповнюються кров'ю (гіперемія), на поверхні з'являється ексудат, що включає клітини епітелію слизової оболонки і елементи крові (лейкоцити, еритроцити). У важких випадках гострого бронхіту змінам піддаються й інші шари бронху. Гострий бронхіт триває від кількох діб до декількох тижнів.

Починається гострий бронхіт на тлі нежиті, ларингіту. Турбує садніння за грудиною, сухий, іноді вологий кашель, почуття розбитості, слабкість, підвищується температура. При важкому перебігу температура може бути високою, виражене загальне нездужання, сильніший сухий кашель з утрудненням дихання і задишкою, супроводжується болем у нижніх відділах грудної клітки і черевної стінки, пов'язаним з перенапруженням м'язів при кашлі. З часом кашель стає вологим, починає відходити слизово-гнійне або гнійне мокротиння. Дихання жорстке, сухі та вологі великоміхурцеві хрипи. Гострі симптоми зазвичай стихають до 3-4 дня і при сприятливому перебігу повністю зникають до 7-10 дня. Приєднання бронхоспазму призводить до затяжного перебігу і сприяє переходу гострого бронхіту в хронічний.

Профілактика бронхітів: загартовування організму, підвищення імунітету, попередження і ретельне лікування нежитю, тонзиліту, запалень придаткових порожнин носа (синуситів), усунення шкідливих факторів (паління, виробничий пил, охолодження та ін.) Для попередження хронічного бронхіту необхідне ретельне лікування гострого бронхіту.

**Хронічний бронхіт** - дифузне, прогресуюче ураження бронхів, пов'язане з тривалим їх подразненням шкідливими агентами, яке характеризується запальними і склеротичними змінами в бронхіальній

стіни і перибронхіальній тканині, супроводжується перебудовою секреторного апарату й гіперсекрецією слизу, проявляється постійним або періодичним кашлем з виділенням харкотиння протягом не менше трьох місяців на рік упродовж двох чи більше років, а при ураженні дрібних бронхів – задухою і приводить до обструктивних порушень вентиляції, формування хронічного легеневого серця. Виділяють первинний і вторинний хронічний бронхіт. Під *первинним* хронічним бронхітом розуміють хронічний бронхіт як самостійне захворювання, не пов'язане з будь-якою іншою бронхопульмональною патологією або ураженням інших органів і системи. При первинному хронічному бронхіті має місце дифузне ураження бронхіального дерева. *Вторинний* хронічний бронхіт етіологічно зв'язаний з хронічними запальними захворюваннями носа, додаткових пазух носа, з хронічними обмеженими запальними захворюваннями легень, з важкими захворюваннями серця, з хронічною нирковою недостатністю. Вторинний хронічний бронхіт є локальним, рідше – дифузним. Основними етіологічними факторами хронічного бронхіту є активне або пасивне паління тютюну, інгаляційні професійні шкідливості на роботі (пил, токсичні пари, гази, кремній, кадмій); забруднення повітря навколишнього середовища; вроджений або набутий дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину.

Інфекційний фактор вважається вторинним, приводить до загострення. У розвитку загострення ХБ на першому місці стоять пневмококи і гемофільна паличка, мікоплазма, стафілокок, гемолітичний стрептокок.

Сприяючими факторами розвитку хронічного бронхіту є порушення носового дихання, захворювання носоглотки – хронічні тонзиліти, риніти, фарингіти, синуїти, охолодження, зловживання алкоголем, проживання в забрудненій місцевості (газами, пилом, димом, парами кислот, лугів і т.д.).

За Н.Р. Палєєвим, В.А. Ільченко, Н.Л. Царьковою (1990-1991р.) виділяють 4 основні і 2 особливі форми ХБ. В основі класифікації

лежать наступні принципи: визначення характеру запального процесу, наявності або відсутності бронхіальної обструкції:

1. Характер запального процесу в бронхах.

1.1. Простий (катаральний) бронхіт

1.2. Гнійний бронхіт з виділенням гнійного харкотиння

1.3. Слизисто-гнійний бронхіт з виділенням слизисто-гнійного харкотиння

1.4. Особливі форми:

1.4.1. Геморагічний бронхіт з виділенням харкотиння з домішками крові

1.4.2. Фібринозний бронхіт – з виділенням дуже в'язкого харкотиння, багатого фібрином

2. Наявності або відсутності синдрому бронхіальної обструкції:

2.1 Необструктивний бронхіт

2.2 Обструктивний бронхіт

3. Рівень ураження бронхіального дерева:

3.1 З переважним ураженням великих бронхів (проксимальний)

3.2 З переважним ураженням дрібних бронхів і бронхіол

У перебігу хронічного бронхіту розрізняють 2 фази – загострення та ремісії. За перебігом хронічний бронхіт поділяють на:

⇒ Латентний

⇒ З рідкими загостреннями

⇒ З частими загостреннями

Найчастішими ускладненнями є емфізема легень, кровохаркання, дихальна недостатність.

**Клініка.** Основною скаргою є кашель з виділенням слизисто-гнійного мокротиння до 100-150 мл на добу, переважно зранку. Крім

того, хворих турбує задишка, яка носить переважно експіраторний характер. Особливо вона характерна зранку, після відкашлювання мокротиння вона зменшується. Ступінь задишки змінюється при різкій зміні оточуючого середовища, вологості повітря. У фазі загострення хворого турбують слабкість, пітливість, підвищення температури. При гнійному тривалому хронічному бронхіті можливий розвиток потовщень кінцевих фаланг (“барабанні палички”) і потовщення нігтів (“годинникове скло”). При тривалому перебігу захворювання формується «бочкоподібна» грудна клітка, помітне набухання шийних вен. Типовою ознакою хронічного обструктивного бронхіту є сповільнення форсованого видиху. Щоб виявити цей симптом, хворого просять зробити глибокий вдих, а потім видихнути як можна швидше і повніше. В нормі форсований видих триває менше 4 с. При обструктивному бронхіті значно довше. При перкусії в легенях у випадку розвитку емфіземи легень, виявляють перкуторний коробочний звук, аускультативно - жорстке дихання з подовженим видихом, сухі свистячі хрипи, різнокаліберні вологі хрипи в залежності від калібру бронхів.

### **Клінічні критерії обструктивного бронхіту (за Вотчалом Б.Є.):**

1. Поява задишки, переважно експіраторного характеру при фізичному навантаженні й при виході з теплого приміщення на холод.
2. Виділення харкотиння після тривалого і виснажливого кашлю.
3. Наявність сухих, свистячого характеру хрипів, що виникають переважно на вдосі, особливо форсованому.
4. Подовження фази видиху.

Зменшення ОФВ<sub>1</sub> на 50 мл на рік і більше свідчить про прогресування хвороби (норма до 20 мл за рік).

Зворотна бронхіальна обструкція → наростає ОФВ<sub>1</sub> на 15% після інгаляції фармпрепарату.



**Лабораторні дослідження** при хронічному бронхіті мало інформативні. При загостренні гнійного бронхіту можна виявити помірне підвищення ШОЕ, лейкоцитоз зі зсувом вліво, збільшення вмісту в крові сіалових кислот, фібрину, серомукоїду,  $\alpha_2$ - $\gamma$ -глобуліну (рідко), інколи поява СРБ. Мокротиння слизисте, світлого кольору або гнійне жовтувато-зеленуватого кольору, в якому можуть виявлятися слизисто-гнійні пробки, при обструктивному бронхіті – зліпки бронхів; при мікроскопічному дослідженні гнійного харкотиння – багато нейтрофілів. При обструктивному бронхіті можуть визначатися спіралі Куршмана, в крові можливе зниження Т-лімфоцитів, в тому числі Т-супресорів, збільшення вмісту в крові сіалових кислот, фібрину, серомукоїду,  $\alpha_2$ - $\gamma$ -глобуліну (рідко), інколи поява СРБ.

**Бронхоскопічні критерії** при ХОБ мають різну вираженість в залежності від ступеня ураження: змінюється колір слизової бронхів від блідо-рожевого до синюшного, вона кровоточить, набрякла, видно набряк усть дольових бронхів.

**Рентгенологічні критерії** ХБ: деформація легеневого малюнка, низьке стояння куполів діафрагми, перибронхіальний пневмосклероз, підвищена пневматизація легень, вибухання конусу легеневої артерії.

При *бронхографічному обстеженні* бронхи IV, V, VI, VII порядку циліндрично розширені, діаметр їх не зменшується до периферії як в нормі, дистальні кінці бронхів сліпо обриваються (“ампутовані”).

Зміни *спірограми* залежать від вираженості порушень функції зовнішнього дихання. Проявами бронхіальної обструкції є зменшення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), індексу Тифно. Моніторинг пікової швидкості видиху (ПШВ) з допомогою пікфлоуметра надає максимальну інформацію про стан хворого, ефективність його лікування, дозволяє організувати самоконтроль за перебігом захворювання.

**Бронхіальна астма** - хронічне рецидивуюче обструктивне захворювання трахеобронхіального дерева, що характеризується нападами ядухи (спазм, набряк слизової, гіперсекреція), і в основі якого

лежить генетично детермінована схильність до алергії. Бронхіальна астма може бути алергійною та неалергійною. Прояви її при цьому однакові, різниця лише в механізмі розвитку запалення - імунологічний або ні. Є пацієнти, у яких поєднані кілька типів бронхіальної астми різної природи.

Основними етіологічними чинниками є екзогенні (неінфекційні та інфекційні) та ендогенні алергени. Шляхи проникнення алергена в організм різноманітні: через дихальні шляхи — інгаляційний (у вигляді запахів, пилку та спор рослин, лікарських засобів), через травний канал (харчові, медикаментозні), контактний — через шкіру та слизові оболонки, ін'єкційний (лікарські засоби, укуси комарів), від матері до плода через гематоплацентарний бар'єр (лікарські речовини). Екзоалергени бувають інфекційного (патогенні бактерії, віруси, гриби) та неінфекційного походження (домашній пил, шерсть, волосся та лупа тварин, лікарські речовини, пилок трав, квітів, дерев), а також деякі харчові продукти (м'ясо, риба, молоко, цитрусові, шоколад, суниця, полуниця тощо).

Серед неінфекційних алергенів найбільш активним є алерген домашнього пилу. Його сенсibiliзуючі властивості пов'язані з наявністю в ньому кліща. Серед інфекційних алергенів найбільшу сенсibiliзуючу активність мають антигени мікроорганізмів. З лікарських засобів алергічні реакції здебільшого спричинюють препарати групи пеніциліну, ацетилсаліцилова кислота, тіамін. У хворих на бронхіальну астму спостерігається не моновалентна, а полівалентна алергія, тобто під час обстеження у них розвиваються реакції не з одним, а з кількома антигенами. Під час приступу бронхіальної астми прохідність бронхів порушується з різних причин: 1) бронхоспазму; 2) набряку слизової оболонки бронхів; 3) виділення густого секрету в просвіт бронха. Порушення прохідності бронхів призводить до утруднення видиху. Під час приступу бронхіальної астми збільшується еластичний опір легень (фіброзування, емфізема легень, застій крові), знижується засвоєння кисню та виділення вуглекислого газу через порушення дифузії газів. У момент приступу

значно порушується функція дихання: знижується його глибина, зменшується життєва ємність легень, межа та резерв дихання, збільшується залишковий об'єм легень, що веде до гіпоксемії та гіперкапнії. У дітей раннього віку при цьому основне значення мають набряк слизової оболонки бронхів та виділення густого секрету, тим часом як бронхоспазм у них незначний.

Основними проявами бронхіальної астми є напади утрудненого дихання, хрипи зі свистом, які людина інколи може чути й сама, відчуття дихального дискомфорту, стискання в грудях, задишка, утруднений видих. І обов'язковий прояв - кашель. Для бронхіальної астми характерні нічні напади кашлю, бронхоспазми. На відміну від інших бронхолегеневих захворювань, бронхоспазм у астмі є зворотним, тобто з часом безслідно минає сам або за допомогою медикаментів.

Стан хворого визначається ступенем важкості бронхіальної астми. Так, виділяється інтермітуючий (епізодичний) перебіг: персистуючий (постійний) перебіг: легкий, середньо-важкий та важкий. Крім того, розрізняють 4 ступені важкості.

Ступінь 1 – Інтермітуюча бронхіальна астма. Клінічні симптоми до початку лікування: короточасні симптоми рідше 1 разу на тиждень; короткі загострення (від декількох годин до декількох днів); нічні симптоми астми виникають рідше 2 разів на місяць; відсутність симптомів і нормальна функція легень між загостреннями; пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ<sub>вид.</sub>) або ОФВ<sub>1</sub> складає 80 % від прогнозованого значення; відхилення < 20 %.

Ступінь 2 – легка персистуюча бронхіальна астма. Клінічні симптоми до початку лікування: симптоми 1 раз на тиждень або частіше, але не рідше 1 разу на тиждень; загострення захворювання можуть порушувати активність і сон; нічні симптоми астми частіше 2-х разів на місяць; хронічні симптоми потребують введення 1-2 β<sub>2</sub>-агоністів майже щодня; ПОШ<sub>вид.</sub> або ОФВ<sub>1</sub> > 80% від прогнозованого значення відхилення = 20-30 %.

Ступінь 3 – середньої важкості персистуюча бронхіальна астма. Клінічні симптоми до початку лікування: щоденні симптоми; загострення викликають порушення активності і сну; нічні симптоми астми виникають більше 1 разу на тиждень; щоденний прийом  $\beta_2$ -агоністів короткої дії; ПОШ<sub>вид</sub> або ОФВ<sub>1</sub> складає 60-80 % від прогнозованого значення відхилення >30 %.

Ступінь 4 – важка персистуюча бронхіальна астма. Клінічні симптоми до початку лікування: постійна наявність даних симптомів; часті загострення; часті нічні симптоми астми; обмеження фізичної активності за рахунок астми; ПОШ<sub>вид</sub> або ОФВ<sub>1</sub> складає <60% від прогнозованого значення відхилення > 30 %.

Виділяють 4 фази перебігу бронхіальної астми: загострення; нестабільна ремісія; ремісія; стабільна ремісія.

Загострення БА класифікується виходячи із анамнезу, важкості клінічних симптомів і функціональних порушень дихання та кровообігу. Так, виділяється 4 ступені важкості загострення бронхіальної астми: I – легкий; II – середньо важкий; III – важкий; IV – загроза зупинки дихання.

### **Критерії діагностики бронхіальної астми**

**Клінічні симптоми:** епізодичне свистяче дихання з утрудненням при видосі; кашель, більше вночі та при фізичному навантаженні; епізодичні свистячі хрипи в легенях; стан здебільшого погіршується вночі і пробуджує хворого. Симптоми виникають та погіршуються при: фізичному навантаженні; вірусній інфекції; впливі алергенів (харчових, свійських хворин, домашнього пилу, пилку рослин); палінні; перепаді зовнішньої температури; сильних емоціях (плачу, сміху); дії хімічних аерозолів; прийманні деяких ліків (нестероїдних протизапальних, бета-блокаторів).

**Порушення показників зовнішнього дихання:** бронхіальна обструкція: зменшення пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ<sub>вид</sub>) та

об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>); збільшення добової варіабельності ПОШ<sub>вид</sub> та ОФВ<sub>1</sub>; висока зворотність бронхіальної обструкції (підвищення більш, ніж на 15 % ПОШ<sub>вид</sub> та ОФВ<sub>1</sub> в фармакологічних пробах з β<sub>2</sub>-агоністами короткої дії);

**Алергологічне дослідження:** алергологічний анамнез – екзема, сінна лихоманка або родинний анамнез БА чи atopічних захворювань; позитивні шкірні проби з алергенами; підвищений рівень загального та специфічного IgE. Гіперреактивність бронхів: позитивні провокаційні тести з гістаміном, алергенами та інгаляційними хімічними сполуками, фізичним навантаженням.

**Лабораторні критерії** - підвищений рівень в крові IgE, підвищений рівень в крові та мокротинні еозинофілів (еозинофілія), базофільний тест Шеллі.

**Рентгенологічне обстеження** : виявлення локальних інфільтративних ознак пневмонії, дифузного пневмосклерозу, затемнення додаткових пазух носа.

**ХОЗЛ – (хронічне обструктивне захворювання легень)** – група захворювань легень, в основі якого лежить бронхообструкційний синдром. Сюди відносять хронічний обструктивний бронхіт, бронхіальну астму, хронічний бронхіт курців (хворобу дрібних дихальних шляхів курців), емфізему легень.

За захворювання проявляється кашлем, який прогресує в міру прогресування хвороби, виділенням переважно гнійного мокротиння (може бути і «сухий» бронхіт) і прогресуючою задишкою. Пізніше приєднується біль у серці (як ознака легеневої гіпертензії). До обструктивного синдрому приєднується емфізема легень (див. нижче), починається легенево-серцева недостатність. Діагностику ХОЗЛ за стадіями перебігу представлено в табл..30

*ТАБЛИЦЯ 30*

**Ознаки стадії (ступеня важкості перебігу) ХОЗЛ:**

Стадія та ступінь тяжкості перебігу ХОЗЛ	Ознаки ХОЗЛ
I, легкий	<p><math>ОФВ_1 \geq 80\%</math> від належного</p> <p><math>ОФВ_1/ФЖЄЛ &lt; 70\%</math></p> <p>Звичайно, але не завжди хронічний кашель, виділення харкотиння.</p>
II, помірний	<p><math>50\% \leq ОФВ_1 \leq 80\%</math> від належного</p> <p><math>ОФВ_1/ФЖЄЛ &lt; 70\%</math></p> <p>Симптоми прогресують, з'являється задишка при фізичному навантаженні та під час загострень.</p>
III, тяжкий	<p><math>30\% \leq ОФВ_1 \leq 50\%</math> від належного</p> <p><math>ОФВ_1/ФЖЄЛ &lt; 70\%</math></p> <p>Збільшення задишки, повторні загострення, що погіршує якість життя хворих</p>
IV, дуже тяжкий	<p><math>ОФВ_1 \leq 30\%</math> від належного</p> <p><math>ОФВ_1/ФЖЄЛ &lt; 70\%</math> або хронічна дихальна недостатність, правошлуночкова серцева недостатність</p> <p>Подальше прогресування симптомів, якість життя значно погіршена, загострення можуть загрожувати життю.</p>

**Емфізема легенів** - захворювання, що характеризується збільшенням повітряних просторів легень дистальніше термінальних

бронхіол і супроводжується деструктивними змінами альвеолярних стінок. У більшості випадків вона є проявом, кінцевим етапом розвитку інших захворювань бронхо-легеневого апарату і, насамперед, хронічного обструктивного бронхіту. У той же час емфізема, що призводить до важкої дихальної недостатності, може розвинутися і без попереднього захворювання дихальних шляхів, тобто є первинною.

Розвиток емфіземи пов'язаний з необоротними змінами в стінці бронхів і легень під впливом тривалого запалення і звуження дихальних шляхів. При цьому порушуються еластичні властивості легень: в них починає залишатися після видиху більша кількість повітря, ніж в нормі, а у бронхах і в легенях починає прогресивно збільшуватися кількість сполучної тканини, яка ніби "заміщає" повітряні ділянки легеневої тканини, сприяє тривалому звуженню бронхів уже поза залежністю від існуючого запалення.

Емфізема може бути гострою, хронічною. За поширеністю патологічного процесу розрізняють емфізему: дифузну, локалізовану (розвиток локалізованої емфіземи пов'язують з вродженими аномаліями і рубцевими змінами в легеневій тканині й плеврі).

Гостре підвищення повітряності легень може бути при нападі бронхіальної астми, іноді при важкому грипі з бронхітом та частковою обтурацією бронхів. Тимчасова емфізема спостерігається на здоровій стороні або у здорових відділах легень при пневмотораксі, ателектазах, інфільтратах легені. Хронічна емфізема розвивається як наслідок хронічного бронхообструктивного захворювання легень.

Основними симптомами є задишка, кашель (внаслідок супутнього бронхіту), ціаноз. Задишка спочатку виникає лише при фізичному навантаженні, поступово вона посилюється і при вираженій емфіземі стає постійною. Ціаноз є дифузним, рівномірним та не супроводжується похолоданням кінцівок (що відрізняє його від ціанозу при серцевій недостатності).

Грудна клітка зазвичай розширена зі збільшенням її передньозаднього розміру, має бочкоподібний вигляд. Кут, що

утворюється реберними дугами, зазвичай більше прямого, досягає 120°. При перкусії легень визначається коробочний звук, особливо виражений у нижньобічних відділах грудної клітки. Нижні границі легень звичайно опущені, рухливість нижнього краю легень обмежена. При аускультатії легень дихання послаблене, однак із-за наявності супутніх уражень бронхів воно може бути жорстким з подовженим видихом та сухими або вологими хрипами.

При дослідженні зовнішнього дихання відзначається зниження життєвої ємності легень, збільшення обсягу залишкового повітря і хвилиного об'єму вентиляції. При рентгенологічному дослідженні видно низьке стояння і зменшення рухливості діафрагми, підвищення прозорості легеневих полів.

**Плеврит** – це запальне захворювання плеври з відкладанням у ній частинок фібрину (фібринозний, *сухий плеврит*) або з розвитком випоту у плевральну порожнину (*випітний плеврит*). У залежності від етіологічного чинника всі плеврити можна поділити на 2 групи: інфекційні та неінфекційні. Інфекційні плеврити викликаються такими збудниками – бактеріями (пневмокок, стрептокок, стафілокок, гемофільна паличка, клебсієла, синегнійна паличка і т.д.), мікобактеріями туберкульозу, рикетсіями, найпростішими (амеби), грибками, паразитами (ехінокок), вірусами. При неінфекційній етіології первинними захворюванням є інфаркт міокарда, інфаркт легені, карциноматоз, травми, системні захворювання сполучної тканини, хронічна ниркова недостатність і ін. За перебігом плеврити бувають гострі, підгострі, хронічні.

За локалізацією розрізняють такі види плевритів: дифузний, осумкований - верхівковий (апикальний), пристінковий, кістководіафрагмальний, діафрагмальний, парамедіастинальний, міждолевий).

*Сухий плеврит* виявляють іноді після застуди, травми грудної клітки, а також при інфаркті легені, абсцесі легені, уремії, системному червоному вовчаку, системній склеродермії і т.д. У більшості випадків



є наслідком загострення туберкульозного процесу у легенях або у внутрішніх грудних лімфатичних вузлах, а також неспецифічних запальних процесів у легенях (гострі, хронічні пневмонії, гнійні процеси у легенях). Рідше спостерігається у хворих на ревматизм, хвороби сполучної тканини, інфаркти та пухлини легенів, гострі та хронічні інфекційні захворювання (черевний та висипний тифи, бруцельоз та ін.).

Хвороба перебігає з загальним нездужанням, болем у грудній клітці, з підвищенням температури. Біль, пов'язаний з плевритом, посилюється при диханні, кашлі, має обмежену локалізацію. Хворий лежить на здоровому боці. Але деякі хворі лежать на хворому боці, обмежуючи цим самим екскурсію грудної клітки і зменшення болю. Найхарактерніший симптом - шум тертя плеври різної інтенсивності.

**Ексудативний (випітний) плеврит** - це запальне ураження плеври, що супроводжується скупченням рідини у плевральній порожнині. За характером рідини ексудативні плеврити можуть бути фібринозними, серозними, серозно-фібринозними, гнійними, геморагічними, еозинофільними, стерильними, хільозними, змішаними.

Ексудативний плеврит найчастіше буває серозним або серозно-фібринозним, зазвичай він є токсико-алергічною реакцією при туберкульозі, хоча первинне вогнище зазвичай не виявляється та лише іноді визначається пізніше. Власне туберкульозне ураження плеври спостерігається рідко. Іноді випітний плеврит розвивається внаслідок пухлини, яка також може перебігати приховано. Нерідко серозно-фібринозний плеврит розвивається при крупозній пневмонії, інфаркті легені, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті та ін.

Етіологічні фактори такі ж як при сухому плевриті, також він розвивається при піддіафрагмальному абсцесі, панкреатитах, цирозах та пухлинах печінки.

Хвороба починається з появи гострого інтенсивного болю у грудній клітці, що посилюється при диханні, кашлі, загального нездужання, зниження апетиту, іноді з підвищення температури. З появою випоту

більш зникає, а з його зростанням збільшується задишка, яка пов'язана зі стисканням легені та зміщенням середостіння у здоровий бік, з порушенням функцій органів кровообігу та дихання. Можливий також сухий кашель. Характерний також є інтоксикаційний синдром, підвищена пітливість, лихоманка.

У діагностиці ексудативного плевриту має надзвичайно велике значення плевральна пункція, оскільки дозволяє не тільки підтвердити наявність випоту в порожнині, але й провести диференційну діагностику, оцінити фізичні, хімічні, цитологічні властивості пунктату, а також провести його біохімічне та бактеріальне дослідження з метою ідентифікації збудника і визначення чутливості до антибіотика.

**Бронхоектатична хвороба** - це набуте гнійне захворювання бронхіального дерева, в основі якого лежить розширення бронхів, переважно нижніх сегментів. Бронхоектазії поділяються на первинні і вторинні. У формуванні первинних бронхоектазій велику роль відіграє генетична неповноцінність бронхіального дерева (вроджена слабкість бронхіальної стінки, недостатність розвитку гладкої мускулатури еластичної і хрящової тканини, недостатність захисних механізмів).

За клінічними проявами і важкістю розрізняють 4 стадії хвороби: легку, виражену, важку й ускладнену. За розповсюдженням процесу розрізняють одно- і двохсторонні бронхоектази. Серед хворих на бронхоектатичну хворобу переважають чоловіки. Захворювання починається переважно у віці 5-25 років. Початок захворювання виявити важко тому, що воно перебігає як "простуда" і не залишається в пам'яті хворого. Іноді захворювання пов'язують з перенесенням у ранньому віці пневмонії.

Основною скаргою хворих є кашель з виділенням гнійного харкотиння. Найбільше її виділення відмічається ранком. Добова кількість мокротиння доходить до 500 мл. У період ремісії мокротиння може не виділятися. Зібране мокротиння поділяється на 2 шари: верхній шар з в'язкої рідини, а нижній – гнійний осад. Бувають кровохаркання і легеневі кровотечі, але рідко, переважно у дорослих хворих. Майже у кожного третього хворого буває задишка при фізичному навантаженні,

болі в грудній клітці, висока температура, загальна слабкість, в'ялість, пригнічення психіки.

Зовнішній вигляд у хворих мало характерний. Тільки при важкому перебігу відмічається затримка у фізичному розвитку і статевому дозріванні у дітей. Ціаноз, а також булавоподібна деформація пальців ("барабанні палочки") в останні роки зустрічаються рідко. Аускультативно вислуховуються хрипи, які зменшуються при відкашлюванні, жорстке дихання.

Основним методом підтвердження локалізації бронхоектазів є бронхографія з обов'язковим контрастуванням обох легенів після санації бронхіального дерева. При бронхографії в ураженій легені відмічається розширення бронхів. Під час загострення в аналізі крові відмічається лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, при рентгенівському дослідженні видно підвищену прозорість легень, деформацію легеневого малюнку.

**Абсцес легенів** - це обмежений гнійний процес (гнійник) в легені. Перебігає з вираженою інтоксикацією, розвитком одиничного або множинних гнійно-некротичних порожнин на тлі запального процесу в легеневій тканині.

Серед хворих переважають чоловіки середнього віку. Жінки хворіють в 6-8 разів менше. Збудник - різна бактерійна флора. У більшості випадків абсцес виникає після перенесеної вогнищевої пневмонії. Розвиток гнійного процесу пов'язаний з порушенням дренажної функції бронха, порушенням кровопостачання і з розмноженням інфекції на тлі пониженої реактивності організму. Гнійний процес в легені може розвиватися після пневмонії (постпневмонійний), після занесення інфекційного збудника з током крові (гематогенно-емболічний), після вдихання шматків їжі чи блювотних мас (аспіраційний) чи після травми (травматичний). Розрізняють *гострий* і *хронічний* абсцеси.

Протягом *гострого абсцесу* виділяють три фази:

– інфільтрація - найчастіше виявляється раптовим погіршенням стану хворого. З'являються ремітуюча або інтермітуюча лихоманка, озноб, рясний піт, болісний кашель з помірною кількістю гнійної мокроти, болі в боці, слабкість, адинамія, артралгія, задишка. Уражена сторона відстає в акті дихання. При перкусії - притуплення перкуторного звуку, ослаблення голосового тремтіння, аускультативно - дихання жорстке, інколи бронхіальне, невелика кількість сухих і вологих дрібноміхурцевих хрипів. У крові - нейтрофільний лейкоцитоз (до  $15-20 \cdot 10^9/\text{л}$ ) із зрушенням до метамієлоцитів, значне підвищення ШОЕ;

– прорив гнійника в просвіт бронха - про прорив гнійника в бронх, відновлення дренажу і настання другої фази найчастіше свідчить різке збільшення кількості виділюваного мокротиння («повним ротом»); кількість його в добу залежно від величини абсцесу досягає інколи 1-1,5л. Також зменшуються явища токсикозу (зниження температури, лейкоцитозу в крові), зменшуються болі і відчуття тягаря на стороні ураження;

– у 3-й фазі клінічна картина обумовлена характером подальшого перебігу захворювання одужанням або утворенням тонкостінної порожнини при загальному задовільному стані хворого, тобто переходом в хронічний абсцес.

У випадку *одужання* до 15-20-ї доби кашель стає рідким, кількість мокротиння зменшується, зникають симптоми інтоксикації. При *формуванні хронічного абсцесу* хворих продовжує непокоїти кашель з виділенням гнійного мокротиння. Температура тіла субфебрильна, але при затримці гною досягає високих цифр. Залишаються ознаки інтоксикації: слабкість, швидка втомлюваність, головні болі. З часом особа стає одутловою, видимі слизисті оболонки набувають ціанотичного відтінку, товщають кінцеві фаланги пальців рук - «барабанні палички», змінюється форма нігтів - «годинникові скельця». Захворювання перебігає з періодами загострень і ремісій.

### **Загрозливі симптоми при патології органів дихання**

1. Температура піднімається  $> 40^\circ \text{C}$  – негайно звернутися до лікаря.

2. Підвищення температури супроводжується сильними болями, задишкою, порушенням свідомості, судомами.
3. При ознаках ГРЗ  $t > 38^{\circ}\text{C}$  тримається більше 3-х днів.
4. Температура  $> 37,5^{\circ}\text{C}$  триває 2 тижні і більше.
5. Кашель тривалістю більше тижня, особливо, коли він прогресує.
6. Кашель, що супроводжується  $t 37,5^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C}$ .
7. Кашель з  $t > 38^{\circ}\text{C}$  протягом 3-х днів.
8. Кашель з задишкою, болями в грудній клітці при диханні.
9. Кашель із виділенням густого зеленуватого харкотиння.
10. Кашель з виділенням харкотиння з прожилками крові.
11. Кашель з приступами задухи.
12. Кашель зі слабкістю і втратою маси тіла.
13. Виражена пітливість (особливо вночі), дрижаки.
14. Раптовий приступ сильного кашлю.
15. Сильний кашель протягом години (безперервний).
16. Велике виділення харкотиння.
17. Зміна голосу.
18. Кашель з одночасно виниклими висипаннями на шкірі.

### **Самостійно можуть лікуватися за допомогою ОТС-препаратів при консультативній допомозі провізора**

Самостійно за допомогою провізора пацієнт може лікувати лише гострий бронхіт в перші 3 дні захворювання, коли він носить елементи простуди (див. розділ «Фармацевтична опіка при простуді»).

У випадках неефективності і описаних загрозливих симптомів необхідна консультація лікаря.

## **Підходи до медикаментозного лікування захворювань органів дихання**

Лікування патології органів дихання повинно бути комплексним, етіотропним і патогенетичним. Тому потрібно висіяти збудник і визначити його чутливість до антибіотиків. При пневмококовій **пневмонії** вибирають дом'язове уведення препаратів групи пеніцилінів і сульфаніламідні пролонговані препарати всередину. При пневмонії, спричиненій стафілококом і ентерококом, що стійкі до пеніцилінів, тетрациклінів, макролітів, призначають довенно ристоміцин. У випадках виділення палички Фрідлендера, мікоплазм призначають препарати групи тетрацикліну. При грипозній пневмонії у перші 3 доби терапевтичний ефект дає інтраназальна інсуфляція або дом'язове введення анти грипозних сироваток. Крім того, при пневмоніях призначають муколітичні препарати, дезінтоксикаційну терапію.

**Гострий бронхіт** лікують з урахуванням етіології й патогенезу захворювання. Дотримування ліжкового режиму і вживання великої кількості рідини у вигляді чаю з медом, сухою малиною, підігрітих мінеральних вод, настоїв потогінних і грудних сумішей. У разі сухого кашлю призначають протикашльові засоби (кодтерпін, діонін, лібексин), проте з моменту виділення мокротиння вони протипоказані. У цьому періоді призначають відхаркувальні засоби (термопсис, бромгексин, ацетилцистеїн). При високій температурі можливий прийом жарознижувальних і знеболювальних засобів.

За тяжкого перебігу вірусного бронхіту показані інтерферони, імуноглобуліни. Необхідний прийом вітамінів С і А. Гострий бронхіт не рекомендовано лікувати антибактеріальними засобами. Через 6-8 днів настає виздоровлення.

**Хронічний бронхіт.** При хронічних обструктивних захворюваннях легень мета лікування полягає у зменшенні важкості симптомів (необоротної бронхообструкції) і сповільненні їх прогресування. Найоптимальнішим шляхом введення ліків для лікування патології органів дихання, особливо патології бронхів, є інгаляційний, який забезпечить лікувальний ефект при бронхіальній астмі, бронхітах і зменшить величину і частоту побічних ефектів препаратів системного застосування, їх дози.

Для зменшення задишки використовують інгаляційно введені  $\beta_2$ -адреноміметики, М-холіноблокатори або їх комбінацію і препарати теофіліну пролонгованої дії. В окремих випадках ефективні інгаляційні ГКС (особливо в комбінації з  $\beta_2$ -адреностимуляторами тривалої дії. При загостреннях процесу ефективні ГКС, призначені всередину (але не постійно), тривалі (по 15 год/добу) інгаляції кисню. При загостреннях інфекційного процесу призначають антибіотики (амоксцилін/клавуланат, респіраторні фторхінолони).

Лікування хворих на **бронхіальну астму** полягає у знятті пароксизмів і постійному контролі за перебігом захворювання.

Для контролю за перебігом захворювання (в міжприступний період, при загостреннях) - глюкокортикостероїди місцеві й інгаляційні,  $\beta_2$ -адреностимулятори тривалої дії (сальметерол, сальметер, серевент, серетид - комбінований препарат з флютиказоном), стабілізатори мембран опасистих клітин, препарати ксантинів короткої і пролонгованої дії (теотард, дурофілін), антагоністи лейкотрієнових рецепторів.

Для зняття приступу - глюкокортикостероїди місцеві й інгаляційні,  $\beta_2$ -адреностимулятори короткої дії (сальбутамол, фенотерол, беротек, беровент). Для зняття важкого приступу використовують короткий курс (10-14 днів) системних глюкокортикоїдів.

**При хронічному обструктивному захворюванні легень** рекомендують  $\beta_2$ -адреностимулятори короткої і тривалої дії; М-холіноблокатори (іпратропіум бромід, бемеград), теофілін

пролонгованої дії, глюкокортикостероїди місцеві й інгаляційні (беклазон, беклокорд, будесонід); при загостреннях - антибактеріальна терапія, муколітичні препарати.

**При плевритах, бронхоектатичній хворобі, абсцесах легень:** антибактеріальна й дезинтоксикаційна терапія.

### **4.3. Клінічна фармакологія антимікробних засобів, які використовуються для лікування захворювань органів дихання**

З антибактеріальною метою для лікування захворювань органів дихання найчастіше використовують антибіотики (захищені пеніциліни, цефалоспорини, макроліди, карбапенеми) і «респіраторні» фторхінолони.

**Антибіотики** – це хіміотерапевтичні засоби мікробного, рослинного або тваринного походження, їх напівсинтетичні та синтетичні аналоги та похідні, які вибірково пригнічують життєдіяльність мікроорганізмів, вірусів, найпростіших, грибів, а також затримують ріст пухлин.

Характерні властивості антибіотиків:

- висока біологічна активність щодо чутливих до них мікроорганізмів;
- висока вибіркова протимікробна дія;
- випускають антибіотики у різних лікарських формах (порошки у флаконах, розчини в ампулах, таблетки, суспензії і т.д.).

Характерні побічні дії – алергія, дисбактеріоз.

За типом антимікробної дії антибіотики, які впливають на збудників патології органів дихання, поділяють на бактерицидні (пеніциліни, цефалоспорини, поліміксини) і бактеріостатичні (макроліди, тетрацикліни, левоміцетин).



## Для раціональної антибіотикотерапії:

10. Лікування слід починати якомога раніше;

11. У всіх випадках повинна бути встановлена етіологічна причина захворювання;

12. Повинен бути вибраний найбільш ефективний і найменш токсичний препарат;

13. Має бути визначена потрібна доза і шлях введення для створення максимальної концентрації у вогнищі запалення;

14. Враховувати побічні дії;

15. Слід також враховувати їх взаємодію з засобами інших груп;

16. У деяких випадках показана комбінація препаратів з метою посилення їх дії і розширення антимікробного спектру.

17. Дотримуватися оптимальної тривалості лікування.

18. Здійснювати контроль за процесом одужання.

**Пеніциліни.** В основі молекул цих антибіотиків лежить гетероциклічне  $\beta$ -лактамне кільце, з'єднане різними бічними радикалами.

Препарати групи пеніциліну поділяють на такі, що отримують біосинтетичним шляхом (*природні*), і *напівсинтетичні*.

**Біосинтетичні** антибіотики групи пеніциліну поділяють на:

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, біцилін1 (ретарпен, екстенцилін, біцилін-5).

2. Препарати для ентерального введення (феноксиметилпеніцилін — пеніцилін фау, феноксиметилпеніцилін-бензатин — оспен).

Сучасні *напівсинтетичні* пеніциліни поділяють на:

1. Стійкі до дії  $\beta$ -лактамаз (пеніциліназ) — метицилін, диклоксацилін, нафіцилін. Ці препарати ефективні щодо штамів

стафілокока, стійких до бензилпеніциліну. Препарати вводять парентерально.

2. Стійкі до дії  $\beta$ -лактамаз і кислотостійкі (оксациліну натрієва сіль).

3. Напівсинтетичні пеніциліни широкого спектру дії:

а) препарати, які не впливають на синьогнійну паличку (ампіцилін, ампіокс, амоксицилін);

б) препарати, які впливають на синьогнійну паличку (карбеніциліну динатрієва сіль, карбеніцилін, тикарцилін, піперацилін, азлоцилін, мезлоцилін).

Антибіотики групи пеніциліну мають високу протимікробну активність, але до більшості з них швидко розвивається стійкість мікроорганізмів, оскільки вони продукують ферменти  $\beta$ -лактамази (пеніцилінази), які гідролізують  $\beta$ -лактамне кільце антибіотиків. Унаслідок цього антибіотики втрачають протимікробні властивості й розвиваються резистентні штами мікроорганізмів. Серед способів боротьби з резистентністю бактерій, пов'язаної з продукцією ними  $\beta$ -лактамаз, найбільш ефективним вважають комбінування антибіотиків з інгібіторами цих ферментів. Самі інгібітори  $\beta$ -лактамаз у звичайних дозах не мають антимікробної дії, однак незворотно зв'язуються з ферментами та інактивують їх ( "суїцидні" інгібування). У клініці використовуються три інгібітори  $\beta$ -лактамаз: сульбактам, клавулонова кислота і тазобактам. Найбільш вивчені наступні їх комбінації з пеніциліном: уназин (ампицілін + сульбактам), аугментин (амоксицилін + клавулонова кислота) та тіментин (тикарцилін + клавулонова кислота), тазоцин (піперацилін + тазобактам). Серед перерахованих препаратів найширший спектр антимікробної активності має тазоцин.

Для цієї групи антибіотиків характерна бактерицидна дія на коки, дифтерійну паличку, кластридії, бацили сибірки, спірохети, низька токсичність, відносна дешевизна. Починають лікування з III покоління – для грампозитивних і грамнегативних мікробів широкого спектру дії,

які порушують пептидоглікан клітинної оболонки, що захищає мікроорганізм від набухання.

Широко вкоритовується на сьогоднішній день комбінація амоксициліну з клавулоновою кислотою (аугментин, амоксиклав). Вона є активною по відношенню до непродукуючих і продукуючих  $\beta$ -лактамази мікроорганізмів, таких як *S. aureus*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis*. Сьогодні амоксицилін/клавуланат найчастіше призначається в емпіричній терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів – негоспітальної пневмонії і загострення хронічного бронхіту.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до препаратів групи пеніциліну, цефалоспоринів, інфекційний мононуклеоз, вагітність, лактація.

**Побічна дія** – див. розділ 4.9.

**Цефалоспорини** - порушують синтез клітинної стінки через ацетилювання мембран, транспептидаз грам (+) і (-) мікроорганізмів, характерна бактерицидна дія, мають широкий спектр дії, не діють на гриби, рикетсії, мікоплазми, ентерококи, хламідії, найпростіші, мають добру переносимість, низьку частоту побічних дій, прості і зручні у застосуванні. Внаслідок цього, займають перше місце за частотою використання.

ТБЛИЦЯ 31

I покоління	II покоління	III покоління	IV покоління
Парентеральні	Парентеральні	Парентеральні	Парентеральні
цефалотин	цефуроксим	цефотаксим	Цефпиром (кейтен)
цефалоридин	<i>Оральні</i>	цефтриаксон	Цефипим (максипим)
Цефазолін	Цефаклор	цефіксим	

(кефзол)	(верцеф)		
<b>Оральні</b>	Цефуроксим-аксетил (зіннат)	цефтизоксим	
цефалексин		цефоперазон	
Цефадроксил (Дурацеф)		Цефтазидим (фортум)	
		<b>Оральні</b>	
		цефиксим	
		цефподоксим	

II покоління стійкіше до  $\beta$ -лактамаз, ефективно до стафілококів, стрептококів. I і II покоління не діють на синьогнійну паличку.

III покоління має високу грам(-) активність, IV покоління діє на грам(+) і грам(-) мікроби.

При лікуванні госпітальних інфекцій (при сепсисі та пневмонії) цефалоспорини I покоління доцільно застосовувати лише у комбінації з іншими антибактеріальними препаратами, активними щодо грам(-) мікроорганізмів (аміноглікозиди, фторхінолони). Препарати цієї групи не активні щодо *H. Influenzae*, тому їх призначення недоцільне при інфекціях, що викликаються цим збудником (зокрема бронхіт, позагоспітальна пневмонія).

Цефалоспорини II покоління мають підвищену активність щодо грам(-) бактерій і ширший спектр дії у порівнянні з засобами I покоління. Препарати стійкі до бета-лактамаз, що продукуються *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis*, *E. Coli*, *P. mirabilis*. По дії на грам(+) коки вони подібні до цефалоспоринів I покоління. Деякі препарати (цефокситин, цефметазол і цефотетан) активні щодо анаеробних

бактерій, у тому числі *B. Fragilis*. Препарати даної групи мають подібні періоди напіввиведення (50–80 хв), за винятком цефотетану, в якого цей показник становить близько 4 год; виводяться нирками, не метаболізуються в організмі (крім цефокситину).

Цефалоспорини II покоління широко застосовуються в клінічній практиці для лікування інфекцій різної локалізації (позагоспітальних — монотерапією, госпітальних — як правило, у комбінації з аміноглікозидами).

Цефуроксим аксетил і цефаклор є препаратами вибору при лікуванні інфекцій дихальних шляхів в амбулаторній практиці: загострення хронічного бронхіту, пневмонії (крім мікоплазмової та хламідійної). Цефуроксим аксетил активніший щодо *H. Influenzae*, ніж цефаклор, у вищих концентраціях накопичується в бронхах і харкотинні, має триваліший період напіввиведення, у зв'язку з чим на сьогодні вважається оптимальним препаратом серед пероральних цефалоспоринів II покоління.

Цефалоспорини II покоління (цефуроксим і цефамандол) застосовуються в лікуванні тяжких інфекцій, викликаних *H. Influenzae*, в тому числі у новонароджених і дітей перших місяців життя (пневмонія, гострий гематогенний остеомієліт, артрит), а також у комбінації з аміноглікозидами або фторхінолонами для емпіричної терапії госпітальних інфекцій різної локалізації і сепсису.

Цефалоспорини III покоління мають вищу активність *in vitro* щодо грам(-) бактерій (родина *Enterobacteriaceae*, *H. Influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. Gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), ніж цефалоспорини II покоління. Крім того, деякі препарати цієї групи активні щодо синьогнійної палички; за силою дії на *P. Aeruginosa* вони розміщуються у такій послідовності: цефтазидим > цефоперазон > цефтриаксон > цефотаксим > цефтизоксим. На відміну від ранніх цефалоспоринів, препарати III покоління проникають через гематоцефалічний бар'єр і як альтернативні засоби можуть використовуватися для лікування інфекцій центральної нервової системи, викликаних грам(-) бактеріями.

Цефалоспорини III покоління використовуються для лікування різноманітних тяжких інфекцій, головним чином госпітальних, викликаних грамнегативними мікроорганізмами, в тому числі — полірезистентними (пневмонія). Виявлена ефективність деяких препаратів цієї групи (цефтазидим, цефтриаксон) у лікуванні хворих на імунодефіцит, агранулоцитоз, зокрема при монотерапії.

Цефалоспорини IV покоління характеризуються високою ефективністю щодо грам(-) бактерій, у тому числі *P. Aeruginosa*, і подібною до цефалоспоринів I, II покоління активністю щодо метицилінчутливих стафілококів. Препарати цієї групи з'явилися у клінічній практиці нещодавно, їх місце в лікуванні бактеріальних інфекцій потребує уточнення. Основна галузь застосування — тяжкі госпітальні інфекції, викликані полірезистентними штамми бактерій. У контрольованих клінічних дослідженнях показана ефективність цефпірому і цефіпіму при емпіричній монотерапії тяжких госпітальних інфекцій: пневмонії, сепсису, ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, перитоніту, а також інфекцій у хворих в реанімації, при агранулоцитозі.

**Протипоказання:** як у пеніцилінів.

**Побічна дія** – див. розділ 4.9.

**Карбапенеми (тієнаміцини)** є бета-лактамами антибіотиками. З найширшим спектром дії зараз є представник цієї групи тієнам, який застосовують внутрішньом'язово і внутрішньовенно 4 рази на добу в середньодобовій дозі 1-2 г. Побічні ефекти тієнаму див. у розділі 4.9.

**Макроліди** - бактеріостатичні антибіотики. Механізм антимикробної дії більшості макролідів заснований на інгібіції синтезу білка мікробною клітиною, що призводить до пригнічення розмноження, зниження вірулентності і, на сам кінець, загибелі бактерій. Дослідження останніх років показали, що макролідні антибіотики пригнічують адгезію та інвазивну спроможність мікроорганізмів, підвищують чутливість бактерій до фагоцитозу, в тому числі тих бактерій, на які макроліди не мають прямої антимикробної дії (наприклад, синьогнійна

паличка). Це призводить до зниження агресивності мікробів щодо макроорганізму і може сприяти звільненню організму від інфекції. Але подібний ефект можливий лише під час тривалого впливу препаратів. Виявляють антагонізм з пеніцилінами, цефалоспоринами, лінкозамінадами. Синергічна дія – з тетрациклінами, стрептоміцином, сульфаніламидами.

Макроліди поділяються на природні (першої генерації) — еритроміцин - та напівсинтетичні (другої генерації) — кларитроміцин, спіроміцин, диритроміцин, азитроміцин, рокситроміцин, мідекаміцин тощо. Спектр дії макролідів подібний до дії бензилпеніциліну, тому вони використовуються за наявності алергії до останнього.

Поряд із відомими макролідами (еритроміцин, олеандоміцин) усе більшої ролі набувають макроліди нової генерації, що в останні роки складають ефективну альтернативу пеніцилінам та цефалоспоринам. Сучасні макроліди активні не лише проти збудників типової пневмонії (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), але і щодо збудників атипової пневмонії (*Mycoplasma*, *Chlamidia*, *Legionella*). Особливістю фармакокінетики цієї групи антибіотиків є здатність накопичуватись у тканинах (зокрема, паренхімі легень, слизовій бронхів тощо), трахеобронхіальному секреті. При цьому створюються високі концентрації препаратів в альвеолярних макрофагах та нейтрофілах. Безпечність макролідів нової генерації робить можливим їх застосування при алергії до бета-лактамів, а також у хворих, які приймають серцеві глікозиди та теофілін, оскільки, на відміну від еритроміцину, вони не змінюють концентрацію останніх у крові. Майже всі нові макроліди характеризуються низьким рівнем накопичення у кров'яному руслі. Винятком є лише рокситроміцин, що робить його препаратом вибору при лікуванні захворювань легень, які супроводжуються бактеріємією.

Ступінь проникнення антибіотиків у клітину вважається основною властивістю при лікуванні інфекцій із внутрішньоклітинною локалізацією збудника. Серед відомих на сьогоднішній день

антибіотиків тільки макроліди та фторхінолони створюють у клітинах терапевтично високі концентрації.

**Побічні реакції** при застосуванні макролідів спостерігаються рідко і, як правило не бувають серйозними (див. розділ 4.9).

**Фторхінолони** – це високоактивні синтетичні хіміотерапевтичні засоби широкого спектру дії. Нефторовані препарати класу хінолонів (нітроксолін, налідіксова кислота, оксолінієва кислота тощо) застосовуються в клініці з початку 60-х років, проте вони мають обмежений спектр дії (переважно щодо Enterobacteriaceae), низьку біодоступність та призначаються для лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та кишечника. Принципово нові сполуки вдалося отримати шляхом введення атома фтору у шосте положення молекули хіноліна. Наявність атома фтору (одного або декількох) визначає особливості антибактеріальної активності та фармакокінетичні властивості препаратів. Хінолони поділяють на 4 генерації: нефторовані (I покоління) та фторхінолони (II–IV покоління).

### **Класифікація фторхінолонів:**

*I покоління:* норфлуксацин, офлуксацин (таривід), пefлуксацин (абактал), ципрофлуксацин (цифран)

*II покоління:* ломефлуксацин, спаркфлуксацин.

*III покоління:* левофлуксацин (локсоф, левофлукс), моксифлуксацин (авелокс), гатіфлуксацин.

Дана група препаратів володіє унікальним серед антимікробних препаратів механізмом дії — інгібування фермента бактеріальної клітини ДНК-гідрази та високий ступінь бактерицидної активності, має широкий спектр антимікробної дії, який включає грам(–) та грам(+) аеробні бактерії (окремі препарати активні також щодо анаеробів), мікобактерії, хламідії, мікоплазми. Дуже важливим є факт невисокої частоти розвитку резистентності до фторхінолонів. Характерними для їх дії є позитивні особливості фармакокінетики (висока біодоступність, високе тканинне проникнення, пролонгована дія у більшості



представників класу), відносно низька токсичність, добра переносимість та висока ефективність. Цитокінетичні властивості фторхінолонів та здатність проникати всередину клітини обумовлюють їх ефективність при хламідійній, мікоплазмовій інфекції, мікобактеріозах тощо.

У багатьох клінічних контрольованих дослідженнях була показана висока ефективність цієї групи антибіотиків при інфекціях як госпітального, так і позалікарняного походження. Проте препарати II покоління доцільно застосовувати переважно при госпітальних інфекціях. Їх призначення при позагоспітальних інфекційних ураженнях дихальних шляхів обмежене внаслідок невисокої активності щодо головного збудника — *S. pneumoniae*.

На сьогодні найбільш дослідженими препаратами є ципрофлоксацин та офлоксацин, що застосовуються у клінічній практиці з 80-х років. Ципрофлоксацин діє на переважну більшість грам(–) та окремі грам(+) мікроорганізми. Серед грам(+) флори найбільш чутливі до нього стафілококи (крім метицилінрезистентних *S. aureus*). Він має досить високу активність щодо *P. aeruginosa*, подібну до найактивніших щодо цього мікроорганізму препаратів — цефтазидіму та меропенему. Наявність у ципрофлоксациду, а також офлоксацину та пефлоксацину двох лікарських форм дозволяє проводити “ступінчасту” терапію. При цьому слід пам'ятати, що у зв'язку з високою біодоступністю офлоксацину та пефлоксацину, дози цих препаратів при внутрішньовенному та пероральному застосуванні однакові. У ципрофлоксацину біодоступність нижча, тому при переході з парентерального введення на внутрішній прийом з метою підтримання терапевтичних концентрацій дозу слід збільшити приблизно вдвічі.

Препарати III та IV поколінь фторхінолонів характеризуються вищою активністю щодо грам(+) мікроорганізмів і, перш за все, *S. pneumoniae* (грепафлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин), тому вони можуть призначатися при позалікарняних інфекціях дихальних шляхів. Висока активність цих препаратів щодо основних збудників уrogenітальних інфекцій (гонорея, хламідіоз, мікоплазмоз) дозволяє з

високою ефективністю застосовувати їх при захворюваннях, що передаються статевим шляхом. Окремі фторхінолони III та IV поколінь (тровафлоксацин, моксифлоксацин та клінафлоксацин), маючи широкий спектр дії, впливають також на анаеробну флору та метицилінрезистентні стафілококи. Однак слід пам'ятати, і це зазначено в сучасних Американських та Європейських рекомендаціях з лікування позагоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів, що фторхінолони, навіть з антипневмоковою активністю, мають призначатися лише пацієнтам групи ризику, а не для емпіричної терапії у всіх хворих на бронхіт або пневмонію. У протилежному випадку можливий розвиток стійкості до антибіотиків реанімаційного резерву.

При призначенні фторхінолонів необхідно враховувати можливість їх фармакокінетичної взаємодії з іншими лікарськими засобами. Перш за все, цей ризик існує при пероральному прийомі препаратів. Такі засоби, як антациди, сукральфат, солі вісмуту, кальцію, препарати заліза зменшують доступність фторхінолонів, що може призвести до зниження ефективності останніх. Деякі фторхінолони викликають підвищення концентрації теофіліну в крові, що характерно для ципрофлоксацину. Водночас офлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин не змінюють фармакокінетику теофіліну. Виявлені у процесі терапії фторхінолонами небажані реакції у вигляді підвищення активності печінкових ферментів, шлунково-кишкових розладів, нейротоксичності, фототоксичності з'являються не часто, є зворотними та, як правило, зникають після відміни препаратів.

Фторхінолони слід призначати тільки за відсутності ефекту від парентеральної терапії антибіотиками широкого спектру дії. Можуть підвищувати фоточутливість тканин.

**Побічні дії** - див. розділ 4.9.

**Протипокази:** вік до 12 років, період вагітності та лактації.

## **Підходи до раціонального вибору антибактеріальних лікарських препаратів при лікуванні захворювань органів дихання**

Антимікробна терапія при лікуванні пневмонії частіше всього призначається емпірично, особливо у перші дні лікування, бо результат дослідження харкотиння приходить на 2-3 добу з лабораторії, а збудника у 50% випадків виявити взагалі не вдається. При амбулаторному лікуванні й нетяжкому перебігу хвороби антибактеріальні засоби призначаються для прийому всередину, при тяжких пневмоніях – внутрішньовенно. При покращенні стану можна перейти з внутрішньовенного до внутрішньом'язового введення препаратів, а потім до парентерального. В цілому тривалість лікування антибактеріальними засобами складає 7-10 днів, при лікуванні мікоплазмової пневмонії – 2-3 тижні. Триваліше лікуються люди з плевритами й абсцесами легенів.

Лікування починають з амоксициліну чи цефтриаксону у легких випадках, цефипиму з левофлораксацином у тяжчих і переходять на кларитроміцин чи левофлораксацин у першому випадку і на ванкоміцин з азитроміцином у другому.

Препаратами вибору при гнійних процесах у легенях є амоксицилін /клавуланат (амоксиклав), бета-лактамі антибіотики в поєднанні з метронідазолом чи кліндаміцином.

При гострих вірусних захворюваннях дихальних шляхів (неускладнених) антибіотики не слід використовувати, бо противірусної дії вони не мають, а профілактики розвитку бактеріальних ускладнень вони не здійснюють.

Слід використовувати таке правило - для емпіричної терапії нетяжких захворювань використовувати препарати з вузьким спектром дії, а при тяжкому перебігу – препарати широкого спектру дії або комбіновану терапію.

### **4.4. Клінічна фармакологія бронходилататорів**

Бронходилататори (бронхолітики) – це засоби, що розширюють бронхи, усувають їх спазм.

## Класифікація

**4.  $\beta$ -Адреноміметики** – це засоби, що безпосередньо стимулюють  $\beta$ -адренорецептори (селективні – стимулюють  $\beta_2$  рецептори) і тим самим проявляють спазмолітичну дію на гладенькі м'язи бронхів. До  $\beta$ -адреноміметиків належать *ізадрин*, *орципреналін* (*алупент*, *астмопент*). *Сальбутамол*, *фенотерол* (*беротек*), *беродуал* – селективні  $\beta_2$ -адреноміметики.

**5. М-холіноблокатори** – це засоби, що блокують М-холіноорецептори і перешкоджають взаємодії з ними ацетилхоліну. Під їх дією зменшуються або усуваються ефекти стимуляції парасимпатичних нервів, і відповідно, знижується тонус м'язів бронхів і секреція бронхіальних залоз. Сюди відносяться *атропіну сульфат*, *платифіліну гідротартрат*, *іпратропію бромід* (*атровент*), *спіріва*.

**6. Бронхолітики міотропної дії (похідні ксантинів)**– *еуфілін*, *теофілін* (*неофілін*, *теотард*). Механізм дії – інгібують фосфодіестеразу і накопичують в тканинах цАМФ, який гальмує з'єднання актину з міозином. Внаслідок цього розслаблюються непосмуговані м'язи бронхів, коронарних судин, знижується тиск у легеневій артерії.

**$\beta$ -Адреноміметики селективні** - це препарати, які безпосередньо стимулюють  $\beta$ -адренорецептори. Складають найбільшу кількість препаратів, які використовують в якості бронходилататорів. У результаті проходить активація аденілатциклази, в клітинах накопичується цАМФ, що призводить до розслаблення бронхів і зняття бронхоспазму (бронходилатуюча дія). Крім того,  $\beta$ -адреноміметики гальмують вихід з тучних клітин гістаміну і «повільної субстанції анафілаксії», які сприяють розвитку бронхоспазму і явищ запалення.

Використовуються як неселективні  $\alpha+\beta$ -адреноміметики: адреналін (для зняття приступу задухи) і ефедрин, впливаючі на  $\beta_1+\beta_2$ -адренорецептори ізадрин і орципреналін, але ведуче місце серед

препаратів цієї групи займають селективні  $\beta_2$ -адреностимулятори - гексопреналін, сальбутамол, савентол, сальметерол, тербуталін, фенотерол, формотерол. На відміну від ефедрину й ізадрину, *селективні  $\beta_2$ -адреноміметики* при правильному їх використанні в дозах, які усувають бронхоспазм, менше змінюють частоту пульсу, АТ й інші функції, пов'язані зі збудженням  $\beta_1$ - і  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Селективність бронходилатуючої дії додатково підвищується при застосуванні цих засобів в формі дозованих інгаляцій їх аерозолів з балонів або порошку з спеціальних розпилювачів (спінхалер, турбохалер), що обмежує загальну резорбцію адреноміметика, але при неправильному проведенні інгаляцій всмоктування його з порожнини рота може значно ослабити цю перевагу. З підвищенням дози селективність дії всіх препаратів зменшується.

**Протипокази:** гіперчутливість, гіпертиреоз, аритмії, ідіопатичний гіпертрофічний субаортальний стеноз, глаукома, гострий інфаркт міокарда, стенокардія, вік до 2 років, тахікардія, екстрасистолія, аортальний стеноз, нестабільний цукровий діабет, перший триместр вагутності. При вагітності і лактації препарати цієї групи застосовують у випадках, коли очікувана вигода для матері перевищує можливий ризик для плоду. З обережністю препарати цієї групи використовують при цукровому діабеті, артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця, хронічній серцевій недостатності.

**Побічні ефекти** – див. розділ 4.9.

**Взаємодія** – див. розділ 4.7. при одночасному застосуванні  $\beta$ -адреноблокаторів з  $\beta$ -адреноміметиками ефективність останніх знижується.

**Сальметерол (сальметер, серевент)** — селективний агоніст  $\beta_2$ -адренорецепторів бронхів, який знижує також виділення лаброцитами гістаміну, лейкотрієнів, простагландину  $D_2$ , що сприяють бронхоконстрикції у хворих на бронхіальну астму. Випускається в формі дозованого аерозолу (1 доза — 25 або 50 мкг).

Бронходилатуючий ефект проявляється через 5—10 хв після інгаляції і продовжується до 12 год. Застосування: по 1—2 інгаляції 2 рази в добу.

**М-холіноблокатори** мають обмежене застосування в якості бронходилататорів через несприятливий вплив на мукоциліарний кліренс й інші прояви генералізованої блокади М-холінорецепторів (тахікардія, мідріаз, сухість у роті тощо), включаючи центральні холінолітичні ефекти. Основними показаннями до їх застосування були бронхоспазм, викликаний використанням  $\beta$ -адреноблокаторів або отруєнням речовинами холіноміметичної дії, або виражений індивідуальний бронходилатуючий ефект атропіну у пацієнта при проведенні фармакологічних тестів. При цьому перевага надавалась використанню метацину, який не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, або інгаляційному способу введення атропіну (дрібнодисперсного аерозолю), якщо були відсутні основні протипокази.

Ширше використання отримали нові М-холінолітики, що не проникають в ЦНС і практично не мають резорбтивної дії при інгаляційному вживанні через погане всмоктування. До них відносять іпраторіум бромід (ізопропіловий дериват атропіну).

**Іпратропіум бромід (атровент)** — дозований аерозоль (1 доза — 0,02 мг) і дозований порошок (0,2 мг в капсулі) для інгаляцій. Бронходилатуючий ефект після інгаляції розвивається повільно (протягом 30 хв), досягає максимуму через 2 год і продовжується близько 6 год. Препарат ефективний як при бронхоспазмі (особливо рефлекторному) у хворих на бронхіт, так і при простому приступі бронхіальної астми. Побічні ефекти практично відсутні; можливі скарги на деяку сухість і гіркий смак в роті. Має переваги використання препарату у хворих похилого віку. При попаданні аерозолю в очі можливі порушення акомодатії і підвищення внутрішньоочного тиску. Застосовують інгаляції по 1—2 дози до 3 раз в добу.

**Спірива (тіотропію бромід)** - іноваційний М-холіноблокатор пролонгованої дії. Володіє однаковою спорідненістю до різних підтипів

мускаринових рецепторів від М1 до М5. Унаслідок інгібування М<sub>3</sub>-рецепторів у дихальних шляхах проходить розслаблення гладкої мускулатури. Бронходилатуючий ефект залежить від дози і зберігається не менше 24 год. Значна тривалість дії пов'язана, ймовірно, з дуже повільним вивільненням зі зв'язку з М<sub>3</sub>-рецепторами, у порівнянні з іпратропієм. При інгаляційному введенні тіотропій виявляє місцеву вибірккову дію, при цьому в терапевтичних дозах не викликає системних антихолінергічних побічних ефектів. Бронходилатація після інгаляції тіотропію є наслідком місцевого, а не системного ефекту.

У клінічних дослідженнях було показано, що спірива значно покращує функцію легень (об'єм форсованого видиху в 1-у сек /ОФВ<sub>1</sub>/ і форсовану життєву ємність легень /ФЖЄЛ/) через 30 хв після одноразової дози протягом 24 год. Фармакодинамічна рівновага досягалася протягом 1-го тижня, а виражений бронходилатуючий ефект спостерігався на 3-й день. Спірива значно знижує частоту загострень ХОЗЛ і збільшує період до моменту першого загострення у порівнянні з плацебо. Значно покращує якість життя, знижує кількість випадків госпіталізації.

**Бронхолітики міотропної дії - похідні ксантину** є неконкурентними лігандами аденозинових рецепторів А<sub>1</sub> і А<sub>2</sub>. Вони підвищують активність А<sub>2</sub>-рецепторів (знижену при бронхіальній астмі) і блокують опосередковувану А<sub>1</sub>-рецепторами бронхоконстрикцію. Цей ефект доповнюється інгібіцією фосфодіестерази, що веде до накопичення в клітинах цАМФ (як і при використанні β-адреноміметиків) і бронходилатації. Крім того, похідні ксантину збуджують ЦНС, дихальний центр, покращують порушену скоротливість діафрагмального м'язу, посилюють вихід із наднирникових залоз адреналіну, підвищують рівень β-адренергічних процесів в організмі, гальмують виділення лаброцитами медіаторів алергії. Покращують капілярне кровопостачання головного мозку, збільшують роботу серця (одночасно розширюючи коронарні артерії) і його потребу в кисні, посилюють діурез.

Як бронходилататори використовують, головним чином, теофілін і його похідні. Розрізняють короткодійчі препарати цієї групи (еуфілін, дипрофілін, теофілін в порошку) і препарати теофіліну пролонгованої дії.

Всі вони метаболізуються в печінці і виводяться (частково в незміненому вигляді) нирками; проникають через плаценту і в грудне молоко. У випадку передозування можуть викликати тошноту, блювання, збудження, судоми, шлуночкову екстрасистолію.

**Протипокази:** епілепсія, екстрасистолія, гострий інфаркт міокарда, субаортальний стеноз, гіпертиреоз, вагітність, період грудного вигодовування дитини. З обережністю їх застосовують у дітей, у хворих на виразкову хворобу, при порушенні функції печінки і нирок, а також на тлі застосування серцевих глікозидів (сумація аритмогенної дії).

Основним представником цієї групи є еуфілін, котрий складається з 80% теофіліну і 20% етилендіаміну. 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 диметилування і сповільнюється при гіпоксії, гарячці, серцевій і нирковій недостатності, 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 — із 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 приймань. 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.

**Побічна дія** - див. розділ 4.9.

**Протипоказання:** порушення ритму серця, різка артеріальна гіпотензія, серцево-судинна недостатність, інфаркт міокарда.

**Теофілін** — алкалоїд, який міститься в каві, листках чаю і отриманий синтетичним шляхом. Теофілін на відміну від еуфіліну погано розчиняється у воді. Добре абсорбується в кишках. Випускається у вигляді порошку і в свічках (по 0,2 г). Помірно подразнює слизові оболонки. При прийомі всередину швидко всмоктується, бронходилатуючий ефект проявляється через 30 хв., досягає максимуму через 90—120 хв. і триває 3—4 год. Для профілактики бронхоспазму використовується в разовій дозі 2,5—3 мг/кг маси тіла до 4 раз в добу. У формі ректальних свічок теофілін всмоктується швидше, бронходилатація настає раніше, але зростає небезпека передозування. Тривалість застосування теофіліну залежить від терапевтичного ефекту й особливостей перебігу захворювання.

**Побічні ефекти:** див. розділ 4.9.

**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).

#### 4.5. Клінічна фармакологія відхаркувальних і протикашлевих засобів

**Відхаркувальні (муколітичні) засоби** – це препарати, які викликають посилення секреції і розрідження бронхіального слизу (мокротиння), що полегшує його виділення при кашлі. Відхаркуючій дії сприяє також підвищення ними рухової активності миготливого епітелію і перистальтичних скорочень бронхіол. Збільшена кількість мокроти обволікує запалені слизові оболонки і захищає їх від зовнішніх подразників і призводить до зменшення запального процесу. Класифікація:

**2. Секретомоторні засоби:** препарати посилюють фізіологічну активність миготливого епітелію і перистальтичний рух бронхіол, сприяючи просуванню мокроти з нижніх відділів у верхні відділи дихальних шляхів і її виведенню. Цей ефект зазвичай поєднується з посиленням секреції бронхіальних залоз і деяким зменшенням в'язкості мокроти.

**Засоби рефлекторної дії** з *трави термопсису, коріння алтеї лікарської, коріння китятка (рос. — истод), кореневища й коріння синюхи, трави фіалки триколірної* – при прийомі всередину викликають помірну подразнюючу дію на рецептори слизової оболонки шлунка і рефлекторно впливають на бронхи і бронхіальні залози, звідки імпульси 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. Унаслідок харкотиння розріджується і прискорюється його виділення. Рідкий секрет, обволікаючи слизову оболонку, захищає її від подразнення, що сприяє згасанню запального процесу і кашлю. Ефект

деяких препаратів пов'язаний також зі стимулюючим впливом на блювотний та дихальний центри. Сюди відносяться також препарати з переважаною блювотною активністю, які в малих дозах викликають відхаркувальний ефект.

**Побічна дія:** див.розділ 4.9.

**Засоби резорбційної дії** – проявляють ефект в основному при їх виділенні (після прийому всередину) слизовою оболонкою дихальних шляхів, стимулюють бронхіальні залози і викликають безпосереднє розрідження (гідратацію) мокроти; в деякій мірі вони стимулюють також моторну функцію миготливого епітелію і бронхіол. До відхаркувальних засобів рефлекторної дії відносять препарати: *терпінгідрат, ефірні олії деяких рослин (плодів анісу, трави чебрецю, материнки звичайної, багна, коріння дев'ясилу, 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.

**Побічна дія:** див. розділ 4.9.

**Протипоказання:** гострі запальні процеси органів дихання, туберкульоз легень.

Ефірні олії і луи діють найефективніше у вигляді інгаляцій з водяною парою (наприклад, 2 % розчин натрію гідрогенкарбонату з анісовою олією).

**Муколітичні препарати** - збільшують об'єм мокротиння, впливають на його фізичні та хімічні властивості, розріджують слиз і сприяють посиленню дренажної функції бронхів, проявляють

протизапальну дію. При хронічному бронхіті, бронхоектазах, абсцесах легень, що зумовлені запаленням мікробного характеру, муколітики комбінують з протимікробними засобами, а для кращого проникнення в патологічні вогнища - з бронхорозширювальними препаратами. Використовують препарати протеолітичних ферментів (трипсин кристалічний, хімотрипсин) і нуклеаз (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза), які розривають пептидні зв'язки білкових молекул. Через те вони мають неоднакову ефективність при різному складі харкотиння. Більше застосування мають синтетичні муколітики (ацетилцистеїн, карбоцистеїн, месна): завдяки сульфгідрильним групам вони розривають дисульфідні зв'язки кислих глікозаміногліканів (мукополісахаридів) харкотиння, що викликає деполяризацію мукопротеїдів і зменшення в'язкості слизу.

Стимулятори синтезу сурфактанту (бромгексин, амброксол — лазолван) нормалізують порушене співвідношення серозного та слизового компонентів бронхіального секрету. Препарати активують секрецію слизових залоз і миготливого епітелію бронхів, сприяють видаленню слизового секрету, стимулюють синтез і секрецію суртафактанту. Амброксол і бромгексин призначають у випадках густого, в'язкого, гнійного харкотиння.

Замінники сурфактанту (альвеофакт, екзосурф) призначають немовлятам при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

**Протикашлеві засоби** – це лікарські препарати, які усувають кашель за рахунок пригнічення кашлевого центру в продовгуватому мозку чи рецепторів дихальних шляхів. Показаннями до застосування протикашльових лікарських засобів є ті клінічні стани, при яких відзначається сухий, частий кашель, що приводить до блювання, порушення сну й апетиту («болісний», «виснажливий» кашель). Тому при грипі, гострому ларингіті, трахеїті, бронхіті та інших захворюваннях органів дихання, що супроводжуються «виснажливим» непродуктивним кашлем, застосування протикашльовими препаратами може бути визнано доцільним. Частий болючий кашель при сухому

плевриті також є показанням для призначення даних лікарських засобів. Їх поділяють на засоби:

**1. Центральної дії** - 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.

– *наркотичні* (кодеїну фосфат, етилморфіну гідрохлорид, декстрометорфан, бронхотуссин, туссин плюс). 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 обмеженням.

– *ненаркотичні засоби* (глауцин, бронхолітин, синекод, тусупрекс, стоптусин). *Глауцину гідрохлорид* є алкалоїдом мачку жовтого родини макових. На відміну від опіатів, діє на кашльовий центр вибірково, не пригнічуючи дихання і не затримуючи виділення харкотиння. Не викликає обстипації й лікарської залежності, дітям не протипоказаний. Препарат має адреноблокуючі властивості, тому в разі зниженого артеріального тиску не рекомендується. *Окселадин (накселадин, 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.

**2. Периферичної дії** (лібексин, фалімінт). *Лібексин* — це синтетичний препарат переважно периферичної дії з місцево-анестезуючими і спазмолітичними властивостями. За протикашльовим ефектом не поступається кодеїну гідрохлориду, проте не пригнічує дихання і не викликає залежності.

## **4.6.Клінічна фармакологія глюкокортикостероїдів і стабілізаторів мембран опасистих клітин**

**Глюкокортикоїди (ГКС)** – гормони кіркової речовини наднирникових золос, що впливають на всі види обміну речовин.

Глюкокортикоїдна терапія в пульмонології використовується в 2 варіантах: як системна терапія (парентеральна й ентеральна) і у вигляді інгаляційних середників (місцева терапія).

Системна терапія ГКС проводиться лише за строгими показаннями при дуже важкому перебігу бронхіальної астми, при відсутності ефекту від інших методів лікування; кортикозалежній бронхіальній астмі (коли хворий тривалий час отримує ГКС і в даний момент відмінити їх неможливо); при астматичному статусі й комі при БА (ГКС застосовують парентерально).

В основі механізму дії системних ГКС лежить стабілізація мембрани тучних клітин, попередження їх дегрануляції і виходу медіаторів алергії та запалення, блок утворення IgE, стабілізація лізосомальних мембран і зменшення виходу лізосомальних ферментів, які пошкоджують бронхопульмональну систему, пригнічення судиннопоширюючої дії гістаміну, збільшення кількості й чутливості  $\beta$ -адренорецепторів бронхів до бронходилатуючої дії адреноміметиків, зменшення набряку слизової оболонки, підвищення активності ендогенних катехоламінів.

Розрізняють 2 види пероральних/ін'єкційних ГКС: природні – гідрокортизон, кортизон - та синтетичні – преднізолон, дексаметазон, полькортолон, тріамцинолон, метилпреднізолон, солюмедрол й інші.

**Побічні дії системної ГКС терапії:** див.розділ 4.9.

**Інгаляційні ГКС (ІГКС)** рекомендують застосовувати, починаючи з 2-го ступеня перебігу бронхіальної астми (тяжкість перебігу астми від легкого персистуючого і вище), причому початкова доза ІГКС повинна бути високою і перевищувати 800 мкг / добу, при досягненні стабілізації стану дозу слід поступово знижувати до мінімальної ефективної, низької дози.

У хворих з помірно важким перебігом або загостренням БА добова доза ІГКС при необхідності може бути збільшена і перевищувати 2 мг на добу або ж лікування може бути доповнено довгостроково діючими  $\beta_2$ -агоністами - сальметеролом, формотерол або пролонгованими препаратами теофіліну.

Тривале лікування ІГКС покращує або нормалізує функцію легенів, зменшує денні коливання пікової швидкості видиху і потребу в системних глюкокортикостероїдах, аж до повного їх скасування. Більш того, при тривалому застосуванні ІГКС запобігається антиген-індукований бронхоспазм і розвиток незворотної обструкції дихальних шляхів, а також знижується частота загострень, госпіталізацій і смертність.

Протизапальний ефект пов'язаний з інгібуючою дією ІГКС на клітини запалення і їх медіатори, включаючи продукцію цитокінів (інтерлейкінів), прозапальних медіаторів та їх взаємодії з клітинами-мішенями. ІГКС впливають на всі фази запалення, незалежно від його природи, при цьому ключовою клітинною мішенню можуть бути епітеліальні клітини дихальних шляхів. ІГКС прямо або побічно регулюють транскрипцію генів клітин-мішеней. Вони збільшують синтез протизапальних білків (ліпокортину-1) або знижують синтез прозапальних цитокінів - інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8), фактору некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (ГМ / КСФ).

ІГКС суттєво змінюють клітинний імунітет, зменшуючи число Т-клітин, здатні придушити реакції гіперчутливості уповільненого типу без зміни вироблення антитіл В-клітинами. ІГКС збільшують апоптоз і

знижують кількість еозинофілів шляхом інгібування ІЛ-5. При тривалій терапії хворих на бронхіальну астму ІГКС значно знижується кількість тучних клітин на слизових дихальних шляхів. ІГКС знижують транскрипцію генів запальних білків, включаючи індуквані циклооксигеназу-2 і простагландин  $A_2$ , а також ендотелін, призводять до стабілізації клітинних мембран, мембран лізосом і зменшення проникності судин.

ІГКС зменшують бронхіальну гіперактивність. ІГКС покращують функцію  $\beta_2$ -адренорецепторів ( $\beta_2$ -АР) як шляхом синтезу нових  $\beta_2$ -АР, так і підвищуючи їх чутливість. Тому ІГКС потенціюють ефекти  $\beta_2$ -агоністів: бронходилатацію, інгібіцію медіаторів тучних клітин і медіаторів холінергічної нервової системи, стимуляцію епітеліальних клітин зі збільшенням мукоциліарного кліренсу.

ІГКС відрізняються від системних ГКС в основному фармакокінетичними властивостями: ліпофільністю, швидкістю інактивації, коротким періодом напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) з плазми крові. Інгаляційне застосування створює високі концентрації препаратів у дихальних шляхах, що забезпечує максимально виражений місцевий (бажаний) протизапальний ефект і мінімальні прояви системних (небажаних) ефектів.

Протизапальна (місцева) активність ІГКС визначається наступними властивостями: ліпофільністю, здатністю препарату затримуватися в тканинах; неспецифічною (нерецепторною) тканинною спорідненістю і спорідненістю до ГКС, рівнем первинної інактивації в печінці і тривалістю зв'язку з клітинами-мішенями.

ІГКС швидко всмоктуються з клітинних мембран шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів. Лише 10-20% інгальованої дози відкладається в ротоглотковій ділянці, проковтується і після абсорбції потрапляє в печінковий кровотік, де велика частина ( $\approx 80\%$ ) інактивується, тобто ІГКС піддаються ефекту первинного проходження через печінку. У системний кровотік вони надходять у вигляді неактивних метаболітів.



З іншого боку, приблизно 20% від номінально прийнятої дози, що надходить у дихальні шляхи, швидко всмоктується і поступає в легеневий, тобто в системний кровотік і створює інгаляційну, легеневу біодоступність, яка може надавати позалегенові, системні небажані ефекти, особливо при призначенні високих доз ІГКС. При цьому велике значення має тип інгалятора.

Більше того, при порівняльному дослідженні біодоступності дозованих аерозолів БДП, що містять фреон (Ф-БДП) або без нього (БФ-БДП), виявлено перевагу місцевої легеневої абсорбції над системною оральною при використанні препарату без фреону: співвідношення "легенева/оральна фракції" біодоступності становило 0,92 (БФ-БДП) проти 0,27 (Ф-БДП). Ці результати свідчать про те, що для еквівалентної відповіді повинні бути нижчі дози БФ-БДП, ніж Ф-БДП.

Ліпофільність є ключовим компонентом для прояву селективності і часу затримки препарату в тканинах, оскільки вона сприяє накопиченню ІГКС в дихальних шляхах, уповільнює їх вивільнення з тканин, що збільшує спорідненість і подовжує зв'язок з ГКС. Високоліпофільні ІГКС (будесонід) швидше і краще захоплюються і затримуються в тканинах дихальних шляхів у порівнянні з неінгаляційним ГКС - гідрокортизоном і дексаметазоном, призначеним інгаляційно, що можливо пояснює незадовільну антиастматичну активність і селективність останніх.

**Стабілізатори мембран опасистих клітин** - це протиалергічні засоби, які інгібують вивільнення медіаторів запалення із різних клітин, що знаходяться в просвіті бронхіального дерева і в слизовій оболонці бронхів. При локальному застосуванні на рівні бронхіального дерева володіють протизапальною дією, попереджують вивільнення гістаміну, лейкотрієну  $C_4$ , простагландину  $D_2$  й інших біологічно активних речовин із популяції опасистих клітин й інших клітин, які приймають участь у запальній реакції бронхів. Не володіють бронходилатуючою і антигістамінною активністю. Тривале безперервне застосування зменшує гіперреактивність бронхів, покращує дихальну функцію,

зменшує інтенсивність і частоту виникнення приступів ядухи і вираженості кашлю. Дана група препаратів не призначена для зняття гострого бронхоспазму!!! Сюди відносяться кетотифен і похідні кромону – кромогліцієва кислота і недокроміл.

**Протипокази:** гіперчутливість, вагітність, лактація.

Стабілізатори мембран опасистих клітин слід застосовувати тривало, на початку терапії не можна зразу відмінити протиастматичні й профілактичні ЛС, які хворий приймав раніше. Пацієнта потрібно проінструктувати відносно регулярного прийому цих препаратів на відміну від ЛС, які використовуються епізодично для зняття приступу бронхіальної обструкції. Відмінити стабілізатори мембран тучних клітин потрібно поступово протягом 2-4 тижнів, причому в цей період можливий рецидив захворювання. Під час лікування кетотифеном у дітей старшого віку і дорослих необхідно уникати занять, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психо-моторних реакцій.

**Побічна дія:** див. розділ 4.9

#### **4.7. Спільне застосування ЛП, які використовуються при захворюваннях органів дихання. Взаємодія з ЛП інших фармакологічних груп**

При лікуванні захворювань дихальної системи для запобігання алергічним явищам застосовують антигістамінні препарати. У разі спастичних реакцій бронхів використовують пуринові похідні (еуфілін), який збуджує дихальний центр, володіє, крім бронхорозширюючого, коронародилататорним і сечогінним ефектом.

За появи серцево-судинної недостатності у хворих з патологією органів дихання показано застосування сульфокамфокаїну, строфантину або корглюкону.

При поєднаній патології легень і серця, наприклад, ІХС і ХОЗЛ, застосовують висококардіоселективні бета-блокатори з відсутністю внутрішньосимпатичної активності в межах терапевтичних доз, які проявляють антиішемічний ефект з фармакологічною нейтральністю на прохідність бронхіального дерева. Метилксантини використовуються з великою обережністю із-за вузького терапевтичного коридору і високого ризику розвитку небажаних явищ, у тому числі потенційно небезпечних (аритмії, синдром обкрадання, судоми і ін.).

З іншої сторони, деякі препарати, що призначаються пацієнтам з ХОЗЛ та ІХС, можуть підвищувати рівень метилксантинів у крові. До них відносяться: антагоністи кальцію, антиаритмічні препарати, антиподагричні засоби, антибіотики (офлоксацин, еритроміцин), які будуть проявляти судинноділяючий ефект.

При поєднаній патології бронхів і серця остерігаються навіть кардіоселективних бета-адреноблокаторів, оскільки при збільшенні дози, а також у випадках індивідуальної чутливості їх селективність знижується. Вважається краще також остерігатися М-холінолітичних засобів, оскільки зменшується мокротовидільна здатність бронхіального дерева, ацетилсаліцилової кислоти, аміодарону через можливе виникнення бронхоспазму.

**Взаємодія з ЛП інших фармакологічних груп.** Фенобарбітал й інші індуктори мікросомальних ферментів печінки впливають на метаболізм глюкокортикоїдів, метилксантинів, прискорюючи їх метаболізм. Аналогічну дію здійснюють з ГКС саліцилати й кумаринові антикоагулянти, аллопуринол, пропранолол. Дію інгаляційних ГКС посилюють метандростенолон, естрогени, стимулятори  $\beta_2$  – адренорецепторів, теофілін і ГКС, які приймаються всередину.

Еритроміцин ті інші макроліти, циметидин викликають збільшення ГКС у крові і знижують кліренс теофіліну. Застосування серцевих глікозидів в комбінації з теофіліном збільшує ризик розвитку дигіталісної інтоксикації.

Не рекомендується поєднувати іпратропію бромід з іншими антихолінергічними засобами.

Ефект стабілізаторів мембран опасистих клітин посилюється від поєднання з пероральними чи інгаляційними стимуляторами  $\beta_2$  – адренорецепторів, глюкокортикостероїдами, теофіліном, іпратропію бромідом.

При одночасному застосуванні  $\beta$ -адреноблокаторів з  $\beta$ -адреноміметиками ефективність останніх знижується.

Стабілізатор клітинних мембран кетотифен може посилювати ефекти седативних, снодійних, антигістамінних ЛС й етанолу. При комбінації з протидіабетичними ЛС підвищується ризик тромбоцитопенії. Кромоглікат натрію не сумісний з бромгексином і амброксолом (у вигляді інгаляцій).

#### **4.8. Комбіновані ЛП для лікування бронхообструктивного синдрому**

Для лікування бронхіальної астми і бронхообструктивних станів в останні 20 років використовують комбіновані препарати, що містять у своєму складі ГКС і  $\beta_2$ -адреностимулятори тривалої дії. Така комбінація дозволяє низькими дозами ЛЗ контролювати перебіг бронхіальної астми, покращувати функціональний стан бронхопульмональної системи, зменшити кількість нічних приступів задухи, знизити потребу в  $\beta_2$ -адреностимуляторах короткої дії.

Компоненти комбінованих препаратів доповнюють один одного, проявляючи протизапальний і бронходилатуючий ефект, оскільки виділяючись з одного інгалятора обидва препарати потрапляють в одне місце. ГКС попереджують, крім того, десенситацію  $\beta_2$ -адренорецепторів, яка виникає при тривалому застосуванні препаратів цієї групи.

Таке лікування є дешевшим і комплайєнтним для пацієнтів.

Наводимо деякі комбінації препаратів:

- симбикорт турбухалер – це комбінація будезоніду з формотеролом;
- серетид мультидиск і серофло – це поєднання флютикарону пропіонату і сальметеролу;
- дуолін – це комбінація сальбутамолу з іпратропію бромідом;
- сальбексон – це поєднання сальбутамолу з беклометазоном;
- беродуаль Н – це комбінація фенотеренолу з іпратропію бромідом);
- фораkort – це поєднання в інгаляторі формотеролу з будезонідом).

#### **4.9. Побічна дія ЛП, які застосовуються для лікування захворювань дихальної системи**

**Адреноміметики**, особливо неселективні, викликають ряд побічних ефектів з боку багатьох органів і систем:

- з боку серцево-судинної системи: тахікардія, зниження АТ, стенокардитичні болі в грудній клітці;
- з боку ЦНС: неспокій, порушення сну, пригнічення, тремор, судоми, головний біль;
- з боку органів травлення: тошнота, блювання;
- з боку дихальної системи: деструкція миготливого епітелію бронхів.

**Похідні ксантинів. Еуфілін** при застосуванні всередину може викликати диспепсичні явища, пов'язані з подразненням слизової оболонки шлунка й кишок; має збуджувальний вплив на центральну нервову систему (відчуття неспокою, тремтіння, судоми, галюцинації) і кардіотонічний вплив — тахікардія, аритмії, недостатність серця, артеріальна гіпертензія, венозний застій, набряк мозку. *Теофілін* здатний викликати нудоту, блювання, пронос, збудження, головний біль; у випадках передозування можливі епілептичні напади.

**Відхаркувальні рефлексорної дії** у великих дозах можуть спровокувати блювання (як блювотні засоби не використовуються,

оскільки викликають тривалу нудоту і дуже подразнюють слизову оболонку шлунка), *резорбційної дії* - у випадках тривалого застосування препаратів йоду можуть розвинути явища йодизму (нежить, слиновиділення, вугроподібний висип на шкірі), що пов'язане з подразнювальним впливом йоду в місцях виділення. У таких випадках препарат слід відмінити.

**Протикашльові засоби** можуть викликати побічні ефекти у вигляді диспепсії, алергії, пониження АТ. Крім того, кодеїнівмісні препарати викликають закрепи, пригнічення дихального центру, залежність.

**Глюкокортикостероїди при тривалому системному застосуванні** викликають: ожиріння, переважно в ділянці грудей, живота, шийного відділу хребта, появу гіперемованого місяцеподібного обличчя; психози, емоційну лабільність; сухість шкіри, багрові стрії; акне, гірсутизм; атрофію м'язів; остеопороз (можливі переломи хребців); гіперсекрецію та підвищення кислотності шлункового соку, що веде за собою розвиток виразок ШКТ; гіперглікемію (стероїдний цукровий діабет); артеріальну гіпертензію; затримку натрію, набряки; розвиток катаракти, глаукоми, ураження зорового нерва; активацію туберкульозного процесу; пригнічення функції наднирників; вторинні грибкові та вірусні захворювання; дають синдром відміни – погіршення перебігу захворювання, зниження АТ, різку слабкість, тошноту, блювання, артралгії, мілгії, болі в животі, головний біль.

### **Шляхи подолання побічних ефектів ГКС:**

- старатися обходитися меншими дозами;
- комбінувати лікування з інгаляціями стабілізаторів мембран тучних клітин;
- призначати короткодійчі препарати (преднізолон, полькортолон, урбазон) і не застосовувати препарати тривалої дії (кеналог, дексазон);
- після зменшення симптомів повільно знижувати дозу (протягом 5-7 днів) до підтримуючої;

- для тривалого прийому щоденно застосовувати дозу менше 10 мг преднізолону;
- приймати препарат в першу половину дня, щоб концентрація препарату співпадала з найбільшим викидом ендогенного кортизолу;
- спочатку добову дозу ділити на 2-3 прийоми;
- використовувати переривчасту терапію (наприклад, якщо підтримуюча доза 7,5 мг/добу, рекомендувати 15 мг через день);
- для зниження добової пероральної дози частину її замінити інгаляційним ГКС;
- використовувати раціональну дієтотерапію і голкорексфлексотерапію;
- для профілактики остеопорозу використовувати препарати кальцитоніну (міакальцик, кальцитрин), препарати кальцію.

**Побічні ефекти антибіотиків** є спільними для всієї великої групи антибактеріальних засобів - алергічні реакції (шкірні висипання, кропивниця, набряк Квінке, дуже рідко — анафілактичний шок), дисбактеріоз, кандидамікоз, що відображено у відповідній главі 2. Крім того, *пеніциліни* здатні викликати диспепсичні прояви (тошнота, блювання, пронос), при використанні високих доз – нейротоксичні ефекти (марення, судоми).

**Цефалоспорини** мають такі побічні ефекти, як і пеніциліни, бо вони перехресні з групою пеніциліну; крім того, - біль при внутрішньом'язовому введенні, при внутрішньовенному введенні – можливий розвиток флебіту, нефротоксичність (особливо цефалоридину), гематологічні реакції (лейкопенія, еозинофілія).

При використанні *тієнаму* побічні ефекти рідко виникають, переважно при введенні у м'яз у вигляді судом; можливі також тремор, артеріальна гіпотензія, блювання, кандидомікоз, флебіти, підвищення активності печінкових ферментів у крові

При застосуванні *макролідів* описані нудота, важкість та біль в епігастральній ділянці, діарея. Порівняно з іншими групами антибіотиків ці препарати є малотоксичними.

Є одиничні повідомлення про алергічні реакції з підвищенням або без підвищення температури тіла в поєднанні з еозинофілією та висипом на шкірі. Препарати групи макролідів не мають перехресних алергічних реакцій з антибіотиками, які мають бета-лактамне кільце (пеніциліни, цефалоспорини). Це дозволяє використовувати їх в осіб з алергічними реакціями на бета-лактамні антибіотики.

У деяких випадках розвивається інтоксикація, пов'язана з порушенням метаболізму препаратів у печінці. Найчастіше інтоксикація спостерігається в осіб, які перенесли в анамнезі гепатит або токсичне отруєння печінки. Достатньо часто метаболізм макролідів порушується при спадкових або набутих ензимопатіях (ферментопатіях), порфіріях. При інтоксикації можуть спостерігатися печінкові симптоми (розвиток печінкової жовтяниці) або мозкові симптоми (мозкова інтоксикація: нудота, блювання). Звичайно ці симптоми швидко минають після зниження дози препаратів або їх відміни, проведення детоксикаційної терапії.

При внутрішньовенному введенні макролідів можливий розвиток флебітів, перифлебітів та тромбозів, що вимагає відміни препарату.

Однак, не дивлячись на всі наведені вище побічні дії, слід відзначити, що макролідні антибіотики є одними з найбезпечніших і малотоксичних серед усіх антибактеріальних препаратів.

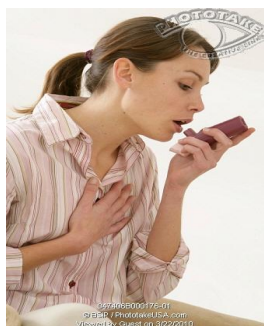
**Фторхінолони** можуть викликати алергічні реакції, диспепсичні явища, головний біль, безсоння, мають негативний вплив на хрящову тканину.

#### **4.10. Сучасні спеціальні лікарські форми в пульмонології**

Найефективнішим і найбільш фізіологічним методом введення ліків при захворюваннях легень є інгаляційний. Основними перевагами цього методу є: швидкий початок дії препарату при «цільовому» введенні ЛС в дихальні шляхи при інгаляції і його висока ефективність; невисока доза ЛС, дія тільки в системі органів дихання; менший ризик



розвитку побічних ефектів в порівнянні з таблетованими або ін'єкційними препаратами (висока безпечність); можливе проведення інгаляцій як в домашніх умовах, так і під час поїздок; в інгаляціях використовують всі фармакологічні групи препаратів, якими лікують хворих на легеневу патологію.



**Мал. 4** Принцип застосування дозованого інгалятора

### **Інгаляційними препаратами є:**

*3. Неселективні  $\beta$ -агоністи короткої дії: орципреналін (астомпент)*

*4.  $\beta_2$ -агоністи короткої дії: сальбутамол (вентолін, саламол-еко легке дихання, асталін, вентілор, сальбутамол); фенотерол (беровент, беротек).*

*3.  $\beta_2$ -агоністи пролонгованої дії: сальметерол (сальметер, серевент, серобід); формотерол (зафірон).*

*4. M-холінолітик короткої дії: іпратропію бромід (іправент, атровент).*

*5. M-холінолітик пролонгованої дії: тіотропію бромід (спірива).*

*6. Глюкокортикоїди: беклометазон (беклофорт, беклазон-еко легке дихання, бекотид, кленіл); будезонід (будекорт, будесонід-форте, пульмакс); бетаметазон (асманекс); флутіказон (фліксотид); флунісолід (інгакорт); тріамцінолон (азмакорт).*

*7. Стабілізатори мембрани тучних клітин: кислота кромогліцієва (кромоген-інгалятор; кромогексал, інтал, кромолін, кромоглін, іфірал); недокроміл (тайлед, тайлед-мінт)*

*8. Муколітик : амброксол (лазольван).*

*9. Антибіотики: фюзафюнжин (біопарокс).*

Основною умовою для інгаляційних засобів є оптимальний розмір частинок аерозолі – 2-5 мкм, що дозволяє їм проникнути в дрібні бронхи. Менші 2 мкм частинки знижують клінічний ефект, більші 5

мкм частинки медикаментів не поступають у бронхи, а всмоктуються в кровоток і створюють системні ефекти.

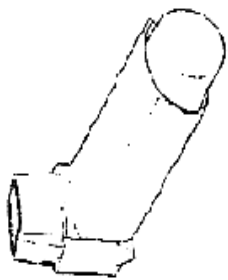
Інгалятор повинен бути простим для вживання і компактним. Сучасні інгалятори ЛЗ ділять на кілька типів:

- аерозольний дозований інгалятор;
- порошковий інгалятор;
- небулайзер.

**Аерозольний дозований інгалятор** є найпопулярнішою формою інгалятора. Основним його недоліком є необхідність координувати дихальні рухи з активацією інгалятора. Хворий повинен знати, що можна інгаляцію проводити в лежачому положенні. Перед інгаляцією інгалятор струшують, губами охоплюють мундштук інгалятора, після завершення вдиху слід затримати дихання на 5-10с для забезпечення адсорбції аерозолю.

**Порошкові інгалятори (тубухалер, спіналер)** прості у використанні, не охолоджують дихальні шляхи, але потребують достатньо високої швидкості вдиху для поступання потрібної дози лікувального засобу.

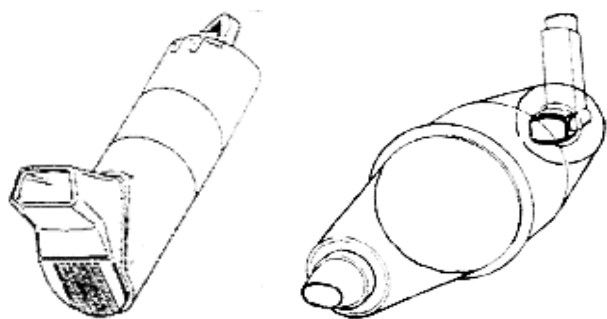
Дітям, людям зі зниженим інтелектом трудно користуватися дозованим інгалятором. Їм рекомендують спейсери.



Мал. 5 Дозований інгалятор.

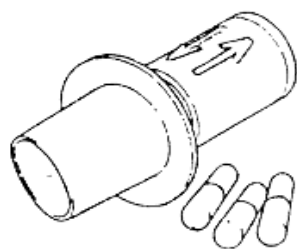
**Спейсери** – це камери, що утримують аерозоль і обмежують необхідність координації вдиху з натискуванням інгалятора, але потребують також правильної інгаляційної техніки. Його перевагами є: відсутність подразнюючої дії на дихальні шляхи; спрощується техніка інгаляції (немає необхідності синхронізувати вдих з моментом введення ліків; менше ліків затримується в порожнині рота і глотці;

ліки значно глибше проникають в дихальні шляхи. Спейсер дозволяє проводити інгаляції у хворих при нападах бронхіальної астми. Спейсер з маскою використовують для інгаляцій у дітей.

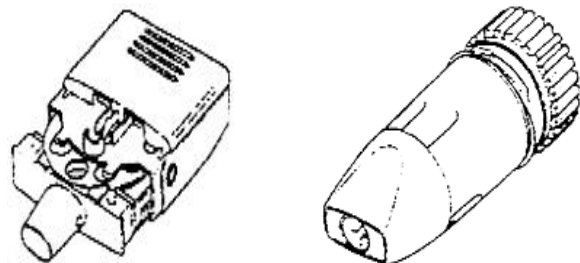


**Спінхалер** дозволяє здійснювати інгаляцію тільки кромогліцієвої кислоти, ротохалер, в доповнення до цього – ще й селективних агоністів бета-адренорецепторів і глюкокортикостероїдов. В обох інгаляторах ЛС і пристрій зберігаються окремо, для кожної інгаляції потрібна

нова капсула з ЛС. Капсули желатинові, і під час інгаляції в дихальні шляхи з ліками попадають фрагменти капсули. Якщо в інгалятор попадає волога, то ЛС злипається з капсулою і ефективність інгаляції знижується.



**Турбохалери і дискхалери** представляють собою порошкові інгалятори багаторазового використання II покоління з можливістю не тільки дозувати ЛС, але й вести відлік доз, що залишилися. Особливо це важливо для пацієнтів з важкими формами бронхообструкції. В дискхалері число доз обмежено. В турбохалері акумулюється до 200 доз і в цьому відношенні вони є дуже зручними. Недоліком їх є складність практичного застосування.



**Аутохалер** - це пристрій, що автоматично проводить інгаляцію при вдиху. Таким чином відпадає необхідність в синхронізації дихання.

Діюча речовина в них подається за допомогою фреону, накопичується в контейнері, звідки при вдиху поступає в дихальні шляхи пацієнта. Але ці пристрої не є ефективними, оскільки використовується фреон і значна частина діючої речовини осідає на стінках контейнера.

**Дискуси й ізіхейлери** мають всі переваги порошкових інгаляторів II покоління і стійкі до дії вологи. Дискус має 60 доз. При таких перевагах як синхронізація вдиху, гарантоване попадання в нижні дихальні шляхи і т.д.). Він також має показник дози, який дозволяє хворому контролювати інгаляцію ЛС. Ізіхейлер за функціями відповідає дискусу, але зберігає дизайн інгаляторів перших поколінь, що складає додатковий психологічний комфорт в його застосуванні. Ізіхейлер вміщує, як турбохалери і дискхалери, 200 доз.

**Небулайзери** - це пристрої, які дозволяють отримати мікродисперсний аерозоль з рідкого ЛС, що використовується для проведення інгаляції при захворюваннях органів дихання. Існують небулайзери двох основних типів - компресорні й ультразвукові. У компресорних небулайзерах повітря нагнітається компресором в спеціальну ємність з ЛС і, проходячи під тиском через дюзи мікроскопічного розміру, утворює частинки ліків розміром до 3-5 мікрометра (мкм). В ультразвукових небулайзерах ЛС "збивається" ультразвуком з метою отримання мікроскопічних аерозольних частинок. Їхніми перевагами є можливість проведення інгаляцій як в домашніх умовах, так і під час поїздок за допомогою стаціонарних та портативних небулайзерів з живленням від електромережі чи від портативних акумуляторів. У лікуванні хронічних легеневих захворювань застосовуються як правило, компресорні небулайзери, ультразвукові використовуються рідше, оскільки вони руйнують хімічну структуру ЛС і знижують його ефективність.

Перевагами небулайзерів є незалежність якості інгаляції від дихання хворого і швидкості вдихуваного повітря, можливість його використання у дітей і людей літнього віку, без нагляду медичного персоналу, введення в інгаляції дуже великих доз ЛЗ і різних ЛЗ через один інгалятор.



Мал. 9 Портативний компресорний



Мал. 10 Стаціонарний компресорний небулайзер

## 4.11. Критерії ефективності та безпечності лікарської терапії в пульмонології

### Критерії ефективності антибактеріальної терапії:

- Зниження температури тіла;
- Зменшення інтоксикації;
- Покращення загального стану;
- Нормалізація рівня лейкоцитів, ШОЕ, лейкоцитарної формули по загальному аналізі крові;
- Зменшення кількості гною в мокротинні;
- Позитивна аускультативна та рентгенологічна динаміка.

### Критерії ефективності лікування бронхіальної астми:

- відсутність у хворого симптомів і скарг;
- відсутність ознак бронхообструкції при спірометрії;
- зменшення кількості загострень і подовження проміжків без приступів;
- покращення якості життя хворого і здатності виконувати фізичні навантаження;
- відсутність симптомів БА, які вимушують пацієнта прокидатися вночі;
- мінімальна потреба в  $\beta_2$ -адреностимуляторах короткої дії.

Ефективність інгаляційних бронхолітиків оцінюють через 15-30 хв після їх застосування по збільшенню показників спірограми.

Ефективність ГКС, прийнятих всередину, оцінюють через 1-7 діб, інталу – через 1 міс. Критеріями ефективності терапії ГКС вважають відсутність приступів у нічний час і зменшення добової потреби в  $\beta_2$  – адреностимуляторах.

### **Критерії ефективності лікування хронічних обструктивних захворювань легень:**

- покращення відкашлювання мокротиння;
- відсутність затрудненого дихання;
- припинення виділення гнійного мокротиння;
- сповільнюється зниження показників спірограми;
- зменшується число загострень, які потребують госпіталізації, застосування антибіотиків або пероральних глюкокортикостероїдів;
- покращується якість життя хворого і його здатність виконувати фізичні навантаження.

Ефективність лікування можна оцінювати через кілька місяців за толерантністю до фізичних навантажень, об'ємом форсованого видиху.

### **Критерії безпеки лікування бронхообструктивних станів. Під час лікування бронхообструктивних станів можуть виникати:**

- при застосуванні  $\beta_2$ –адреностимуляторів: серцебиття і перебої в роботі серця;
- при передозуванні еуфіліну: серцебиття, нудота, блювання, тремор;
- при тривалому вживанні інгаляційних ГКС – захриплий голос, кандидоз порожнини рота;
- при пероральному застосуванні – збільшення маси тіла, болі в черевній порожнині (гастропатії).

Тому при лікуванні хворих з патологією органів дихання контролюють ЕКГ, АТ, цукор крові, при болях у животі проводять езофагогастродуоденоскопію, монітують концентрацію препарату в крові.

## **4.12. Принципи фармацевтичної опіки хворих**

## I. Протикашльові засоби.

11. *Протикашльові* засоби не призначаються при виділенні великої кількості харкотиння.
12. Протикашльові препарати з *кодеїном, декстрометорфаном, бутаміратом* не призначають дітям до 2 років, вагітним і лактуючим жінкам.
13. *Глауцин (глаувент)* у дітей знижує АТ (спазмолітична і протизапальна дія).
14. Декстрометорфан при тривалому вживанні або у більших дозах пригнічують ЦНС і дихання.
15. *Окселадін (тусупрекс), бутамірат і декстрометорфан* викликають кволість, головокружіння і не призначаються водіям і особам, які повинні бути уважними. Дихальний центр не пригнічують.
16. *Вище названі препарати і особливо кодеїн* не поєднують з алкоголем.
17. *Бутамірат* у великих дозах може викликати блювання, пониження АТ, діарею, пригнічує ЦНС.
18. *Лібексин* вживають, не розжовуючи, – через втрату чутливості слизової рота і глотки (має анестезуючі властивості).
19. Лібексин викликає сухість в роті і глотці.
20. Не призначати лібексин при низькому АТ.

## II. Муколітичні засоби.

1. Амброксол протипоказаний в першому триместрі вагітності.
2. Ацетилцистеїн (АЦЦ) може викликати легеневі кровотечі, порушувати функцію печінки і нирок, у хворих на БА викликати бронхоспазм.
3. Розчин АЦЦ не поєднувати в одному шприці з антибіотиками.
4. Амброксол і бромгексин можуть підвищити активність трансаміназ печінки.
5. Бромгексин не призначають дітям до 3-х років.
6. Карбоцистеїн не рекомендують особам з ерозивно-виразковими поразеннями ШКТ.

7. Відхаркувальні не поєднують з:

– протикашльовими;

– антигістамінними (згущення харкотиння!);

– сечогінними, послаблюючими (обезводнення!)

8. Відхаркувальні рефлекторної дії при перевищенні дози викликають блювання, протипоказані при захворюваннях шлунка.

9. Відхаркувальні запивають лужним питтям в додатковій кількості (на 15 – 20 % рідини більше, ніж фізіологічні потреби).

10. Клінічний ефект від відхаркувальних засобів настає на 6-7 день.

11. В перші 2-3 дні вживання препаратів кашель і виділення харкотиння посилюються.

12. При гострому процесі перевагу треба віддавати рослинним препаратам.

13. При передозуванні йодидів розвивається йодизм (риніт, сонливість), гіпертиреоз (особливо після 40 років).

14. Рослинні відвари здійснюють регенерацію слизової бронхів завдяки мікроелементам, біогенним стимуляторам.

15. Лікування ацетилцистеїном треба починати з невисоких доз (100–200 мг), тому що ефект високих доз може бути непередбачуваним і приводити до вираженої гіперсекреції.

16. Ацетилцистеїн протипоказаний в I триместр вагітності, в подальшому застосовується тільки за суворими показаннями під контролем лікаря.

17. При пероральному прийомі ацетилцистеїну антибіотики треба приймати через 2 год.



18. Бромгексин та амброксол не сумісні з лужними розчинами, з препаратами, які містять кодеїн, з холінолітиками.

19. Амброксол збільшує ступінь проникнення антибіотиків в бронхіальний секрет та слизову оболонку бронхів.

20. Карбоцистеїн не призначають особам з ерозивно-виразковими ураженнями шлунково-кишкового тракту.

21. Відхаркувальні лікарські засоби не призначають лежачим хворим.

### **Безрецептурні ЛП, які використовуються при захворюваннях органів дихання**

Актифед р-н 100мл

Актифед експекторант 100мл у флаконах.

Алтес корені – 40г

Алтейка – сироп 100 мл

Алтемікс – сироп 100мл

Амбробене – р-н 7,5мл 40 мл 100мл; сироп 15 мг/ 5мл, 100мл;  
таблетки 30мг №20

капсули 75 мг №10

Амброгексал – таблетки 30 мг №20; сироп 3мг №20

Амбросан – краплі 7,5 мг/1 мл 50мл

Амбротард – капсули 75 мг №10

Ангінал – сироп 130 мл або 320 мл у флаконах

Атма – 20, 50, 100 мл

АЦЦ таблетки 100, 200, 600 мг -№20

Хо-бальзам – 45, 85, 100, 170 мл.

Бро-зедекс - 100мл сироп

Бромгексин 4 мг 8 мг – таблетки, сироп, краплі

Бронхіол сироп 130, 320 мл

АЦЕСТАД 100, 200, 600 мг, №20.

Бронхіальний бальзам Бельс – сироп 200 мл у пляшках

Бронхобрю – сироп 125 мл

Бронхипрет – краплі 50 мл, 100 мл; сироп 50 мл, 100мл; таблетки № 20, №50, №100

Бронхолітин сироп 125мл

Бронхомед – сироп 100 мл

Бронхосан – краплі 25 мл

Бронхофіт – настойка 100 мл

Бронхостоп – сироп 120 мл

Геломиртол – капсули 120 мг №20

Геломиртол форте – капсули 300 мг, № 20

Доктор-Мом – сироп 100 мл; пастилки № 20

Евкабал – сироп 100 мл

Капсули з анісовою олією - №30

Кодесан – таблетки №10

Кодетерп – таблетки №10

Кодтерпін – таблетки №10

Колдрекс бронхо – сироп 100мл

Комбігріп – сироп 100мл

Кофол – сироп 100мл

Кофекс – сироп 60 мл

Лінкас- сироп 90 мг

Лазолван – таблетки 30 мг №20, №50; сироп 15мг/5 мл по 100 мл у флаконі;

сироп по 30 мг/5мл по 100 мл у флаконі

Мікстура від кашлю – порошок 19.55 мг

Мілістан – таблетки №20; сироп 100 мл

Медокс – сироп 100 мл; капсули №20; таблетки №20

Мукалтин – таблетки №10

Муцитус – таблетки 150, 300 мг, №12, №30

Пертусин – сироп 50, 100 мл

Подорожника сироп Др. Тайса – 100, 250 мл

Проспан – сироп 100 мл; таблетки №10

Солодки корінь – сироп 50, 100 мл

Стоптусин - краплі 10 мл, сироп 100 мл, таблетки № 20

Суприма бронхо – сироп 100 мл

Таблетки від кашлю - № 10

Травісил – сироп 50, 100 мл; пастилки №16

Траліфед – сироп 100 мл

Трайфед експекторант – сироп 125, 250 мл

Тусин – сироп 125, 250 мл

Тусин плюс – сироп – 118 мл

Умкалор розчин 20, 50 мл

### Тести для самоконтролю

1. Який з нижченаведених препаратів є препаратом вибору для профілактики виникнення нападів бронхіальної астми:

- Ф. Сальбутамол
- Г. Но-шпа
- Н. Кромолін-натрій
- І. Еуфілін
- Ж. Тавегіл

2. Відвідувач аптеки 46 р., хворий на хронічний бронхіт, звернувся з приводу придбання препарату для полегшення відходження густого в'язкого харкотиння. Ваша порада?

- Ф. Лібексин
- Г. Амброксол
- Н. Сальбутамол
- І. Синекод
- Ж. Сироп кореня солодки

3. Як доцільно починати зняття приступу бронхіальної астми?

- Ф. Інгаляція  $\beta_2$ -адреноміметика
- Г. Інгаляція глюкокортикостероїда
- Н. Адреноміметики парентерально
- І. М-холінолітики парентерально

Ж.  $H_2$ -гістаміноблокатори перорально

4. У 6-літньому віці дитина захворіла на пневмонію, з приводу якої був призначений антибіотик. Після лікування дитина втратила слух. Яка група антибіотиків могла викликати це ускладнення ?

- Ф. Аміноглікозиди
- Г. Цефалоспорини
- Н. Макроліди
- І. Пеніциліни природні
- Ж. Пеніциліни напівсинтетичні

5. Вагітна жінка захворіла на пневмонію тяжкого перебігу. Який з названих антибактеріальних препаратів доцільно їй призначити:

- А. Цефотаксим
- В. Гентаміцину сульфат
- С. Тетрацикліну гідрохлорид
- Д. Офлоксацин
- Е. Бісептол

- В. Бронхіальна астма
- С. Пневмоторакс
- Д. Випітний плеврит
- Е. Множинні переломи ребер

6. До протикашлевих препаратів НЕ відноситься:

- Ф. Синекод
- Г. Тусупрекс
- Н. Бронхолітин
- І. Декстрометорфан
- Ж. Бромгексин

7. До відхаркуючих препаратів відносяться всі, крім:

- А. Флавамед
- В. Бромгексин
- С. Мукалтин
- Д. Синекод
- Е. Бромгексин

8. Який з наведених нижче інгаляційних середників не є  $\beta_2$ -агоністом?

- Ф. Вентолін
- Г. Серевент
- Н. Беротек
- І. Астмопент
- Ж. Бекотид

9. Який з наведених нижче станів не призводять до появи рестриктивної дихальної недостатності?

- А. Гострий бронхіт

10. Який з нижченаведених препаратів не відноситься до бронходилататорів?

- Ф. Теофілін
- Г. Платифіліну гідротартрат
- Н. Спірива
- І. Ізадрин
- Ж. Бронхосан

11. Основною причиною розвитку гострого бронхіту є:

- Ф. Алкоголізм
- Г. Куріння
- Н. Бактеріальна та вірусна інфекція
- І. Переохолодження
- Ж. Вживання холодних напоїв

12. Ведучим симптомом у пацієнта з гострим бронхітом є:

- Ф. Головний біль
- Г. Кровохаркання
- Н. Слабкість
- І. Кашель з виділенням мокротиння

Ж. Все вищевказане

13. Який з перелічених факторів сприяє формуванню хронічного бронхіту?

- Г. Куріння
- Д. Бактеріальна та вірусна інфекція
- Е. Переохолодження
- Ж. Гіповітаміноз
- З. Алкоголізм

14. Який характер мокротиння характерний для гострого бронхіту?

- А. Скловидна
- Б. Слизиста
- В. Піниста рожева
- Г. «Іржава»
- Д. З прожилками свіжої крові

15. Ведучим симптомом у пацієнта з обструктивним бронхітом є:

- Г. Задишка
- Д. Головний біль
- Е. Загальна слабкість
- Ж. Гарячка
- З. Кровохаркання

16. При кашлі з виділенням

гнійного мокротиння не призначається:

- А. Лазолван
- Б. Відхаркувальна мікстура
- В. Флюдітек
- Г. Кодеїн
- Д. Бромгексин

17. Ведучим симптомом у пацієнта з бронхіальною астмою є:

- Г. Кашель з виділенням гнійної мокроти
- Д. Приступи задухи
- Е. Кровохаркання
- Ж. Виділення харкотиння «повним ротом»
- З. Інспіраторна задишка

18. При лікуванні гнійного бронхіту використовується:

- А. Амоксицилін, амброксол
- Б. Бекотид, інтал
- В. Кодеїн, лібексин
- Г. Кофеїн, кордіамін
- Д. Серевент, кромолін-натрій

19. Який з нижченаведених препаратів використовується для розрідження густого в'язкого харкотиння?

- Г. Теофілін
- Д. Сальбутамол

- Н. Глауцин
- І. Сульфокамфокаїн
- Ж. Йодид калію

20. Абсцес легені – це:

- А. Запальний процес легені
- В. Розплавлення легені
- С. Утворення в легені обмеженої порожнини з гноєм
- Д. Накопичення рідини в плевральній порожнині
- Е. Нічого з вищевказаного

21. Неспецифічні включення в харкотинні при бронхіальній астмі - це:

- Ф. Лейкоцити
- Г. Корки Дітріха
- Н. Атипові клітини
- І. Спіралі Куршмана та кристали Шарко-Лейдена
- Ж. Еластичні волокна

22. Побічною дією інгаляційних глюкокортикостероїдів є:

- А. Тремор рук
- В. Кандидоз порожнини рота
- С. Головний біль
- Д. Пронос
- Е. Судоми

23. Накопичення рідини в плевральній порожнині

*спостерігається при:*

- Ф. Бронхіті
- Г. Емфіземі легень
- Н. Абсцесі легень
- І. Бронхоектатичній хворобі
- Ж. Ексудативному плевриті

24. Основними симптомами пневмонії є:

- А. Слабість, головний біль, скловидна мокрота, приступи задухи
- В. Болі в грудній клітці, задишка, гарячка, пітливість
- С. Задишка, кашель в лежачому положенні, набряки на ногах
- Д. Кашель з виділенням слизистого мокротиння, м'язова слабкість
- Е. Тривалий субфебрилітет, втома, втрата апетиту, схуднення

25. Які препарати є основними в медикаментозному лікуванні пневмонії?

- Ф. Муколітики
- Г. Бронходилататори
- Н. Протикашлеві
- І. Антибіотики
- Ж. Нестероїдні протизапальні препарати

26. Для приступу бронхіальної

*астми характерно:*

- A. Болі в грудній клітці
- B. Задишка з затрудненим виходом
- C. Кровохаркання
- D. Кашель з виділенням жовто-зеленого харкотиння
- E. Все вищевказане

*27. Які з вказаних характеристик не характерні для ексудату:*

- F. Вміст білка більше 30 г/л
- G. Питома густина більше 1015
- H. Позитивна реакція Рівальта
- I. Негативна реакція Рівальта
- J. Велика кількість лейкоцитів при мікроскопії

*28. Відсоток попадання лікарського препарату в легені при використанні порошкового інгалятора (турбухалера) складає:*

- A. 30-32%
- B. 12-15%
- C. 5-10%
- D. 40-50%

E. 60-80%

*29. Відсоток попадання лікарського препарату в легені при використанні дозованого аерозолу складає:*

- F. 30-32%
- G. 12-17%
- H. 5-10%
- I. 40-50%
- J. 60-80%

*30. До базової терапії ХОЗЛ відносять:*

- A. Протикашлеві
- B. Відхаркуючі
- C. Антибіотики
- D. Бронхолітики
- E. Антигістамінні

### **Еталони відповідей**

1C, 2B, 3A, 4A, 5A, 6E, 7D, 8E, 9B, 10E, 11C, 12D, 13A, 14B, 15A, 16D, 17B, 18A, 19E, 20C, 21D, 22B, 23E, 24B, 25D, 26B, 27D, 28A, 29B, 30D.



### 5.1. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях сечовидільної системи

Захворювання нирок може починатися гостро із загальних симптомів: підвищення температури тіла зі значним коливанням її протягом доби, лихоманки, надмірного потовиділення, нудоти, блювання, болю голови, м'язів та суглобів. Гострий початок захворювання характерний для гострого пієлонефриту чи загострення хронічного.

Патологія сечовидільної системи найчастіше проявляється змінами в сечі, набряками, підвищенням АТ. Про них іноді можна довідатись навіть з опитування хворого. Під час опитування уточняють, коли вперше було виявлено зміни в сечі, підвищення АТ і що передувало їм. У випадку загострення хронічного перебігу, необхідно з'ясувати перебіг кожного рецидиву, які медикаменти чи інші лікувальні засоби використовувались для його лікування, оцінити їхню нефротоксичність та адекватність доз, наслідки терапії. Часто хвороби нирок перебігають безсимптомно, тому опитування пацієнта повинно бути детальним і цілеспрямованим. Уточнення скарг хворого дає можливість мати первинне уявлення про перебіг захворювання. Пацієнти звертають увагу на порушення процесів сечовиділення, характер сечі, біль, набряки тощо.

Важливе діагностичне значення мають зміни добової кількості сечі. *Діурез* (добова кількість сечі) залежить від характеру їжі, кількості спожитої рідини, температури навколишнього середовища, характеру праці. Добова кількість сечі у чоловіків становить, в середньому, 1500-2000 мл, а у жінок 1200-1600 мл. Величини, нижчі за 0,5л за добу і вищі за 2л за добу, вважають патологічними.

Діурез менше ніж 500 мл за добу, або 20мл за 1год, називається *олігурією*, менше ніж 100 мл за добу – *оліганурією*. Відсутність виділення сечі – *анурією*. Фізіологічна олігурія виникає внаслідок обмеженого вживання рідини з їжею, втратою її внаслідок інтенсивного

фізичного навантаження, в спеку, тощо. Патологічна оліганурія та олігурія виникає в період збільшення набряків під час гострого гломерулонефриту, термінального ступеня ХНН, у разі шоку, недостатності кровообігу, цирозу печінки, проносу, блювання, масивної крововтрати, високої температури тіла.

**Анурія** – частий симптом ГНН, виникає за наявності механічних перешкод у сечових шляхах (камінь, пухлина).

**Поліурія** – виділення понад 2000 мл сечі за добу або понад 85мл/год. У здорових людей поліурія буває як наслідок надмірного вживання рідини, за певних особливостей харчування (кавуни, виноград тощо), при виражених емоціях, внаслідок зниження температури навколишнього середовища. Патологічна поліурія може бути ниркового та позаниркового походження. Збільшення добової кількості сечі ренального походження зустрічається у поліуричній стадії ГНН, за наявності гострого та хронічного інтерстиціального нефриту, ниркового діабету, діабетичного гломерулосклерозу, старечого нефросклерозу, при спадкових та набутих ураженнях ниркових каналців та у реципієнтів після пересадки нирки. Поліурія екстраренального походження спостерігається у випадку цукрового та нецукрового діабету, первинного альдостеронізму, після застосування медикаментів сечогінної дії при серцевій недостатності, під час зменшення набряків.

**Ніктурією** – називають переважання нічного виділення сечі над денним у 1,5-2 рази. Найчастіше зустрічається при ХНН. Більша частина сечі (70-80%) виділяється вдень, найбільша її кількість виводиться між 15 та 18 год., найменша – між 3 та 6 годинами.

Окрім змін добової кількості сечі хворий звертає увагу на *зміну її забарвлення*: від молочно-білої при фосфатурії до кольору м'ясних помиїв – червоного і бурого у випадку гематурії (гломерулонефрит, СКХ, пухлини нирки чи сечового міхура, травма нирок, геморагічний діатез, інфаркт нирки), а також гемоглобінурії (масивний гемоліз). Забарвлення сечі у червоний колір можливе після споживання буряків,

вишень, ожини; зеленувато-бурого – після ревеню, сени; білого – після риб'ячого жиру. Оранжевий колір надають сечі фурагін, фурадонін, рифампіцин; рожевий, червоний, червоно-коричневий – метилдофа, дилантин, фенотіазін; буро-зеленого – фенацетин; зелений і синьо-зелений – амітриптилін і метиленовий синій; жовтогарячий – хлорохін, рибофлавін; рожевий – аспірин, фенілін.

Важливе значення належить болям у попереку. Для оцінки інтенсивності больового відчуття у поперековій ділянці, що до певної міри відповідає гостроті патологічного процесу в нирках, проводять *симптом Пастернацького*, який розцінюють як слабо, помірно чи різко позитивний. Техніка проведення: спочатку наносять несильний удар ребром долоні або кулаком правої руки по дорзальній поверхні лівої кисті, яка щільно прилягає до нижнього відділу грудної клітки вище від поперекової ділянки. Цей "контрольний" удар потрібний, щоб хворий при звичаївся до відчуття, яке отримає від удару в ділянці попереку поруч з хребтом і латеральніше, в місці проекції нирок.

Позитивний "латеральний" симптом Пастернацького спостерігається при гострому пієлонефриті, загостренні хронічного та гострому гломерулонефриті, СКХ, туберкульозі нирок і т.д. Позитивний "медіальний" симптом частіше буває при таких захворюваннях, як радикуліт та міозит.

**Больовий синдром** обумовлений ураженням нирок та сечових шляхів і може бути одно- та двобічним. У цьому випадку слід з'ясувати час виникнення, чи пов'язаний з іншими скаргами (якщо так, то якими саме), тривалість нападу болю, чи був він напередодні, чи були травми нирки і попереку, чи відходили камені і чи є вогнища запалення в організмі. Однобічний приступоподібний, інтенсивний біль з іррадіацією вниз – у пахвинну ділянку, статеві органи, внутрішню поверхню стегна називається *нирковою колікою*. Ниркова коліка, як правило, виникає раптово, під час або після фізичного навантаження, швидкої ходи, тряскої їзди, вживання великої кількості рідини. На інтенсивність болю не впливає зміна положення тіла, він поширюється на всю поверхню живота і може тривати від декількох хвилин до

декількох годин або навіть діб, періодично затихаючи. Часто ниркова коліка супроводжується дизуричними проявами: частим сечовипусканням, рідше анурією (рефлекторного генезу), різьми в сечоводі. Нерідко сеча при цьому забарвлена кров'ю. Перебіг ниркової коліки може супроводжуватися нудотою, блюванням, парезом кишківника, рефлекторним напруженням м'язів передньої черевної стінки. Вона виникає при появі перешкоди на шляху відходження сечі з ниркової миски, гострої непрохідності сечоводу, закупореного конкрементом, кусочком пухлини, яка розпадається, згустком крові, казеозних мас, шматочками слизу або гною у пацієнтів з туберкульозом нирок чи пієлонефритом. Різко виражений біль виникає внаслідок перегину сечоводу, що призводить до спастичного скорочення його м'язів, затримки сечі в нирковій мисці і підвищення тиску в нирковій капсулі.

Тривалий ниючий біль у попереку, зумовлений розтягненням капсули, може бути ознакою пухлини нирки, хронічного пієлонефриту, гострого чи швидкопрогресуючого гломерулонефриту.

**Сечовий синдром** характеризується змінами в аналізах сечі у вигляді протеїнурії, рівень якої не перевищує 3г/добу, що може поєднуватися з еритроцитурією (мікро- чи макрогематурія), циліндрурією (гіалінові, зернисті, еритроцитарні); наявністю у сечі епітеліальних клітин; зменшенням клубочкової фільтрації; дизуричними проявами.

**Нефротичний синдром** – це клініко-лабораторний симптомокомплекс, що характеризується протеїнурією більше  $1\text{г}/\text{м}^2$  на добу (3,5-4г/добу), гіпопротеїнемією (до 60г/л) з гіпоальбумінемією менше 25г/л, гіпер-альфа<sub>2</sub> глобулінемією, гіперліпопротеїнемією, ліпідурією, набряками.

Нефротичний синдром супроводжує гостру та хронічну форму гломерулонефриту, діабетичну нефропатію, системні захворювання сполучної тканини та амілоїдоз. Першою ознакою нефротичного синдрому найчастіше є пінистість сечі. Маніфестація нефротичного

синдрому супроводжується анорексією, болем у животі, набряками та загальною слабкістю. Системний артеріальний тиск може бути зниженим, підвищеним або нормальним. Розвивається оліго- або анурія.

Для *набрякового синдрому* характерні “бліді” набряки, які з’являються переважно вранці, передусім у місцях, де є гідрофільна, пухка підшкірна основа, тобто на обличчі, повіках, гомілках, стегнах, поперековій ділянці. Поширюючись, вони захоплюють підшкірну основу сідниць, крижів, верхніх кінцівок. Набряклість може розвиватися на фоні зменшення діурезу або ж при збереженій кількості добової сечі. Можливий раптовий початок набряків або поступовий на тлі розвитку клінічної картини. Швидко виникає атрофія м’язів, яка маскується набряком. При тяжкому перебігу можливі асцит, гідроторакс, опухання колін, мошонки, збільшення живота, розтягування шкіри, утворюються *striae distensae*.

Гостра гіперволемія призводить до розширення порожнин і меж серця (гідроперикард), що супроводжується скаргами на утруднене дихання, біль за грудиною. Спостерігаються зміни аускультативних даних, а саме: послаблення першого та акцент другого тонів серця, у важких випадках вислуховується систолічний шум над верхівкою серця за рахунок виникнення відносної недостатності мітрального клапана, ритм галопу.

Набряклість обумовлена зниженням клубочкової фільтрації, посиленням каналцевої реабсорбції натрію та води, розвитком гіпоальбуміємії і зниженням онкотичного тиску крові, посиленням секреції альдостерону й антидіуретичного гормону, збільшенням капілярної та тканинної проникності внаслідок збільшення активності гіалуронідази, яка призводить до деполімеризації гіалуронової кислоти – основної речовини сполучної тканини.

**Синдром артеріальної ренальної гіпертензії** виникає внаслідок органічного ураження нирок або ниркових судин. Ренальну гіпертензію ділять на три групи: *ренопаренхімну*, яка розвивається за умови

двобічного (при гострому та хронічному гломерулонефриті, хронічному пієлонефриті, діабетичній нефропатії, полікістозі нирок, вузликовому периартеріїті, СЧВ, склеродермії, радіаційному нефриті, пізньому гестозі тощо) та одnobічного (при гіпоплазії, інфаркті, туберкульозі, пухлині, травмі нирки, нефролітазі, гідронефрозі, хронічному пієлонефриті) ураження; *реноваскулярну (вазоренальна)*, – причиною розвитку якої є: атеросклероз ниркової артерії, фіброзно-м'язова дисплазія, аортоартеріїт, стиснення артерії ззовні, тромбоз-емболія, аномалії (атрезія, гіпоплазія, додаткова подвійна A.renalis), аневризми або стеноз, тромбоз, аномалії (a. renalis); *гіпертензії змішаної (судинно – паренхіматозної) природи*, які можуть формуватися при педункуліті, полікістозі нирок, пухлинах і кистах, нефроптозі та порушеннях уродинаміки.

Патогенез ренальної гіпертензії обумовлений затримкою натрію й води внаслідок зниження кровопостачання нирок, ШКФ та підвищення реабсорбції натрію при дифузних захворюваннях нирок. Це призводить до гіперволемії, підвищення вмісту натрію в стінці судин, що спричинює її набухання і підвищення чутливості до пресорних впливів ангіотензину та катехоламінів. Крім того, важливе значення має підвищення активності реніну й активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпатико-адреналової системи (САС).

Механізм активізації РААС: ренін взаємодіє з ангіотензиногеном (синтезується печінкою), внаслідок чого утворюється ангіотензин I, а потім, під дією АПФ – ангіотензин II, який є гормоном із сильною пресорною прямою дією на гладкі м'язи артеріол. Ангіотензин II має здатність впливати на збільшення активності стимуляції секреції альдостерону кірковою речовиною надниркових залоз.

Під впливом альдостерону в стінках периферичних судин нагромаджується натрій, що призводить до їхнього набряку, підвищення тону та реактивності на дію пресорних чинників. Дані зміни особливо помітні в умовах високої активності САС.

З розвитком ішемізації нирок відбувається пригнічення продукції ними депресорних речовин (простагландинів, брадикініну). Слід врахувати те, що простагландини А та Е нейтралізують дію ангіотензину II, розширюють ниркові артерії, посилюють нирковий кровообіг, екскрецію натрію та води. Тому ренальну гіпертензію можна розглядати як алгебраїчну суму рівнів секреції реніну з наступною активізацією РААС та зменшенням простагландинової активності нирок.

Синдром ренальної гіпертензії зустрічається у віці до 20 та після 60 років, характерний стрімким підвищенням АТ, що стабілізується на високих цифрах; злоякісним перебігом гіпертензії; хворобою нирок в анамнезі; і виникненням гіпертензії під час вагітності.

**Ренально-анемічний синдром.** Нирки виконують важливу роль у регуляції гемопоезу. Класичним симптомом порушення функції нирок є нормохромна (може бути гіпохромна) нормоцитарна, гіпопроліферативна мультифакторного походження анемія, розвиток якої пов'язаний із посиленням гемолізу, станом гіперкатаболізму, мікрокровотечами, недостатністю заліза та вітамінів (В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти), інтоксикацією алюмінієм та солями важких металів, скороченням тривалості життєвого циклу еритроцитів внаслідок низької активності Na<sup>±</sup>, K<sup>±</sup>АТФ-ази, підвищенням рівня інгібіторів еритропоезу та, звичайно, порушенням продукції еритропоетину, необхідного для потреб гемопоезу. Нирки – головне джерело еритропоетину.

Еритропоетин – це гліколізований поліпептид із молекулярною масою 34000, до складу якого входять 165 амінокислот. Він який бере участь у стимуляції процесів проліферації й дозрівання ранніх проміжних форм еритропоетинчутливих клітин, прискорення дозрівання нормобластів і кістковомозкових ретикулоцитів.

Іншою важливою причиною анемії при патології нирок є гемоліз внаслідок підвищеного руйнування еритроцитів у морфологічно змінених (відкладання фібрину, дистрофічні зміни ендотелію)

артеріолах і капілярах. Проходячи через такі змінені мікросудини, еритроцити травмуються, втрачають свою форму і швидко гемолізуються. При нирковій недостатності змінюється метаболізм заліза – його зменшене вживання при перебуванні на малобілковій дієті, токсичний вплив на синтез гему. Розвиток анемії ренального походження найчастіше зустрічається при хронічній нирковій недостатності.

**Дизуричний синдром** характеризується порушенням сечовипускання при збереженій добовій кількості сечі. Його ознаками є болі, різі при сечопуску, утруднення, несправжні позиви на сечовипускання. Він супроводжує уретрит, цистит, СКХ, сечові діатези. Дуже часто дизуричний синдром супроводжується полакіурією – збільшенням кількості сечовипускань за добу (понад 7). Зустрічається при таких захворюваннях як цистит, при проходженні каменів і солей чи згустків крові, гною, порушенні іннервації сечового міхура. До розладів сечовипускання можна віднести енурез і полакіурію.

**Енурез** – (нетримання сечі) найчастіше має функціональний характер – у дітей внаслідок недосконалості функціонування системи нервової регуляції тонуусу сечовидільних шляхів, у людей похилого віку внаслідок втрати цього тонуусу.

**Полакіурія** – збільшення кількості сечовипускань за добу (понад 7). Зустрічається при циститі, проходженні каменів і солей чи згустків крові, гною та порушенні іннервації сечового міхура.

**Синдром хронічної ниркової недостатності.** Хронічна ниркова недостатність (ХНН) – це патологічний симптомокомплекс, обумовлений різким зменшенням кількості функціонуючих нефронів, що призводить до порушення інкреторної та екскреторної функції нирок, гомеостазу, розладу всіх видів обміну речовин, кислотно-лужної рівноваги, діяльності всіх органів і систем.

ХНН супроводжується дуже часто головними болями, обумовленими супутнім розвитком ренальної *артеріальної гіпертензії*. Зазвичай гіпертензію, навіть значну і тривалу, пацієнти не відчують,



проте можуть спостерігатися і гіпертензивні кризи. Крім того, біль голови при ХНН може виникати внаслідок набряку мозкових оболонок, підвищення температури тіла, інтоксикації, васкуліту тощо.

У II-III стадії ХНН виникають сухість і свербіж шкірних покривів, різноманітні симптоми зі сторони шлунково-кишкового тракту. Найтипівішими є скарги на втрату апетиту, сухість у ротовій порожнині, нудоту, блювання, пронос, біль у животі різного характеру, інтенсивності та локалізації. Найчастіше порушення діяльності органів травлення є у хворих з тяжким ступенем ХНН і наявністю нефротичного синдрому.

Можливий розвиток ангіопатії сітківки, ретинопатії зі зниженням гостроти зору, відчуттям “миготіння мушок” та “сітки” перед очима. Зниження слуху і глухота можуть виникати у хворих із хронічною нирковою недостатністю у разі призначення ототоксичних антибіотиків.

Хронічна ниркова недостатність є причиною дратівливості, порушення сну, зниження пам'яті, працездатності, дисменореї та імпотенції.

## **5.2. Захворювання нирок і сечовивідних шляхів, які вимагають обов'язкового втручання лікаря**

### **Гострі ураження нирок: гострий пієлонефрит, гострий гломерулонефрит**

**Пієлонефрит (ПН)** – це неспецифічне інфекційно-запальне захворювання ниркового інтерстицію з послідовним ураженням усіх ниркових структур, що призводить до формування вогнищового нефросклерозу.

**Етіологія.** Найчастіше причинами ПН є грамнегативна флора (кишкова паличка, протей), стафілококи, ентерококи, клебсієла,

мікоплазма, уреоплазма, хламідії, віруси, гриби (*Candida albicans*). Основною причиною переходу гострого у хронічний ПН є передчасне припинення лікування.

**Патогенез.** Сприяючими чинниками розвитку та проникненню інфекції при ПН є бактеріурія, рефлюкси чи обструкція сечових шляхів на різних рівнях, інструментальні методи дослідження сечовидільної системи (цистоскопія, катетеризація нирок), вік (особливо похилий та старечий), природжена патологія (рубці і вроджені звуження сечоводів, подвоєння мисок та сечоводів), вагітність, цукровий діабет, подагра, мієломна хвороба, медикаментозний вплив (вживання естрогенів призводить до дилатації верхніх сечових шляхів), захворювання передміхурової залози і парауретральних залоз, переохолодження. Збудники захворювання проникають у нирки гематогенним (низхідним), лімфогенним та урогенним (висхідним) шляхами. Важливу роль відіграє зниження клітинного імунітету та порушення структурно-функціональної організації клітинних мембран. При ПН пригнічується фагоцитарна активність лейкоцитів.

Зменжується кількість Т-лімфоцитів, яка є найнижчою у випадку частих рецидивів, тривалого перебігу захворювання та наявності супутніх хронічних процесів.

**Пієлонефрит буває:** гострий (серозний, гнійний, некротичний) і хронічний: у фазі активного запалення; латентного запалення; і фазі ремісії.

**Пієлонефрит буває:** однобічний і двобічний, первинний (гематогенний) і вторинний (висхідний, уриногенний).

Пієлонефрит може супроводжуватись додатковими характеристиками: артеріальною гіпертензією, транзиторною нирковою недостатністю, хронічною нирковою недостатністю. Ускладнення пієлонефриту - це гідронефроз, паранефрит, уросепсис.

**Гострий пієлонефрит (ГПН)** – це перший епізод бактеріально обумовленого ураження інтерстицію нирки. Пієлонефрит вважають гострим, якщо він триває до 6 місяців.

### **Діагностичні критерії:**

**Загальноклінічні симптоми:** клінічна картина розвивається від початкової ендотоксимії (внаслідок накопичення токсичних продуктів у крові) до системного ендотоксикозу (відповідь на запалення на рівні організму).

**Ознаки:** гіпертермія (до 39-40°C і вище), лихоманка, профузна пітливість, яка призводить до зниження температури тіла на короткий термін та повторюється декілька разів на добу, ознаки дегідратації – сухість шкіри, інколи герпетичні висипання, сухий, обкладений язик, тахікардія, гіпотонія, головний біль, осалгії та міалгії. Можливі уросепсис, бактеріальний шок.

**Місцеві симптоми:** біль, напруга м'язів та відчуття холоду у поперековій ділянці, який буває тупим, а іноді дуже інтенсивним, з іррадіацією за ходом сечоводів, у надлобкову ділянку, низ живота. Іноді на початку захворювання болеві відчуття відсутні і з'являються через декілька днів або через 1-2 тижні. При локалізації гнояка на передній поверхні нирки можливий розвиток ознак подразнення очеревини.

Характерні дизурія, ніктурія, полакіурія, імперативні сечовипускання. Добовий діурез збільшений (поліурія), зменшений (олігурія) або збережений з виділенням мутної сечі, іноді з неприємним запахом, яка при відстоюванні дає осад (нерідко гнійний).

*У загальному аналізі крові* анемія (при тяжкому перебігу захворювання) часто гемолітичного характеру; лейкоцитоз зі зміщенням лейкоцитарної формули вліво, появою юних форм лейкоцитів, токсичною їхньою зернистістю;

можлива анеозинофілія; підвищення ШОЕ – більше 12мм/год.

*Загальний аналіз сечі.* Мутна сеча з пластівчастим, іноді гнійним осадом; протеїнурія (до 1г/л); мікрогематурія, можлива макрогематурія на тлі ниркової коліки або папілонекрозу; лейкоцитурія, піурія; циліндрурія (переважно за рахунок гіалінових, іноді лейкоцитарних циліндрів); гіпостенурія.

*Бактеріологічне дослідження сечі та видова ідентифікація збудника:* рівень бактеріурії  $\geq 10^5$  КУО/мл; найчастіше збудники – E.coli, Staphylococcus, Streptococcus, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pseudomonas.

*Біохімічний аналіз крові:* підвищення рівня С-реактивного білка, альфа<sub>2</sub> - та гама-глобуліну; можливе підвищення рівня сечовини та креатиніну; зниження концентрації загального білка, гіперглікемія та гіпербілірубінемія (у важких випадках); гіперфібриногенемія, зниження рівня антитромбіну III та фібринолітичної активності (ознаки ДВЗ-синдрому).

*Ультразвукове дослідження:* збільшення об'єму ураженої нирки, потовщення та зниження ехогенності паренхіми за рахунок її набряку та гіперемії. Збільшення кортико- медулярного індексу, розширення чашково-мискової системи.

**Гломерулонефрит (ГН)** – це переважно двобічне, імунно-запальне захворювання нирок з першочерговим і переважним ураженням клубочків і втягненням в патологічний процес всіх ниркових структур, що клінічно проявляється нирковими і (або) позанирковими симптомами, прогресуючим перебігом, в результаті чого розвиваються нефросклероз та ХНН.

Соціальне значення проблеми гломерулонефриту полягає не стільки в його розповсюдженні, скільки в захворюваності осіб молодого віку, ранній інвалідизації та смертності хворих.

**Етіологія:** інфекція, зумовлена гемолітичним стрептококом групи А, стафілококом, пневмококом, мікоплазмою, адено- та риновірусною інфекцією, вірусом гепатиту В; вакцинація, введення білкових

препаратів, масивна сенсibiliзація; лікарські речовини - препарати золота, D-пеніциламін; переохолодження організму.

**Патогенез.** Патогенетично ГН розглядають як імунокомплексну патологію. Потрапляння екзогенних антигенів в організм людини спричиняє формування імунних комплексів антиген-антитіло, що в свою чергу призводить до відкладання в клубочках нирок циркулюючих імунних комплексів (ЦК). Механізм розвитку даної патології, яка спричинена впливом антигенів епітеліальних клітин, пов'язаний із утворенням аутоантигенів до клітин канальців та ендотелію клубочків.

Комплекси антиген – антитіло активують гуморальні (відкладання антитіл, фактори комплементу, мембраноушкоджуючі комплекси, коагуляційні фактори крові, ейкозаноїди, цитокіни) та клітинні (нейтрофіли, тромбоцити, моноцити, Т-клітини) індуктори імунного запалення клубочка, де також розміщені рецептори до компонентів комплементу і запальних клітин.

Комплемент – це гуморальний тригер запалення. Він бере участь у ряді реакцій, які відбуваються при зв'язуванні антигену з антитілом та призводить до вивільнення продуктів із прозапальним ефектом.

Ейкозаноїди (простагландини, лейкотрієни) продукуються клітинами клубочків та клітинами, котрі інфільтрують тканину нирок. Вони модулюють інтенсивність запалення та зменшують ШКФ при ГН.

**Гломерулонефрит вважають гострим (ГГН),** коли він виникає через 2-6 тижні після бактеріального, вірусного, паразитарного захворювання, а його тривалість обмежується одним роком від початку розвитку клінічної картини. Тривалість клінічних проявів більше 4-х місяців свідчать про затяжний перебіг, більше 1-го року – про перехід в **хронічний гломерулонефрит (ХГН).**

Розрізняють, окрім даних форм, **швидкопрогресуючий гломерулонефрит (ШПГН)** – це імуноопосередковане запалення

нирок, що має злякисний перебіг, характеризується формуванням через 4-8 тижні від початку хвороби прогресуючої ниркової недостатності.

ТАБЛИЦЯ 32

**Класифікація, яка повністю узгоджується з МКХ-X**

<b>Гломеруло-нефрит</b>	<b>Синдром</b>	<b>Активність (фаза)</b>	<b>Наявність гіпертензії</b>	<b>Функція нирок</b>
Гострий	Сечовий Нефритичний Нефротичний	Активний Ремісія	Присутня Відсутня	Без порушення фуфункції  З порушенням фуфункції, ступінь
Хронічний	Сечовий Нефритичний Нефротичний	Активний Ремісія Загострення	Присутня Відсутня	Без порушення фуфункції  З порушенням фуфункції, ступінь
Швидкопрогресуючий			Присутня Відсутня	Без порушення фуфункції  З порушенням фуфункції, ступінь

## **Клінічні критерії визначення гострого та хронічного ГН:**

Скарги пацієнта, клінічна картина, зміни у лабораторних та інструментальних методах дослідження залежать від прояву синдромів захворювання, вказаних у класифікації. Окрім провідних синдромів, у хворих відмічаються наявність ознак:

– синдрому ураження ССС: задишка, кровохаркання, артеріальна гіпертензія, гостра лівошлуночкова недостатність (серцева астма та набряк легень), поширення меж тупості серця, ритм галопу, ослаблення I тону, акцент II тону на аорті, схильність до брадикардії, зміни на очному дні (звуження артеріол, феномен “перехресту”, набряк пипки зорового нерва, точкові крововиливи);

– мозкового синдрому: біль голови, погіршення зору, підвищена м'язова та психічна збудливість, зниження слуху, безсоння, ангіоспастична енцефалопатія (еклампсія);

– астеничного синдрому: загальна слабкість, підвищена втомлюваність;

– анемічного синдрому: зниження гемоглобіну в крові;

– синдрому запального ураження клубочків: біль у попереку, гарячка, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ, гіпо- та гіпергамаглобулінемія;

– синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ): підвищений рівень продуктів деградації фібрину в плазмі крові, зниження рівня антитромбіну III та фібринолітичної активності, зниження протромбінового індексу, підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів, зміни рівня фібриногену.

Для ШПГН характерний гострий початок з розвитком сечового, нефротичного, гіпертензивного, астеничного, мозкового синдромів, а також з проявами серцево-судинної недостатності, енцефалопатії, синдрому ДВЗ.

## **Хронічна хвороба нирок: хронічний пієлонефрит, хронічний гломерулонефрит**

**Хронічна хвороба нирок (ХХН).** З огляду на те, що з розвитком хронічної ниркової недостатності причина, яка обумовила незворотну втрату функції нирок вже не має суттєвого значення, поняття нозологічної форми змінюють діагнозом “хронічної хвороби нирок”, який є інтегральним.

ХХН – це захворювання, яке характеризується тривалими (не менше 3 місяців), структурними та/або функціональними нирковими змінами за даними клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень, які водночас дають підставу для виключення гострого характеру патологічного процесу в нирках (Внутрішні хвороби: Т. 1 / За ред. проф. Глушка Л. В. – ІФДМА, 2004. – с. 316).

Отже, критеріями визначення ХХН є дані про ураження нирок тривалістю понад 3 місяці, які проявляються структурними чи функціональними порушеннями органу з наявністю/відсутністю зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Ураження маніфестує патоморфологічними змінами ниркової тканини або змінами в крові чи сечі. ШКФ < 60мл/хв/1,73м<sup>2</sup> тривалістю 3 місяці і більше за відсутності інших ознак ураження нирок є ознакою ХХН.

*ТАБЛИЦЯ 33*

**Залежно від ШКФ виділяють 5 стадій ХХН (UKF, USA):**

<b>Стадія</b>	<b>Характеристика</b>	<b>ШКФ (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)</b>	<b>Рекомендації</b>
I	Наявність факторів ризику	≥ 90	Спостереження, зниження впливу факторів ризику
	Ураження нирок з нормальною або зниженою ШКФ	≥ 90	Діагностика та лікування основного захворювання і зниження ризику розвитку серцево-



			судинних ускладнень
II	Ураження нирок з помірним зменшенням ШКФ	60 – 89	Оцінка швидкості прогресування ХНН, діагностика і лікування основного захворювання з урахуванням факторів ренопротекції
III	Середній ступінь зниження ШКФ	30 - 59	Діагностика і лікування основного захворювання, ускладнень
IV	Значний ступінь зниження ШКФ	15 - 29	Підготовка до ниркової замісної терапії
V	Ниркова недостатність	< 15 (початок діалізу)	Ниркова замісна терапія

Швидкість клубочкової фільтрації (кліренс) – основний показник для означення функції нирок. Кліренс будь-якої речовини (Cl) є мірою об'єму плазми, з якої ця речовина повністю виводиться за одиницю часу. Тобто  $Cl = UV/P$ , де U – концентрація речовини в сечі, V – об'єм сечі за одиницю часу, P – концентрація речовини в плазмі. У клініці ШКФ адекватно оцінюють за кліренсом ендogenous креатиніну. Проведення розрахунків проводять за формулою:

$$Cl = \frac{(140 - \text{вік[роки]} * (\text{маса\_тіла[kг]}))}{72 * (\text{вміст\_креатиніну\_в\_сироватці[mг\%]})}$$

Для жінок розраховані значення множать на 0,85.

Нормою для чоловіків вважають значення, яке становить 97 – 137 мл/хв на 1,73м<sup>2</sup>, а для жінок – 88 – 128 мл/хв на 1,73м<sup>2</sup>. Після 45 – 50 річного віку ШКФ поступово знижується на 6,5мл/хв за 10 років.

За стадіями хронічної хвороби нирок визначають необхідність проведення органопротекції або замісної терапії, яку рекомендують починати за рівня ШКФ нижче 60мл/хв. Ренопротекція передбачає проведення заходів супутньої терапії, яка сприяє збереженню залишкової функції нирок (інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II). При встановленні терміну початку діалізу виходять з того факту, що у випадку його раннього проведення (при ШКФ 12 – 15мл/хв) якість життя хворих вища, ніж у тих, яким він початий пізніше (при ШКФ  $\leq$  7,5мл/хв).

Адекватне лікування хворих на хронічну хворобу нирок дає змогу майже вдвічі продовжити додіалізний період.

**Хронічний пієлонефрит (ХПН)** – це хронічний неспецифічний інфекційно-запальний процес з переважним і першочерговим ураженням інтерстиціальної тканини, чашечко-лоханкової системи і каналців нирок з наступним включенням клубочків і судин нирок.

### **Діагностичні критерії:**

1. *Фаза активного запалення:* клінічна картина, дані лабораторних та інструментальних методів дослідження, аналогічні змінам при гострому пієлонефриті.

2. *Фаза латентного запалення:*

а) *Загальноклінічні симптоми:* характерні пітливість, субфебрилітет, «безпричинне» позноблювання, особливо у нічний час, нудота, надмірна втомлюваність, головний біль, сухість шкіри, артеріальна гіпертензія.

б) *Місцеві симптоми:* на біль у попереку скаржаться більшість хворих. Двобічні, ниючі, без іррадіації больові відчуття притаманні для

первинного хронічного пієлонефриту. У разі вторинного процесу характерні асиметрія болю, його висока інтенсивність.

Спостерігається дизурія, ніктурія, полакіурія.

в) *Загальний аналіз крові:* лейкоцитоз, можливе зміщення лейкоцитарної формули вліво; прискорення ШОЕ, але не більше 12мм/год.

г) *Лабораторне дослідження сечі:* помірна лейкоцитурія – до 2500 лейкоцитів в 1мл сечі; протеїнурія зазвичай не перевищує 1г/л, величина її корелює з тяжкістю перебігу хронічної ниркової недостатності і артеріальної гіпертензії; зрідка циліндрурія, наявність якої підтверджує ниркове походження протеїнурії; можлива еритроцитурія; лужна реакція сечі, яка є ознакою її застою, інфікування або порушення кислотовидільної функції нирок; велика кількість епітеліальних клітин в осаді сечі.

Приховані лейкоцитурію, еритроцитурію та циліндрурію виявляють за допомогою кількісних проб (Нечипоренка, Амбурже, Аддіса-Каковського).

д) *Бактеріологічне дослідження сечі:* бактеріурія відсутня або ж становить  $\geq 10^2 - 10^7$  КУО/мл.

е) *Біохімічний аналіз крові:* часто змін не виявляють, можливий підвищений рівень креатиніну та сечовини.

є) *Ультразвукове дослідження нирок:* асиметрія розмірів нирок, розширення і деформація чашково-мискової системи, зменшення нирки (нирок) у розмірі, дифузна акустична неоднорідність ниркової паренхіми, відсутнє чітке диференціювання синуса від паренхіми, ущільнення сосочків нирок, тіні в мисках (пісок, дрібні камені, склероз сосочків), нерівність контурів нирок, іноді зменшення товщини паренхіми.

ж) *Екскреторна урографія*: розширення та деформація чашечок, мисок та сечоводів; асиметрія розмірів нирок; зміни показників ренокортикального індексу.

*3. Фаза ремісії*: настає після загострення хронічного пієлонефриту, де клініко-лабораторні показники затихають.

**Хронічний гломерулонефрит (ХГН)** – гетерогенне за походженням та патоморфологією захворювання, що характеризується імунно-запальним ураженням клубочків, каналців та інтерстицію обох нирок і прогресуючим перебігом, в результаті чого розвиваються нефросклероз і ХНН.

**Етіологія.** Найбільш частою причиною розвитку ХГН є перенесений гострий. Проте, може і не спостерігатися причинно-наслідкового зв'язку між *гострим і хронічним перебігом захворювання*.

### **Інфекції сечовивідних шляхів: гострий цистит, хронічний цистит,**

### **сечокам'яна хвороба**

**Цистит** – це запалення слизової оболонки сечового міхура. Причинами його виникнення є неінфекційне та інфекційне походження.

Неінфекційне походження циститу пов'язане з подразненням слизової оболонки хімічними речовинами або лікарськими засобами, які виділяються із сечею внаслідок тривалого їх приймання у великих дозах (феноцитиновий чи уротропіновий цистит); випадкового введення в сечовий міхур концентрованих розчинів чи речовин з температурою більше 45°C при його промиванні, що призводять до опіків його слизової оболонки; пошкодження чужорідним тілом (каменями при СКХ).

Інфекційне походження найчастіше спровоковане кишковою паличкою, стафілококом, стрептококом, протеєм, грибками тощо. Можливе виникнення циститів, етіологічним чинником яких є інфекції,

що передаються статевим шляхом – уреоплазма, мікоплазма, трихомонади.

Розрізняють *гострий та хронічний* перебіг циститу. Для хронічного виділяють фазу загострення та ремісії.

Провокуючими чинниками виникнення гострого чи загострення хронічного циститу найчастіше є переохолодження, різноманітні патологічні процеси в організмі людини (особливо сечовидільної системи) з тривалим інтермітуючим перебігом і стани, які викликають зниження опірності організму, - в результаті чого інфекція активно розмножується і потрапляє в сечовий міхур, викликаючи запальну реакцію.

Частіше циститом хворіють жінки, що пов'язане із особливостям анатомічної будови сечовидільної системи (у жінок коротший та ширший сечівник).

**Гострий цистит (ГЦ)** проявляється раптово, через короткий час після провокуючого чинника. Характеризується тим, що патологічний процес поширюється лишень на слизову оболонку сечового міхура. Зазвичай пацієнтів турбують інтенсивні, постійного характеру болі, з локалізацією в нижній частині живота і спини, вище лонного з'єднання. Інтенсивність больового синдрому наростає при сечовиділенні, яке є частим, особливо в нічний період доби. Іноді хворі, особливо діти, не в змозі втримати сечу. Окрім місцевих симптомів, перебіг гострого циститу клінічно проявляється ознаками інтоксикаційного синдрому. Сеча мутна, у загальному аналізі її визначають еритроцитурію різного ступеня вираженості (кров виділяється в кінці сечовиділення), лейкоцитурію чи піурію, бактерійурію. Можливий безсимптомний перебіг гострого циститу, на виявлення якого вказують зміни клінічного аналізу сечі, призначеного внаслідок іншого захворювання.

Іноді всі симптоми захворювання без проведення терапії проходять протягом 2 – 3 днів. Однак часто гострий цистит навіть при своєчасному лікуванні триває до 8-ми днів, що може бути спричинене наявною супутньою патологією (наприклад, аденомою простати).

Загострення *хронічного циститу (ХЦ)* найчастіше обумовлене несвоєчасним та неправильним лікуванням гострого. Хронічний перебіг захворювання характеризується втягненням в патологічний процес всіх стінок сечового міхура. Можливий безперервний перебіг з постійними більш чи менш вираженими ознаками захворювання або ж рецидивуючий – чергування загострень та ремісій. Загострення хронічного циститу клінічно проявляється симптомами гострого, але вони менш виражені.

**Сечокам'яна хвороба (СКХ)** – це генетично детерміноване мультифакторіальне захворювання, яке реалізує себе за певних умов проживання людини (кліматичні та геохімічні умови, національні традиції, особливості харчування, температура навколишнього середовища, вологість ґрунту, склад питної води, її насиченість мінеральними солями, солями важких металів тощо).

**Етіологія.** А-авітаміноз, D-авітаміноз, передозування вітаміном D, первинний гіперальдостеронізм, подагра, інфекція сечових шляхів, порушення обміну речовин (оксалурія,) цукровий діабет, лімфолейкози, хвороби, які супроводжуються діареєю.

**Патогенез.** Сприяючими чинниками у розвитку СКХ є порушення діурезу та рН сечі, перенасичення сечі каменетвірними солями, неадекватне співвідношення активності промоторів та інгібіторів кристалізації, рівень протеолізу сечі. Важлива роль в спричиненні розвитку нефролітіазу належить також порушенню пуринового обміну, яке призводить до високого рівня сечової кислоти в крові та сечі

**Клінічні критерії.** Симптоматика СКХ визначається болевим синдромом, гематурією, рідше – обтураційною анурією. Розвитку даного захворювання часто передують транзиторна сечокисла гіперкристалурія (уратурія), гіпероксалурія, фосфатурія, цистинурія.

Транзиторна сечокисла гіперкристалурія виникає внаслідок порушення пуринового обміну, що призводить до різкого збільшення концентрації сечової кислоти у крові. Клінічно проявляється появою у пацієнтів скарг на періодичний біль у попереку, зміни добової кількості

сечі у вигляді послідовного оліган- та поліуричного періодів, відходження з сечею великої кількості кристалів червонуватого забарвлення. Зменшення діурезу виникає внаслідок obturaції каналців конкрементами, порушенням мікроциркуляції та набряком паренхіми. Вважають, що подальший перехід у поліуричну стадію пов'язаний з досягненням певного рівня сечової кислоти у крові, яка діє діуретично, та відкладанням її депозитів периканалікулярно, що супроводжується порушенням каналцевої реабсорбції. Характерне поєднання транзиторної сечокислої гіперкристалурії з гіпертензією, хворобами системи травлення та хронічним радикулітом.

При дослідженні загального аналізу сечі зауважують велику кількість кристалів сечової кислоти, протеїнурію різного рівня, еритроцитурію (іноді гематурію), низький рівень рН, іноді циліндрурію. У більшості випадків камені сечової системи мають змішаний хімічний склад.

Гіпероксалурія проявляється ознаками оксалатної кристалурії та нападами ниркової коліки. При мікроскопічному дослідженні осаду сечі звертають увагу на велику кількість різної форми кристалів (оксалатів чи фосфорнокислих).

У загальному аналізі крові виявляють відносно великі рівні гемоглобіну та еритроцитів, що спричинене стимуляцією еритропоезу внаслідок нетривалої ішемії ниркової паренхіми.

На інтенсивність і тривалість, іррадіацію больового синдрому впливають розміри та локалізації каменя. Кристали чашечок супроводжуються мінімальною клінічною симптоматикою. Можливі скарги пацієнта на помірний ниючий біль у попереку. У загальному аналізі сечі – мікроеритроцитурія, незначна протеїнурія. Для каменів мисок характерні напади ниркової коліки. Різноманітна клінічна симптоматика притаманна каменям сечоводів. При локалізації конкремента у верхній третині сечоводу біль спершу визначається у місці його локалізації з наступною іррадіацією в попереку, пахвинну ділянку та зовнішні статеві органи. Камені ж нижньої третини сечоводу

є причиною дизуричних проявів, що проявляються частими, болісними, малими порціями сечовиділеннями. Неправильна форма каменя сечоводу сприяє доступу сечі до сечового міхура, що спричиняє виявлення патологічних змін у ній. Невеликі, з гострими краями камені, просуваючись сечоводом, викликають рефлексорний спазм його стінок, що призводить до припинення потрапляння сечі в міхур і тому вона не змінена.

Локалізація, розміри, тонус мисок та сечоводів визначають можливість самостійного відходження каменя, після чого у частини пацієнтів спостерігається макрогематурія. Тривала фіксація конкремента у просвіті сечовивідних шляхів загрожує розвитком гідронефрозу, приєднанням інфекції.

### **Ускладнення захворювань нирок**

До ускладнень захворювань нирок відносяться симптоматична ниркова артеріальна гіпертензія, хронічна ниркова недостатність, ренальна анемія, ниркова еклампсія, уремія.

**Симптоматична артеріальна гіпертензія (рено-паренхіматозна та рено-васкулярна).** Артеріальна гіпертензія (АГ) при ренопаренхімних захворюваннях - це стійке хронічне підвищення систолічного  $\geq 140$  мм. рт. ст. і/або діастолічного артеріального тиску (АТ)  $\geq 90$  мм. рт. ст.; відноситься до вторинних (симптоматичних) ниркових гіпертензій вродженого або набутого характеру. Тяжкість перебігу артеріальної гіпертензії при ураженні нирок та ниркових судин коливається від легкої лабільної до злоякісного гіпертензивного синдрому. За лабільного перебігу гіпертензії хворі скаржаться на головний біль, запаморочення, серцебиття, болі в ділянці серця, безсоння, дратівливість, зниження чи навіть втрату зору. Інколи ниркова артеріальна гіпертензія має безсимптомний перебіг, коли хворі не відчують підвищення артеріального тиску і жодних скарг з приводу цього не подають. Злоякісний перебіг характеризується дуже високими показниками артеріального тиску, особливо діастолічного,



супроводжується ураженням очного дна, тяжкими гіпертензивними кризами, гіпертонічною енцефалопатією, серцевою та тяжкою нирковою недостатністю; може ускладнюватися геморагічним інсультом, лівошлуночковою недостатністю з картиною серцевої астми та набряку легень.

Максимальне збереження функції нирок, зменшення серцево-судинних захворювань та смертності можливе лише за умови зниження АТ нижче 130/80мм рт. ст; рівень протеїнурії повинен завжди прийматися до уваги при визначенні цільового АТ. Пацієнти з протеїнурією  $\leq$  1г/добу повинні мати АТ крові  $\leq$  130/80мм. рт. ст. (середній АТ  $\leq$  100мм рт. ст.); пацієнти з протеїнурією  $>$  1г/добу повинні мати АТ  $\leq$  125/75мм рт. ст. (середній АТ  $\leq$  92мм рт. ст.).

**Клінічні критерії:** АГ виникає на фоні захворювання нирок: першочергове ураження нирок з встановленими змінами в аналізах сечі (протеїнурія, лейкоцитурія, еритроцитурія), крові (анемія, підвищення рівнів креатиніну, сечовини тощо).

У процесі розвитку захворювання характерне поступове підвищення АТ, рідко кризовий перебіг. Підвищений АТ, як правило, рідко відчувається хворими.

Є прояви патології нирок - набряки, макрогематурія чи гемоглобінурія, абдомінальний синдром, біль в попереку, порушення сечопуску, артралгії.

У встановленні діагнозу має значення аналіз сечі – протеїнурія, зміни питомої ваги, гіперстенурія при звичайній протеїнурії, гіпостенурія при порушенні функції нирок, циліндрурія, можлива абактеріальна/бактеріальна лейкоцитурія, можлива макрогематурія – та клінічний аналіз крові – збільшення ШОЕ, помірний лейкоцитоз, можливе зрушення лейкоцитарної формули вліво.

У біохімічному аналізі крові – зростання альфа<sub>2</sub>-глобулінів, гіперхолестеринемія, збільшення  $\beta$ -ліпопротеїдів і ЛПНЩ, зменшення ЛПВЩ, збільшення загальних ліпідів, гіперкоагуляція.

Для хронічної ниркової недостатності (ХНН) характерними є: зниження клубочкової фільтрації, зменшення кліренсу креатиніну, гіперкреатинемія, розвиток уремичної інтоксикації, артеріальної гіпертензії, анемії, ацидозу, ренальної остеодистрофії та затримка води.

ТАБЛИЦЯ 34

**Класифікація ступенів ХНН (МОЗ та АМН України № 65/462 від 30. 09. 2003р.)**

<b>Ступені</b>	<b>Рівень клубочкової фільтрації</b>	<b>Рівень креатиніну плазми</b>
I ступінь	< 90 мл/хв. $\geq$ 60 мл/хв.	> 0, 123 $\leq$ 0,176 ммоль/л
II ступінь	< 60 мл/хв. $\geq$ 30 мл/хв.	> 0,176 $\leq$ 0,352 ммоль/л
III ступінь	< 30 мл/хв. $\geq$ 15 мл/хв.	> 0,352 $\leq$ 0,528 ммоль/л
IV ступінь	< 15 мл/хв. або лікування методами діалізу	> 0,528 ммоль/л

ХНН характеризується повільним прогресуючим перебігом з періодами загострення та ремісії, часто з тривалим періодом відносної компенсації. Сприяючими чинниками загострення і погіршення перебігу захворювання є: загострення основного патологічного процесу в нирках (наприклад ГН чи ПН), інфекції (грип, отит, пневмонія, ангіна), харчова токсикоінфекція, гемотрансфузійні реакції тощо.

При повільному розвитку ХНН пацієнти часто почувають себе задовільно і зберігають працездатність. Це обумовлено тим, що перші симптоми захворювання можуть проявитися при зниженні клубочкової фільтрації до 40 – 25мл/хв. Саме тому, у початковій стадії ХНН клінічна картина, як правило, визначається основним захворюванням.

Проте ранніми є скарги пацієнтів на швидку втомлюваність, зниження апетиту, головний біль, порушення сну, спрагу, збільшення добового діурезу з переважанням нічного. До ранніх ознак відносять також розвиток анемії. В міру прогресування ХНН клінічні критерії стають яскравішими, визначаються ознаками ураження всіх органів і систем.

У подальшому хворі скаржаться на сухість та свербіж шкіри (внаслідок виділення через шкіру кристалів сечовини), її блідо-жовтий чи жовто-бронзовий відтінок. При огляді часто знаходять геморагічний (петехії, екхімози, пурпура) і(або) поліморфний висип різного походження (інфекційного, алергічного). Можливі некрози та виразки м'яких тканин. Обличчя одутлувате, блідо-сірого чи землисто-сірого забарвлення. Виникають скарги на біль і слабкість скелетних м'язів. Вони атрофовані, сила і тонус їх різко знижені. У пацієнтів виникає аміачний запах з рота. Характерним є різке зниження маси тіла аж до кахесії.

У таких хворих виявляються ознаки, які обумовлені артеріальною гіпертензією, ураженням міокарда та перикарда. Скарги, пов'язані з підвищенням АТ описані вище. Ураження міокарда супроводжується появою скарг на постійні болі в ділянці серця, відчуття перебоїв в його роботі, серцебиття та задишку. У термінальній стадії ХНН розвивається перикардит (фібринозний чи ексудативний). Клінічно фібринозний перикардит проявляється скаргами на інтенсивні постійні, колючого характеру, болі за грудиною або у прекардіальній зоні, підвищення температури тіла, загальна слабкість. Під час об'єктивного обстеження виявляють шум тертя перикарду. Основними скаргами при ексудативному перикардиті є малоінтенсивний біль у грудній клітці, який в міру накопичення ексудату зникає, задишка, непродуктивний кашель, дисфагія, підвищення температури тіла, схуднення. При об'єктивному дослідженні спостерігається наявність набухання вен шиї, розширення меж серцевої тупості у всі боки, зміщення верхівкового поштовху вгору, ослаблення серцевих тонів, можлива наявність шуму тертя перикарду, що обумовлене переважним

накопиченням рідини у нижньозадніх відділах перикарду (шум тертя перикарду може зберігатися навіть при значному випоті).

Внаслідок впливу уремічних токсинів на гіпоталамус або інтрамуральні нервові сплетення спостерігається ураження органів шлунково-кишкового тракту, що проявляються порушенням його моторики та кровопостачання. Відомо, що на всі відділи кишечника мають вплив сечовина та уремічні токсини, які досить інтенсивно екскретуються ними.

Клінічна картина визначається наступними скаргами на сухість та відчуття печіння в ротовій порожнині, неприємний металевий присмак, відсутність апетиту, нудоту, блювання, біль в епігастральній ділянці (“уремічний гастрит”), проноси (“уремічний ентероколіт”). У термінальній стадії спостерігається зниження функціональної здатності печінки, виникає гіперліпідемія, інсулінорезистентність (внаслідок порушення чутливості тканин до інсуліну), часто розвиваються запальні захворювання жовчних шляхів, можливе виникнення шлунково-кишкових кровотеч.

Надзвичайно характерним для ХНН є розвиток кісткової патології, що проявляється у вигляді ниркової фіброзної остеодистрофії та остеомалаяції. Хворі скаржаться на болі в кістках, суглобах і хребті, які посилюються при рухах, м'язову слабкість, переломи ребер, рідше трубчастих кісток, а в подальшому – обмеження рухомості. Виникнення симптомів обумовлені порушенням фосфорно-кальцієвого обміну.

Накопичені в організмі уремічні токсини шляхом впливу на кістковомозкове кровотворення, призведенням до дефіциту ниркового еритропоетину та надлишків інгібіторів еритропоезу, скороченням часу перебування еритроцитів у циркуляторному руслі, є причиною розвитку нормохромної нормоцитарної анемії.

Гормональні дисфункції, як правило, проявляються в кінцевій стадії ХНН і визначаються ознаками гіперпаратиреоїдизму, імпотенцією,

пригніченням сперматогенезу, гінекомастією, оліго- та аменореєю, безпліддям.

Порушення водно-електролітного обміну, кислотно-основного стану, диспротеїнемія, анемія та, головним чином, уремична інтоксикація беруть участь у походженні неврологічних, психічних розладів та уремичної енцефалопатії. Основними є скарги на швидку втомлюваність, порушення пам'яті, концентрації уваги та сну, пригнічення настрою, суїцидальні наміри, тремор пальців і рук, в'ялі парези і паралічі, зміна чутливості та рухової функції (уремична нейропатія). З наростанням ознак уремії розвивається ступор, кома.

При термінальній стадії ХНН (уремія) хворі апатичні, сонливі, емоційно лабільні, іноді збуджені. Скаржаться на головний біль, зниження апетиту, нудоту, блювання, спрагу, свербіж шкіри, кровотечі (носові, шкірні, шлунково-кишкові), судоми. При огляді виявляють блідість і сухість шкіри та видимих слизових, сліди розчухів, аміачний запах з рота, набряк обличчя та кінцівок, відмічаються фібрилярні посмикування м'язів, іноді судоми, підвищення сухожилкових рефлексів. Дихання спершу глибоке і шумне, яке змінюється на поверхневе та неправильне. Наявна тахікардія, тони серця глухі, прослуховується шум тертя перикарда, межі серця поширені вліво. Уражаються суглоби внаслідок "розрідженої" кісткової структури (декальцифікація). Спостерігається стрімке підвищення АТ, напруження м'язів живота (уремичний перитоніт). Характерна гіпоізостенурія, анурія чи оліганурія. Уремія може призвести до сопорозного стану або коми.

**Ренальна анемія.** Критеріями анемії є: для чоловіків та жінок після менопаузи  $Hb < 120\text{г/л}$ ,  $Ht < 37\%$ ; для жінок в менопаузальному періоді та у пацієнтів препубертатного віку  $Hb < 110\text{г/л}$ ,  $Ht < 33\%$ . Анемія може бути одним із перших проявів ХНН; за наявності ХНН I – III ст. анемія констатується у 81% хворих.

Відомості щодо причин та механізму розвитку ренальної анемії описані вище. Внаслідок гемічної гіпоксії життєво важливих органів

клінічна картина визначається скаргами пацієнтів на блідість шкіри та слизових оболонок, запаморочення, роздратованість, сонливість, зниження працездатності та апетиту, швидку втомлюваність, відчуття серцебиття, задишку, диспепсичні прояви, можливе порушення менструальної функції. Іноді чітко виявляються ознаки гіпотиреозу: симптом брудних ліктів, мерзлякуватість, пастозність, сухість шкіри, випадання волосся тощо. Об'єктивне дослідження дає змогу встановити наступні зміни: блідість шкіри та видимих слизових оболонок, вираженість якої залежить від ступеня анемії, тахікардія, ослаблення тонів серця, систолічний шум над верхівкою і (або) над основою серця, шум “дзиги” над шийними венами. При спірографії визначається зменшення ЖЕЛ, що пов'язують зі зниженням тонуусу дихальних м'язів унаслідок недостатнього забезпечення їх киснем.

### **Підходи до медикаментозного лікування захворювань нирок і сечовивідних шляхів**

Медикаментозне лікування сечовидільної системи здійснюється в умовах урологічного або нефрологічного (окрім патологічних станів, лікування яких вимагає оперативного втручання) стаціонарів, аналогічних кабінетів поліклінік в амбулаторних умовах. Терапія включає диференційоване призначення етіотропних, патогенетичних, симптоматичних лікарських препаратів, проведення корекції водно-електролітних порушень, кислотно-лужної рівноваги, застосування десенсибілізуючих засобів за умови імунного генезу захворювання, враховуючи важкість, ускладнення, допоміжні характеристики та наявність супутньої патології.

Ефективно призначені препарати вимагають врахування: етіологічного чинника захворювання; необхідності призначення симптоматичної терапії в поєднанні з патогенетичними засобами; можливості розвитку спонтанної клініко-лабораторної ремісії; наявності супутньої патології; можливих ускладнень та побічних ефектів лікування.

Головний принцип лікування – це індивідуальний підхід.

1. Інфекційні захворювання (цистит, пієлонефрит) потребують застосування антибактеріальної терапії залежно від збудника. Захворювання, спричинене бактеріальною інфекцією, лікують антибактеріальними препаратами, вірусами – противірусними засобами.

2. При гострому перебігу патологічного процесу антибактеріальна терапія призначається емпірично після посіву сечі на стерильність і визначення чутливості до антибіотиків та уточнення діагнозу.

3. При впливі токсико-алергічного чинника виправданим є призначення глюкокортикостероїдів з антигістамінними лікарськими засобами;

4. У випадку аутоімунного генезу і тяжкого стану пацієнта доцільним буде застосування тривалого курсу глюкокортикостероїдів в поєднанні з цитостатиками.

5. Необхідність призначення препаратів для покращення ниркового кровотоку у випадку його погіршення ( дезагреганти, ангіопротектори та антикоагулянти );

6. Захворювання, які супроводжуються затримкою рідини та наявністю набряків потребують використання швидко та інтенсивно діючих сечогінних засобів. При застосуванні сечогінних препаратів слід пам'ятати: проведення підбору дози та шляху введення відбувається індивідуально, враховуючи стан пацієнта і відповідь на індивідуальну дозу; низький онкотичний тиск та набряк інтерстицію нирки зменшують ефективність дії діуретиків; збільшення дози препарату, спричинене відсутністю ефекту, слід здійснювати поступово, контролюючи діурез, гематокрит, рівень калію у крові; перевага надається дробному введенню діуретиків для рівномірного розподілу рідини в організмі; призначивши препарат, необхідно врахувати його дію протягом доби ( бажано, щоб діуретичний ефект не припадав на ніч ); сечогінна дія може настати при використанні глюкокортикостероїдів на 7 – 10 день захворювання;

7. За наявності гіпертензивного синдрому застосовують гіпотензивні засоби, використання яких має бути систематичним та сталим; дотримуються можливості застосування "зростаючої" дози препарату до постійного гіпотензивного ефекту; використовують комбінації гіпотензивних препаратів з різним механізмом дії. Препаратами вибору є інгібітори АПФ, блокатори кальцієвих каналів,  $\beta$ -адреноблокатори;

8. У випадках розвитку прогресуючої азотемії, диселектролітемії, порушень кислотно-лужної рівноваги та гіпергідратації виникає

необхідність в усуненні цих ускладнень. Обов'язковим є проведення протишокової терапії з усуненням гіпотонії та дегідратації при шоккових станах та колапсі;

9. Лікування захворювань нирок повинно бути комплексним та тривалим (курс терапії залежить від важкості перебігу);

10.

Хронізація патологічного процесу визначає необхідність у проведенні протирецидивного та санаторно-курортного лікування (Трускавець, Мінеральні Води, Карлові Вари, Південний берег Криму (Ялта), зони напівпустель Туркменістану (Байрам-Алі) та в Узбекистані (Бухара)).

**Лікувальна програма при ГПН.** Необхідно дотримуватися ліжкового режиму до нормалізації температури тіла, ліквідації дизуричних проявів та припинення больових відчуттів у поперековій ділянці.

Харчовий раціон пацієнта повинен містити повноцінну кількість білків, жирів, вуглеводів та вітамінів. Дієта передбачає виключення гострих страв, приправ та спецій, алкогольних напоїв, консервів, м'ясних наварів, кави, какао. Рекомендованим є вживання молочних продуктів, фруктових та овочевих пюре, білий хліб, яйця, відварене м'ясо, неконцентровані морси (особливо брусничний та журавлиновий), відвар шипшини, неконцентрований чай, соки; у період затихання клінічної картини – мінеральні води ("Миргородська", "Нафтуса", "Трускавецька", "Березівська", "Моршинська №4"). Добова кількість спожитої рідини повинна становити 2,5 – 3л.

Для ефективного проведення медикаментозного лікування важливим є врахування визначення етіологічного чинника захворювання. Протиінфекційна терапія включає в себе застосування антибактеріальних ЛП. Своєчасність, застосування оптимальних доз та врахування чутливості мікрофлори до антибіотика, достатня тривалість терапії (до усунення клініко-лабораторних проявів ПН) забезпечує повне одужання та перешкоджає хронізації патологічного процесу. Лікування пієлонефриту згідно наказу МОЗ України представлено у нижче поданій таблиці 35.



## Лікування ПН

(Протоколи надання медичної допомоги хворим з патологією нирок згідно Наказів МОЗ та АМН України № 65/462 від 30. 09. 2003р.).

Патологічний стан	Найчастіші збудники	Ускладнюючі фактори	Препарати вибору	Альтернативні препарати	Шляхи введення та тривалість терапії
Гострий чи загострення хронічного неускладненого ПН	E. Coli, staphylococcus sapr., klebsiella, proteus	Легкий перебіг	1) норфлораксацин 0,4 – 2 р/д ципрофлораксацин 0,5г – 2 р/д левофлораксацин 0,25г – 1 р/д перфлораксацин 0,4 – 2 р/д амоксицилін/клавуланат 0,625г –	1) цефтибутен 0,4г – 1 р/д цефаклор 0,5г – 3 р/д цефуросим 0,5г – 3 р/д цефіксим 0,4г – 1-2 р/д	перорально протягом 10 – 14діб

Патологічний стан	Найчастіші збудники	Ускладнюючі фактори	Препарати вибору	Альтернативні препарати	Шляхи введення та тривалість терапії
		<p>Важкий перебіг</p> <p>Вагітність (з 14 до 20 тиж.)</p>	<p>кожні 8 годин</p> <p>2) левофлоксацин 0,5г – 1 р/д</p> <p>перфлоксацин 0,4 – 2 р/д</p> <p>амоксицилін/клавуланат 1,2г – кожні 8 годин</p> <p>ампіцилін/сульбактам 3,0г – 4 р/д</p> <p>1) норфлоксацин 0,4 – 2 р/д</p> <p>ципрофлоксацин 0,5г – 2 р/д</p> <p>левофлоксацин</p>	<p>2) цефуроксим 1,5 г – кожні 8 годин</p> <p>цефоперазон 2г – кожні 8 годин</p> <p>цефтриаксон 2г – 2 р/д</p> <p>імпіпенем, меропенем 0,5г – кожні 8 годин</p> <p>1) цефаклор 0,5г – 3 р/д</p> <p>цефуроксим 0,5г – 3</p>	<p>Парентерально до нормалізації температури тіла</p> <p>Перорально, не менше двох тижнів (визначається клініко-лабораторно)</p> <p>парентерально до нормалізації температури</p>

Патологічний стан	Найчастіші збудники	Ускладнюючі фактори	Препарати вибору	Альтернативні препарати	Шляхи введення та тривалість терапії
			<p>ин 0,5г – 1 р/д</p> <p>пєфлєксацин 0,4 – 2 р/д</p> <p>2) цефтриаксон 2г – 1-2 р/д</p> <p>цефуроксим 0,75г – 3 р/д</p> <p>амоксицилін/клавуланат 1,2г – кожні 8 годин</p>	<p>р/д</p> <p>цефіксим 0,4г – 1-2 р/д</p> <p>амоксицилін/клавуланат 0,625 – 3 р/д</p> <p>2) гентаміцин, тобраміцин 3 – 5 мг/кг 1 р/д</p> <p>ампіцилін/сульбактам 3,0г – 3 р/д</p>	ри тіла

З метою запобігання переходу гострого в ХПН та рецидивів ХПН необхідна профілактична терапія 2-6 місячним курсом нітрофуранів, препаратів налідиксової кислоти, антибактеріальних препаратів у дозах, що складають 0,5 – 0,25 від середньотерапевтичних. Фітотерапія

проводиться від 2-ох місяців до 2-ох років. Протипоказання до фітотерапії: гіперкристалурія, ниркові дисплазії, аномалії розвитку нирок та сечовивідної системи.

У випадку досягнутої нормалізації клініко-лабораторних показників захворювання проводять перший контрольний посів сечі між 7 – 10 днями захворювання. Після підтвердження ерадикації збудників обстеження повторюють за необхідності через 1 місяць. При виявленні збудника в сечі, курс лікування продовжують протягом 7 – 14 днів альтернативною групою антибактеріальних препаратів до повної ерадикації бактерій.

**Лікувальна програма при ХПН.** Покази до госпіталізації: виражене загострення захворювання, розвиток артеріальної гіпертензії, яка важко коригується, наявність та прогресування ХНН, порушення пасажу сечі чи ниркового кровотоку, що потребує відновлення уродинаміки, уточнення функціонального стану нирок, проведення експертної оцінки.

Встановлення режиму для хворого із ХПН визначається тяжкістю стану, фазою захворювання, частотою клінічних загострень, наявністю чи відсутністю інтоксикації, ускладненнями, ступенем ХНН. При загостренні патологічного процесу з яскраво вираженою клінічною картиною призначають на тиждень ліжковий (палатний) режим. Пацієнтам із високою артеріальною гіпертензією та нирковою недостатністю обмежують руховий режим. У будь-яку фазу перебігу захворювання хворі повинні уникати переохолоджень та обмежувати себе у значному фізичному навантаженні.

Визначення дієти для хворих на ХПН обумовлюється врахуванням величини АТ, наявності набряків та ХНН. У випадку відсутності вище переліченої патології харчовий раціон пацієнта не відрізняється від звичайного з обмеженням гострих страв, приправ та спецій. Наявність гіпертензії у хворих на ПН вимагає зменшення у раціоні солі та продуктів з підвищеним її вмістом (ковбаси, копченості, гострі сири, шинка). Не можна вживати соління, копченості, свіжий кріп та

петрушку – продукти, багаті на сіль та ефірні олії. У разі збереженого відтоку сечі, відсутності артеріальної гіпертензії і/або набряків рекомендованим є споживання до 2-3л рідини за добу. У всі фази захворювання рекомендується у раціон включити фрукти та овочі, котрі викликають сечогінний ефект (виноград, кавуни, диня, гарбуз).

У фазу ремісії, при нормальних величинах АТ, дозволяється споживання 15-20г солі за добу; у період загострення – добова кількість солі повинна становити до 5-8г; а при порушенні уродинаміки та наявної артеріальної гіпертензії – до 4г на добу.

При розвитку ХНН та гіперазотемії призначають малобілкову дієту.

Проведення етіологічного лікування включає в себе усунення виду інфекційного чинника та причини порушення пасажу сечі чи ниркового кровотоку. Адекватність вибору препарату визначається обов'язковим урахуванням виявленого виду збудника та визначенні його чутливості до антибактеріального ЛЗ, ефективності попереднього курсу лікування, нефротоксичності препаратів, функціонального стану нирок, вираженості ХНН, впливу рН сечі на активність медикаментів, як вище описано.

За умови *рецидиву ХПН* – ліквідація обструкції, лікування простатиту, антибактеріальна терапія 6 – 8 тижнів, як при ГПН.

При *реінфекції* – якщо більше 3 епізодів на рік, необхідна довготривала профілактика: триметоприм-сульфометоксазол – 180/90 мг на добу чи 3 дні на тиждень; нітрофурантоїн – 50 мг/день; триметоприм – 50 мг (1/2 таб/день).

Фітотерапія проводиться не більше 2-3 тижнів у фазі неповної ремісії; збори повинні складатися не більше, як із 3 трав. Протипоказання до фітотерапії: гіпероксалурія, ниркові дисплазії, аномалії розвитку нирок і сечовивідної системи.

**Гіпотензивні препарати.** Як правило, призначають при рівні діастолічного тиску вище за 95 мм рт ст.

За умови лікування *матерів, котрі годують груддю*, слід взяти до уваги можливість потрапляння медикаментів у молоко. Не потрапляють такі медичні препарати: амоксицилін, піперацилін, азлоцилін, цефоперазин, цефобід, нітрофурані. Такій категорії пацієнтів протипоказаними є: оксихіноліни, препарати налідиксової кислоти, фторхінолони, левоміцетини, тетрацикліни, аміноглікозиди, сульфаніламід, триметоприм.

Для лікування *гострого гломерунефриту* препарати призначають у максимальній дозі, потім переходять на підтримуючу терапію.

**Глюкокортикоїди (ГК).** За відсутності морфологічної верифікації діагнозу рекомендується лікування, що починається з застосування ГК (преднізолону або метилпреду) у дозі 1мг/кг перорально протягом 4-6 тижнів (о 9 год – 50% дози, о 12 год – 30 % і о 15 год – 20 %) з переходом на підтримуючу дозу.

В окремих хворих при гормонорезистентності використовують *“пульс”-терапію* преднізолоном або метилпреднізолоном в дозі 10-20мг/кг (не більше 1000мг) доведено крапельно протягом 30-40хв один раз на день протягом 3 днів. Надалі на фоні звичайних доз «пульс»-терапія може повторюватися 1 раз/тиждень або в іншому режимі в залежності від ефекту та стану пацієнта. Потім дозу знижують до 0,5мг/кг, додають цитостатик хлорбутин (0,2мг/кг), або циклофосфамід (2мг/кг) протягом 6 тижнів. Через 12 тижнів від початку лікування дозу ГК зменшують і призначають 0,5мг/кг через день з відміною по 5 мг кожного місяця. Дозу хлорбутину знижують до 0,1мг/кг.

Преднізолон призначають з урахуванням циркадного ритму роботи наднирників у першу половину дня, під час їжі, запиваючи молоком.

*ТАБЛИЦЯ 36*

**Еквівалентна доза ГК при проведенні системної терапії** (за Н. А. Юдаєвим (1962), М. Д. Машковським (1998), Д. Р. Лоуренсом, П. Н. Беннітом (1993)).

Препарат	Еквівалентна доза (мг)	Активність	Час напіввиведення (год)
Кортизон	25	0,8	2
Гідрокортизон	20	1,0	2
Преднізолон	5	4	3
Преднізлн	5	4	3
Метилпреднізоло н	4	5	3
Триамцинолон	4	5	4
Дексаметазон	0,75-0,5	30	5
Бетаметазон	0,6	25	5

У лікуванні ГН використовують *цитостатики*. Лейкеран (хлорбутін) внутрішньо в дозі 0,1мг/кг/добу 3 дні або при значному набряковому синдромі циклофосфан дом'язово 2-3мг/кг/добу (разова доза) протягом 6-8 тижнів.

Для зменшення протеїнурії і/навіть без лікування гіпертензивного синдрому використовують *альтернативну терапію* - блокатори рецепторів ангіотензину, інгібітори АПФ чи кальцієві блокатори (дилтіазем, фелодипін) протягом 1 року. Для стимуляції імунних сил рекомендують левамізол 2,5мг/кг 1 раз в 2-3 дні протягом 8 тижнів, особливо у хворих з частими ГРВІ.

**Плазмаферез, лімфосорбція, плазмосорбція, гемосорбція в лікуванні гострого гломерулонефриту.** До використання медикаментів у адекватних дозах при будь-якій клінічній формі ГН з високою активністю захворювання у комплексній терапії застосовують

один із апаратних еферентних методів лікування – плазмаферез чи гемосорбцію або лімфосорбцію.

Протипоказання до застосування апаратної еференції: концентрація гемоглобіну нижче ніж 80 г/л, артеріальна гіпотензія, тромбоцитопенія (менше ніж  $100 \times 10^6$ ), лейкопенія (менше ніж  $4 \times 10^9$ ), алергія на білкові препарати, геморагічні ускладнення, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки.

**Плазмаферез (ПФ)** виконують 5-7 разів видаляючи 30-40 мл плазми на 1кг маси тіла за сеанс, з інтервалом сеансів у 2-3 дні. З метою плазмозаміщення використовують білкові препарати (свіжозаморожену плазму або 5-10% розчин альбуміну), сольові розчини, полі- та реополіглюкін тощо.

Якщо застосування плазмаферезу неможливе, використовують *лімфосорбцію* (ЛС). Для цього необхідно задренувати грудну лімфатичну протоку. Виводиться 500-2000мл центральної лімфи, 50% якої сорбується через сорбент і реінфузується хворому.

**Гемосорбцію (ГС)** використовують, якщо не можливе застосування попередніх методик. Виконують 5-8 сеансів гемосорбції через день. Паралельно хворі отримують глюкокортикоїди (0,5-1,0мг/кг), цитостатики (циклофосфан – 2-3мг/кг), гепарин (10000-40000 ОД), аспірин (300-400мг), курантил (200-400мг) у поєднаннях, індивідуальних для кожного хворого і обумовлених показаннями та протипоказаннями до перелічених препаратів.

Крім ГКС і цитостатиків, у лікуванні гострого гломерулонефриту *із сечовим синдромом потрібні антибактеріальні препарати з малою нефротоксичністю*: пеніциліни або напівсинтетичні пеніциліни; макроліди (фромлід, макропен); інтерферон. За наявності інфекції – перехід на біцилін 3, 5. Потрібна *антиагрегантна та антикоагулянтна терапія* у випадках порушення гемостазу у загальноприйнятих дозах протягом 10 днів.



**ГН із сечовим синдромом та гематуричним компонентом** потребує додаткового призначення *мембраностабілізуючої терапії*. Препарати призначають послідовно (через 2-3 дні) для диференціації можливих побічних реакцій: унітіол 5% 5,0мл в/м щоденно протягом 1 місяця, димефосфон 100мг/кг/добу протягом 1 місяця, делагіл, плаквеніл 0,25мг 2 рази на добу з переходом по 0,25мг на добу протягом 5-12 місяців, альфа-токоферол 50мг/добу протягом 5-12 місяців.

**Лікування хронічного гломерулонефриту із сечовим синдромом** лікують курантилом, тренталом у звичайних дозах 1 місяць, делагілом, плаквенілом – 0,25мг на ніч 1 місяць, вольтареном – 75 – 100мг/добу 2-3 тижні.

При *нефротичному синдромі ХГН* використовують терапію поетапно: на I етапі: ГКС, на II етапі за відсутності ефекту додають цитостатики і на III етапі за високої активності процесу призначають 4-компонентну терапію.

**Санаторно-курортне лікування ГН.** Санаторії нефрологічного профілю для кліматолікування хворих на ГН знаходяться в зоні напівпустель Туркменістану (Байрам-Алі), в Узбекистані (Бухара), де лікувальний сезон триває від квітня до жовтня. У даних санаторних комплексах можуть лікуватися пацієнти на ХГН у догіпертензивну та гіпертензивну стадії захворювання, лікування можливе також у зонах, які за кліматичними характеристиками наближаються до Середземномор'я, з триванням лікувального сезону від травня до вересня, – Південний берег Криму (Ялта), де можуть лікуватися хворі на ХГН із анефротичним варіантом.

**Лікувальна програма при ХНН** - це в першу чергу лікування основного захворювання, що викликало уремію. Найчастіше причиною прогресування ХНН є ХПН з початковими чи помірно вираженими явищами. Зменшення частоти загострень даного патологічного процесу позитивно впливає на перебіг та дозволяє зменшити вираженість клінічних ознак ХНН.

Основними завданнями дієтичного лікування при ХНН є зменшення вживання білка та продуктів, що містять в своєму складі натрій, калій, магній, хлорид та фосфати та, звичайно, контроль за спожитою рідиною. Низькобілкове дієтичне харчування сприяє зменшенню внутрішньоклубочкової гіпертензії, рівня протеїнурії та гіпертрофії клубочків.

Протипоказаннями до призначення малобілкової дієти є: ШКФ < 5 мл/хв, гострі інфекційні ускладнення ХНН, анорексія, кахексія, злоякісна АГ, тяжкий нефротичний синдром, уремія (олігурія, перикардит, полінейропатія).

Корекція водно-сольового режиму проводиться з урахуванням важкості НС, добового діурезу, проявів набрякового синдрому, серцевої недостатності, величини АГ та рівня креатиніну в плазмі хворого. Кількість солі в консервативній стадії ХНН при відсутності набряків та АГ становить 10-15г/добу. Пацієнтам з ХГН та ХНН рекомендується 3-5г солі на добу.

При розвитку гіпокаліємії добовий раціон хворого збагачують продуктами, багатими на вміст калію, всередину вводять 10% розчин калію хлориду. Навпаки ж, у випадку гіперкаліємії необхідним є виключення калієвмісних продуктів, уникання призначення калійзберігаючих діуретиків. При рівні К в крові 6,5-7ммоль/л рекомендованим є внутрішньовенне введення 5% - 500мл розчину глюкози з 8 ОД інсуліну. Корекція гіперкаліємії вище 7ммоль/л, окрім внутрішньовенного введення глюкози з інсуліном, здійснюється шляхом довенного введення 20-30мл 10% розчину кальцію глюконату, чи 200мл 5% розчину натрію гідрокарбонату.

Для зменшення затримки кінцевих продуктів білкового обміну (боротьби з азотемією) використовують сорбенти. При ХНН широкого використання набули препарати, які володіють дезинтоксикаційними властивостями і зв'язують токсини та виводять їх через кишечник. Це активоване вугілля – 5г х 4р/добу; карбовіт – 5г х 4р/добу; ентеросгель – 1 ст. л. х 4р/добу; ентеродез – 5мл. на 1000мл. води х 3-4р/добу;

целюлоза мікрокристалічна – 1-5табл. х 4р/добу. Ентеросорбенти вживають за 1,5-2 години до або після їжі і медикаментів.

Використовують протиазотемічні препарати:

**Хофітол** – витяжка із водного екстракту соку свіжих листків артишоку. Таблетки по 60 та 180 шт. в упаковці, ампули для ін'єкцій по 5 ампул в упаковці, розчин для прийому всередину та у флаконах по 120мл. Призначають по 2 -3 табл. х 3 рази на добу за 15 хв. до їжі або по 2 ампул. х 2 рази на добу внутрішньом'язево або довенно; курс – 14-21 днів.

**Леспенефрил** – екстракт із стебел та листя леспедези головчатої. Рекомендується приймання спиртового розчину даного ЛЗ всередину по 1-2 чайних ложки на добу, а у тяжких випадках – по 2-3 – 6 чайних ложок на добу. Леспенефрил випускається у ампулах для довенного, дем'язевого та внутрішньовенного крапельного (на ізотонічному розчині NaCl) введення з розрахунку 1мл/кг. маси.

**Байкамін** 1-2 табл. х 3 рази на добу протягом 3 тижнів.

Має здатність зменшувати рівень азотемії на початкових стадіях ХНН анаболічний препарат *ретаболіл* – по 1мл в/м 1 раз на тиждень. Курс лікування 2-3 тижні.

Вводять дезинтоксикаційні ЛЗ - гемодез, 5% розчин глюкози.

Для проведення корекції помірно-вираженого ацидозу використовують всередину 3-9г/добу *натрію гідрокарбонат* (сода); *натрію лактат* (протипоказання – порушення функції печінки, СН) або 4-8г/добу *натрію цитрат*. При явно вираженому ацидозі застосовують 4,2% розчину натрію гідрокарбонату, кількість якого розраховують за формулою:

$$0,6 \times \text{BE} \times \text{маса тіла (кг)},$$

де BE – дефіцит буферних основ (ммоль/л).

Слід пам'ятати про можливий розвиток гіпокальціємії на фоні зменшення ознак ацидозу. Доцільним є паралельне призначення 10мл 10% розчину *кальцію глюконату*.

Відносним протипоказанням для використання лугів у даному випадку є: набряки, СН, висока АГ, гіпернатріємія (для її усунення застосовують соду з 5% розчином глюкози в співвідношенні 1:3 або 1:2).

**Лікування симптоматичної АГ.** Для визначення цільового АГ у пацієнтів із ХНН необхідним є врахування рівня протеїнурії. Хворі із протеїнурією  $\leq 1\text{г/добу}$  повинні мати АГ  $\leq 130/85$  мм. рт. ст.; у випадку добової втрати білка більше 1г -  $\leq 125/75$  мм. рт. ст.

З метою досягнення цільового рівня АГ у хворих з ХНН рекомендованим є призначення кількох препаратів із гіпотензивним ефектом. Перевагу віддають ІАПФ та БРА II, що пов'язане із здатністю зменшувати протеїнурію та мікроальбумінурію, гальмувати прогресування патологічних процесів у нирках, а відтак – покращувати виживання хворих на ХНН.

При призначенні ІАПФ необхідним є проведення постійного контролю за рівнем креатиніну в сироватці крові хворого, особливо при рівні останнього  $>0,25\text{ммоль/л}$ . Слід взяти до уваги можливість розвитку транзиторної гіперкреатинемії на фоні ЛЗ даної групи, що пов'язане із змінами ниркової гемодинаміки. Необхідно зауважити, що відміна ІАПФ не є показанням у випадку збільшення величини креатиніну до 30% від вихідного його рівня. У більшості випадків функціональні показники нирок покращуються уже через 3-6 тижнів, а рівень креатиніну швидко стабілізується з подальшим його зниженням. Добова доза ІАПФ залежить від величини АГ.

**Каптоприл** володіє нефропротекторною дією, його призначають 3-4 рази на добу, що пов'язане із коротким періодом напіввиведення. ЛЗ 2-го класу (*еналаприл, раміприл*) ефективні протягом 18-24 години, тому їх доцільно назначати 1-2 рази на добу. М'яку стабільну гіпотензивну

дію, тривалістю 24 години, забезпечують препарати 3-го класу ІАПФ (*лізиноприл*).

БРА II (*лозартан, вальзартан, кандезартан, ірбезартан, епрозартан*) зменшують альбумінурію, гальмують розвиток та прогресування нефропатії.

При призначенні ІАПФ та БРА II слід врахувати наявність протипоказань щодо їх застосування.

Блокатори  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів з групи ніфедипіну (дигідропіридинові) ефективно знижують рівень АТ, але не мають впливу на величину протеїнурії та прогресування ХНН. Недигідроперидинові ж блокатори  $\text{Ca}$ -каналів (*верапаміл, ділтіазем*) сприяють зниженню протеїнурії та виявляють нефропротекторні властивості.

Для лікування АГ у хворих з ХНН доцільним є застосування діуретиків (*фуросемід, гіпотіазид*).  $\beta$ -адреноблокатори призначають з обережністю, особливо в поєднанні АГ з серцевою недостатністю.

Для лікування анемії пацієнтам рекомендують внести в харчовий раціон продукти, багаті на вміст заліза – яловичину, печінку, рибу. В лікуванні анемії обов'язковим є застосування препаратів заліза (*фероплекс, конферон, ферроцерон, активферин, фонотек, тардиферон-ретард, іровіт, сорбіфер-дурулес, ферум Лек* тощо). Зазвичай їх призначають всередину, за необхідністю більше 200-300мг елементарного заліза на добу. Паралельно застосовують 5-15мг/добу *фолієвої кислоти*, 50-200мг/добу *піридоксину* та 2-4г/добу *метіоніну*. Позитивно на еритропоез впливають *вітамін С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>15</sub>, пантотенова кислота*.

Зважаючи на механізм розвитку еритропоетиндефіцитної анемії у пацієнтів із ХНН важливим є проведення замісної терапії для її ліквідації. З цією метою призначають *еритропоетин*.

У профілактиці та лікуванні вторинного гіперпаратиреозу основним є зниження гіперфосфатемії, підвищення концентрації кальцію та кальцитріолу у крові.

Корекцію гіперфосфатемії розпочинають з дієтичного обмеження фосфору у крові. При ШКФ 40 – 50мл/хв добова кількість фосфору повинна не перевищувати 800 – 1000мг. З харчового раціону виключають молоко та молочні продукти, боби, яйця, печінку, лівер, лосось, сардину, тунець, кукурудзу, ячмінь, шоколад, горіхи, пиво та колу. Призначають кальційвміщуючі фосфатзв'язуючі препарати (*кальцію карбонат*), *кальцитріол*. Можливим є застосування препаратів, які містять активні форми вітаміну Д (“*Рокальтрол*”, “*Альфа Д<sub>3</sub>*”, “*Д<sub>3</sub>-Тева*”, “*Оксидевіт*”, “*Ванальфа*”).

Для корекції дисліпідемії використовують *статини і риб'ячий жир*.

Лікування інфекційних ускладнень здійснюється шляхом призначення антибактеріальних препаратів. Застосування даної групи ЛЗ вимагає врахування ступеня їхньої нефротоксичності та стану видільної здатності нирок. Найбільш нефротоксичними є аміноглікозиди; помірною токсичністю на нирки володіють тетрацикліни; нітрофуранові препарати та препарати налідоксової кислоти можна застосовувати в латентній і компенсованій стадіях ХНН. Таким чином, необхідним є призначення антибактеріальних ЛЗ, які метаболізуються печінкою – макроліди, напівсинтетичні пеніциліни.

У **термінальній стадії ХНН** обмежують споживання білка до 20-25г/добу. Тривалість малобілкової дієти становить 20-25 днів. В міру зменшення уремічних симптомів та зниження вмісту креатиніну та сечовини у плазмі крові хворого у добовому харчовому раціоні дозволяється вживання 40г білка.

Контроль вживаної рідини при добовому діурезі пацієнта до 1 літра, що відповідає ШКФ 10мл/хв, кількість рідини розраховують наступним чином: кількість виділеної сечі за попередню добу + 300-500мл. Здійснюють постійний перитонеальний діаліз, гемодіаліз. У цій стадії необхідна пересадка нирки.

Для проведення гемодіалізу використовують апарат “штучна нирка”, який містить напівпроникну мембрану та діалізну рідину. Метод ґрунтується на осмотичній дифузії із крові в діалізний розчин, через

напівпроникну мембрану молекул сечовини, креатиніну, сечової кислоти та інших метаболітів з середньою молекулярною масою 5000, що затримуються в організмі за умови уремії.

**Перитонеальний діаліз** передбачає введення через діалізний катетер в черевну порожнину та виведення з неї спеціальних діалізних розчинів, де роль напівпроникної мембрани виконує очеревина. Його проводять хворим з нефротичним синдромом, декомпенсованою серцевою недостатністю та у випадку відсутності можливості проведення гемодіалізу.

Гемофільтрація ґрунтується на здатності мембран з високою пористістю виділяти з організму рідину і токсичні речовини. Проводять при некоригованій артеріальній гіпертензії, нейропатії, гіпертригліцеридемії, гіперфосфатемії.

Гемосорбцію можна поєднувати із гемодіалізом. Принцип гемосорбції базується на здатності сорбентів вилучати з кровотоку уремічні токсини.

**Пересадка нирки** здійснюється в термінальній фазі ХНН. Недоцільним є її проведення людям, старшим 45 років та хворим на ЦД.

### **5.3. Клінічна фармакологія основних ЛП, що застосовуються для лікування інфекційних та імунозапальних захворювань сечовидільної системи**

**Антибактеріальні ЛП** Для лікування інфекційних захворювань сечовидільної системи широко використовують β-лактамні антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини, карбацефеми (лоракарбеф), оксолактами, монобактами, карбапенеми), хіноліни, фторхінолони, аміноглікозиди та нітрофурани, клінічна фармакологія яких висвітлена у розділі 2.

Важливим у визначенні антибактеріальної терапії є результат посіву сечі на стерильність і визначення чутливості до антибіотиків та

уточнення діагнозу. При загостренні хронічного запального процесу враховують дані попередніх бактеріальних досліджень сечі.

ТАБЛИЦЯ 37

**Чутливість флори, що найчастіше виявляється у сечі (згідно Наказу МОЗ та АМН України № 65/462 від 30. 09. 2003р.)**

<b>Вид бактерії</b>	<b>Чутливість висока</b>	<b>Чутливість помірна</b>
E. Coli	Цефалоспорини Фторхінолони Хінолін – 5-НОК	Амінопеніциліни Аміноглікозиди Нітрофурани
Klebsiella	Цефалоспорини Ко-тримоксазол	Аміноглікозиди Налідоксова кислота Нітрофурани
Enterobacter	Цефалоспорини Аміноглікозиди Ко-тримоксазол	Нітрофурани Піпемідова кислота
Proteus	Цефалоспорини Аміноглікозиди Ко-тримоксазол	Налідоксова кислота
Pseudomonas	Цефалоспорини 3 покоління Аміноглікозиди	Поліміксини



При захворюваннях сечовидільної системи із групи β-лактамних антибіотиків перевагу віддають пеніцилінам, цефалоспорином та карбапенемам.

Пеніциліни використовують при захворюваннях сечовидільної системи, викликаних чутливими до них збудниками. Слід пам'ятати про необхідність корекції дозування препаратів цієї групи (особливо бензилпеніциліну, ампіциліну, амоксициліну, комбінацій ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавулонова кислота, тикарцилін/клавулонова кислота) при порушеннях функції нирок.

Цефалоспорины – високоефективні антибактеріальні препарати широкого спектру дії. Їх призначають внутрішньовенно по 1–2 г 2–4 рази на добу або всередину по 1–1,5 г.

Карбапенеми (тієнаміцини) володіють широким спектром дії, винятково стійкі до дії β-лактамаз. До даної груп препаратів відносять:

- меронем (меропенем), який вводять внутрішньовенно в дозі 0,5 – 1,0 г 3 рази на добу, але не більше 6 г на добу;

- тієнам – препарат, який вважають крайнім резервом у проведенні антибіотикотерапії та застосовують при неефективності інших засобів даної групи. Препарат вводять внутрішньом'язово та внутрішньовенно в дозі 0,5 г 3– 4 рази на добу.

При порушенні функції нирок необхідна корекція дози цих препаратів.

Добре зарекомендували себе похідні хінолінів - налідоксова кислота та її похідні (неграм та невіграмон), які при лікуванні уrogenітальної патології застосовуються по 100г 4 рази на добу.

При затяжному перебігу гострого пієлонефриту та загостренні хронічного використовують антибактеріальні препарати із групи похідних 8-оксихіноліну – засоби, які впливають на грампозитивну та грамнегативну флору, всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, у незміненому вигляді виводяться нирками, створюючи високу концентрацію у сечі.

Найчастіше застосовують нітроксолін (5-НОК) у дозі по 100 мг 4 рази на добу (в окремих випадках можливим є використання по 150–200 мг 4 рази на добу) протягом 2–3 тижнів. При потребі засіб можна застосовувати курсами по 2 тижні у місяць.

Побічні дії нітроксоліну див. у розділі 5.6.

З фторхінолонів найчастіше використовують пефлоксацин (абактал), ципрофлоксацин (цифран) та офлоксацин (таривід). Пефлоксацин застосовують як перорально (400 мг 2 рази на добу під час споживання їжі, максимальна доза – 800 мг), так і внутрішньовенно (400–800 мг 1 раз на добу, максимальна доза – 1200 мг).

Ципрофлоксацин всередину використовують у дозі 125–500 мг 2 рази на добу (максимум – 1000 мг). Парентерально вводять 200–400 мг препарату (максимальна доза становить 800 мг).

Офлоксацин призначають у дозі 100–200 мг 2 рази на добу всередину (максимальна добова доза – 400 мг). Доза внутрішньовенного введення становить 200–400 мг 2 рази на добу (максимальна доза – 800 мг).

У випадку ниркової недостатності дози препаратів коригують.

Аміноглікозиди відносяться до бактерицидних антибіотиків із широким спектром дії. У нефрологічній практиці застосовують гентаміцин, амікацин, нетроміцин.

Гентаміцин вводять внутрішньом'язово – 0,8 мг/кг 3–4 рази на добу (максимальна добова доза – 5 мг/кг), амікацин – дом'язово та довенно у дозі 7,5 мг/кг 2 рази, нетроміцин – внутрішньом'язово по 4–6 мг/кг/добу на 2–3 ін'єкції.

Для лікування інфекційних захворювань сечовидільної системи застосовують похідні нітрофуранів (фурадонін, фуразолідон, фурагін, фунгін). До нітрофуранових засобів чутливі грампозитивні коки – стрепто- та стафілококи і грамнегативні палички – кишкова паличка,

протей, клебсієла, ентеробактер. Призначають їх усередину по 100–150 мг 3–4 рази на добу, протягом 8–10 днів.

У процесі лікування, особливо довготривалого, у поєднанні з нирковою недостатністю, нітрофуранові з'єднання можуть викликати побічні дії, представлені у главі 5.6.

Протипоказами до застосування цієї групи препаратів є тяжка патологія печінки, ниркова недостатність, захворювання нервової системи.

**Стероїдні протизапальні ЛП.** Глюкокортикостероїди поділяються на природні – гідрокортизон = кортизол, кортизон – і синтетичні аналоги глюкокортикостероїдів – преднізолон, метилпреднізолон = медрол = урбазон = метипред, тріамцинолон = кенакорт = полькортолон = кеналог, дексаметазон = кортадекс = дексазон, бетаметазон = целестин = дипроспан тощо).

**Фармакодинаміка.** Описана в розділі 3.

**Фармакологічні ефекти.** Основна дія глюкокортикостероїдів полягає у їхньому протизапальному, десенсибілізуючому та імунодепресивному впливі. Під впливом глюкокортикостероїдної терапії збільшується діурез, проходять набряки, зменшується чи повністю зникає сечовий синдром, особливо протейнурія, циліндрурія, покращується білковий склад плазми крові, знижується гіперхолестеринемія.

**Фармакокінетика.** Глюкокортикостероїди добре всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, проходять через будь-які слизові оболонки і гістогематологічні бар'єри. Досягають максимальної концентрації у крові через 0,5–1,5 години. Фармакокінетика препаратів для парентерального введення залежить від зв'язаного з ним ефіром. Водорозчинні ін'єкційні глюкокортикостероїди (сукцинати, гемісукцинати, фосфати) володіють швидкою та короткотривалою дією. Максимальний ефект при внутрішньому введеному виникає через 1 – 2 години. Застосування їх у вигляді внутрішньовенних

ін'єкціях рекомендують у невідкладних випадках, так як вони швидко гідролізуються з вивільненням активної речовини. Водонерозчинні стероїдні протизапальні ЛП (ацетати чи ацетоніди) при внутрішньом'язовому введенні проявляють свій ефект через 24 – 48 годин, а максимальний вплив виникає через 4 – 8 днів; тривалість дії сягає до 4-ох тижнів. Не можна дані препарати застосовувати у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій. Природні глюкокортикостероїди у крові зв'язуються на 90 – 97% з білками (80% із альфа<sub>2</sub>-глобуліном, 10% з альбуміном, а решту 10% – це вільна фракція). У той час як синтетичні – тільки на 60% (в основному з альбумінами), де вільна фракція складає 40%. Основним органом біотрансформації глюкокортикостероїдів є печінка.

**Показання для проведення терапії стероїдними протизапальними ЛП у нефрології:** є тяжкий перебіг ГН.

**Протипоказами до призначення глюкокортикостероїдів є:** ГН з наявною артеріальною гіпертензією та тромбозом ниркових судин; гіпертонічна та змішана форми ХГН; хронічний нефрит в стадії ХНН.

Широкого застосування при лікуванні патологічних процесів нирок набули преднізолон та метилпреднізолон.

Оптимальна доза преднізолону для проведення терапії при гострому гломерулонефриті становить 1мг/кг/добу протягом 1,5-2 місяців з наступним зменшенням її на 2,5-5мг кожні 5-7 днів.

Для лікування хронічного гломерулонефриту використовують преднізолон у добовій дозі 60-80мг/добу. Курс лікування становить від 4-8 тижнів до 3-6 місяців. Терапію починають з 10-20 мг/добу, з наступним збільшенням її протягом 4-6 днів до оптимальної добової. У таких дозах лікування продовжують 3-4 тижні, після чого препарат поступово відміняють, зменшуючи його на ½-1 таблетку (2,5-5мг) кожні 2-3 дні. У випадку необхідності курс повторюють через 3-6-12 місяців.

При високій активності хронічного та гострого гломерулонефритів, різко вираженому нефротичному синдромі, швидкопрогресуючому перебігу захворювання показана пульс-терапія метилпреднізолоном (метипредом, солу-медролом). Вона полягає у щоденному внутрішньовенному введенні 1000 мг препарату протягом 3 днів з наступним переходом на дозу препарату, яку хворий отримував до проведення пульс-терапії.

**Побічні дії та ускладнення терапії** глюкокортикостероїдами описані у розділі 2 і 5.6.

### **Нестероїдні протизапальні ЛП (НПЗП)**

**Механізм дії.** НПЗП виявляють свій протизапальний ефект шляхом інгібування синтезу запальних простагландинів, пригнічення активності медіаторів запалення (гістамін, серотонін, брадикінін), обмеження міграції лейкоцитів у вогнище запалення та зменшення їх фагоцитарної активності. Антиангіальна дія спричинена порушенням проведення больових імпульсів у спинному мозку (метамізол).

**Фармакодинаміка.** Для пацієнтів з захворюваннями нирок призначають препарати, враховуючи їхній протизапальний, анальгезивний, жарознижувальний, фібринолітичний, антиагрегантний та імуносупресивний ефекти.

Протизапальний ефект НПЗП пов'язаний із пригніченням фаз запального процесу. У більшій мірі вони впливають на фазу ексудації. Індометацин, диклофенак та фенілбутазон обмежують розвиток фази проліферації. На фазу ж альтерації НПЗП практично не впливають. Протизапальний ефект розвивається через 10 – 14 днів.

Для зменшення больового синдрому у нефрології НПЗП застосовують при нирковій коліці на фоні СКХ. Анальгезивний ефект обумовлений гальмуванням продукції нирками простагландину  $E_2$ , зниженням ниркового кровотоку та пригніченням сечоутворення, що призводить до зменшення тиску в ниркових мисках і сечоводах вище

місця обструкції. Інтенсивність больового відчуття зменшується до декількох годин (іноді раніше).

НПЗП мають здатність знижувати температуру тіла до норми. За нормальної температури жарознижувальний ефект не проявляється.

Антиагрегаційний ефект НПЗП пов'язаний з пригніченням ними ЦОГ-1 у тромбоцитах, порушуючи утворення ендогенного проагреганта тромбооксану (тромбоксан  $A_2$ ).

За умови тривалого застосування НПЗП знижується проникність капілярів, затрудняється контакт імунокомпетентних клітин з антигеном, антитіл з субстратом, з чим і пов'язаний імуносупресивний ефект.

Під впливом НПЗП знижується протеїнурія (у нефрологічних хворих знижують капілярну проникливість).

У нефрології основним *показанням* до призначення даної групи препаратів є зтяжна протеїнурія при відсутності артеріальної гіпертензії, набряків, олігурії, вираженої активності запального процесу.

**Протипоказання.** Слід пам'ятати про негативний вплив на нирки більшості НПЗП. Їхня нефротоксичність полягає у тому, що вони зумовлюють звуження судин і погіршення ниркового кровотоку і, як результат, - ішемічні зміни у структурі нирок, зниження клубочкової фільтрації, зменшення екскреції натрію з сечею, набряки, підвищення АТ. Тому їх не можна призначати при виражених порушеннях функції нирок. Найбільший вплив на нирковий кровотік чинять індометацин та фенілбутазон.

Найчастіше використовують вольтарен (ортофен) по 75-150мг/добу, курс – 4-8 тижнів.

**Імунодепресанти** – лікарські препарати, які володіють імунодепресивною, протизапальною та антипроліферативною дією. З

лікувальною метою їх використовують для пригнічення аутоімунного запалення.

**Показання** для застосування цитостатиків у нефрології: резистентна до глюкокортикостероїдної терапії нефротична форма гострого чи хронічного гломерулонефритів; стероїдорезистентний швидко прогресуючий ГН при розвитку гломерулосклерозу; лікування нефротичного синдрому за наявності протипоказань до використання гормональної терапії (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, виразкова хвороба шлунку чи дванадцятипалої кишки, ожиріння, ішемічна хвороба серця); розвиток побічних дій та глюкокортикостероїдної залежності при лікуванні глюкокортикостероїдами. Паралельне застосування у цих випадках імунодепресантів дозволяє зменшити дозу гормонів, що призводить до зменшення вираженості побічних дій та гормонозалежності.

Імунодепресанти при гострому та хронічному гломерулонефритах застосовуються наступним чином: азатиоприн (імуран) та меркаптопурин - 2-3 мг/кг (150– 00 мг) на добу, циклофосфамід по 1,5-2 мг/кг (100-150 мг) на добу. При застосуванні цих препаратів курс лікування становить 4-8-10 тижнів. У подальшому рекомендують підтримуючу терапію у добовій дозі, яка становить  $1/2$ - $1/3$  оптимальної, протягом 4-6 місяців при гострому та 6-12 місяців при хронічному гломерулонефриті.

Лейкеран застосовують по 0,2 мг/кг на добу, курсом – 4-8-10 тижнів. У подальшому рекомендують підтримуючу терапію у добовій дозі, яка становить  $1/2$ - $1/3$  оптимальної, протягом 4-6 місяців при гострому та 6-12 місяців при хронічному гломерулонефриті.

Можливий розвиток *побічних дій та ускладнень* при застосуванні цитостатиків див. у розділі 5.6.

**Прямі антикоагулянти** – це (гепарин та його низькомолекулярні аналоги - клексан, еноксипирин, фондапарин, надропарин, дальтепарин).

## Механізм дії прямих антикоагулянтів:

- пригнічують аутоімунний запальний процес;
- шляхом зменшення проникливості капілярів клубочків знижують рівень протеїнурії;
- пригнічуючи всі фази згортання крові, адгезію і агрегацію тромбоцитів, покращують мікроциркуляцію та попереджують тромбоутворення у судинах нирок;
- володіють протизапальною, гіполіпідемічною, натрійуретичною та діуретичною дією.

**Фармакодинаміка.** Розрізняють натрієву, кальцієву та літієву сіль гепарину. Джерелом гепарину та еноксапарину є кишечник свині та легені корів. Для медичного застосування препарат випускають у вигляді натрієвої та кальцієвої солі. Зазвичай гепарин використовують у вигляді натрієвої солі. Слід пам'ятати про високий ризик геморагічних ускладнень при застосування антикоагулянтів. Зменшити ймовірність кровотеч вдається за умови ретельного відбору пацієнтів, постійного контролю доз препарату та спостереження за зміною активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Для нефракційованого гепарину рівень АЧТЧ визначають також титруванням протаміну чи анти-Ха ОД, терапевтичний рівень яких становить 0,2–0,4 ОД/мол та 0,3–0,7 ОД/мол відповідно.

Величини низькомолекулярних гепаринів визначені в анти-Ха ОД. Через 4 години після застосування визначають піковий терапевтичний рівень (0,5–1,0 ОД/мол двічі на день). Максимальна доза становить 1,5/мол на добу.

ТАБЛИЦЯ 38

### Фармакокінетика антикоагулянтів

Шлях застосування	Натрієва сіль гепарину	Кальцієва сіль гепарину	Еноксапарин
Підшкірне	Дія проявляється через 40-60 хв,	У крові виявляється через	Пік концентрації



введення	макс. концентрація – через 3-4 години, тривалість дії – 8-12 годин.	30-60 хв, досягає рівноважного рівня через 120-150 хв, а через 8-14 годин у крові не визначається. Період напіввиведення – 60-90 хв.	у плазмі крові настає через 3 години. Період напіввиведення – 4 години.
Внутрішньо-венне введення	Дія проявляється відразу і триває до 3 годин . Період напіввиведення – 30-60 хв.		

**Показаннями** для використання антикоагулянтів прямої дії у нефрології є: нефротична форма захворювання, розвиток гострої ниркової недостатності при гострому гломерулонефриті, ДВЗ-синдром у фазі гіперкоагуляції на фоні патології нирок. Проте слід пам'ятати про схильність до кровотеч у хворих із нирковою недостатністю.

**Протипоказання.** У нефрології гепарин протипоказаний у випадку тяжкого захворювання нирок; гіпертонічної хвороби з фіксацією АТ на високих цифрах; за наявності супутніх патологічних станів, які супроводжуються кровотечею, або ж при високій ймовірності виникнення геморагій різного ступеня вираженості (туберкульоз, пептична виразка, захворювання крові – гемофілія, тромбоцитопенія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура тощо); наявність злоякісного новоутворення, перенесеного оперативного втручання на головному чи спинному мозку, патології печінки тощо.

**Спосіб застосування гепарину при патології нирок.** Гепарин вводять підшкірно в параумбілікальну ділянку по 5000-10000 ОД через кожні 6 годин. Добова доза становить 10000-40000 ОД. Спостерігається

покращення ниркової мікроциркуляції, поява діуретичного та гіпотензивного ефектів при використанні гепарину у добовій дозі 25000-30000 ОД. Лікування прямими антикоагулянтами проводиться під контролем показників згортання крові. Дозу вважають адекватною, якщо через 5 годин після ін'єкції час згортання крові збільшується у 2-3 рази, а протромбіновий час – у 2 рази в порівнянні з вихідним рівнем. У подальшому призначення та відміна препарату – поступові, зі зміною дози на 15-25% за добу. Курс лікування гепарином становить 6-8 тижнів (при необхідності – до 3-4 місяців).

Враховуючи можливість геморагічних ускладнень антикоагулянтів прямої дії, пацієнтам із високим ступенем ризику розвитку кровотечі вони протипоказані. Слід зауважити, що низькомолекулярні фракції гепарину володіють вибіркоvim антитромботичним ефектом і з меншою ймовірністю викликають геморагічні ускладнення.

**Антиагреганти** – це ацетилсаліцилова кислота (аспірин), клопідогрель (плавікс), тиклопідин, пентоксифілін (трентал), дипіридамо́л.

**Механізм дії.** Їхня дія полягає у пригніченні адгезії та агрегації тромбоцитів, пригніченні внутрішньосудинної гемокоагуляції. Дипіридамо́лу (курантил) властиво збільшувати швидкість клубочкової фільтрації та виявляти гіпотензивний ефект, ацетилсаліцилова кислота забезпечує антиангінальну, жарознижувальну та протизапальну дії.

**Фармакокінетика.** Ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, тиклопідин, тиклопідин, трентал добре всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. Аспірин досягає максимальної концентрації у крові через 2 години, а період напіввиведення складає 4–6 годин.

Клопідогрель у крові зв'язується із білками плазми, частково біотрансформується у печінці; період напіввиведення становить 8 годин; екскретується із сечею та калом.

Максимальна концентрація тиклопідину в крові виникає через 2 години, виділяється в основному із сечею.

Трентал застосовують парентерально (внутрішньовенно або внутрішньоартеріально краплинно) чи всередину після прийому їжі. Максимальна концентрація препарату в крові виникає через 1–2 години, а терапевтична концентрація зберігається протягом 4–8 годин; біотрансформація тренталу відбувається у печінці, період напіввиведення – 2 години, екскретується на 94% із сечею.

Дипіридамо́л застосовують парентерально (внутрішньовенно або внутрішньом'язево) чи всередину за 1 годину до їди; максимальна концентрація у крові виникає через 1,5–2 години; у крові зв'язується із білками плазми; біотрансформується в печінці; період напіввиведення становить 2–10 годин.

**Показання.** У нефрологічній пратиці препарати використовують для покращення ниркового кровотоку. Показанням для призначення курантилу є будь-який варіант гострого гломерулонефриту, крім гематуричного.

**Протипоказання.** Див. прями антикоагулянти.

**Спосіб застосування курантилу та дози.** З лікувальною метою при патології нирок препаратом вибору є дипіридамо́л (курантил). Дипіридамо́л приймають у дозі 3-5 мг/кг/добу перші 3 дні, потім 10-15 мг/кг/добу щодено. Добова доза – 200-400 мг. Курс лікування в оптимальній дозі триває 6-8 тижнів, а в подальшому в підтримуючій дозі, яка становить 50-75 мг, – 1-6 місяців (при необхідності лікування затягується до 12 і більше місяців). Монотерапія курантилом використовується вкрай рідко. Зазвичай, його призначають в поєднанні із антикоагулянтами, глюкокортикостероїдами та цитостатиками.

**Уроантисептики** – це препарати переважно рослинного походження, які виділяючись через клубочки і канальні нирок здійснюють зміну рН сечі в кислу сторону, проявляють легку протизапальну, спазмолітичну дію.

**Канефрон Н** є препаратом, який складається таких діючих речовин: 1 драже містить по 18 мг висушених лікарських рослин у вигляді

порошку трави золототисячника (*Herba Centaurii*), кореня любистку (*Radix Levistici*) і листя розмарину (*Folia Rosmarini*).

**Фармакологічні ефекти.** Препарат володіє протизапальною, спазмолітичною, сечогінною та судинорозширювальною діями. Під впливом препарату посилюється виділення солей сечової кислоти і змінюється кислотність сечі, що попереджує утворення та ріст конкрементів у сечовивідних шляхах та протидіє росту бактерій. Складові Канефрону Н містять речовини, які зумовлюють широку антимікробну дію препарату. Впливаючи на канальцеву та клубочкову систему нирок, даний ЛЗ призводить до зниження виділення білка при протеїнурії.

**Показання до застосування:** гострі та хронічні цистити, пієлонефрити (у тому числі і у вагітних жінок) у вигляді базисної, а також як компонент комплексної терапії; хронічні неінфекційні захворювання нирок (гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит); профілактика утворень сечових камінців, у тому числі й після їх видалення.

**Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, дитячий вік до 7 років.

**Спосіб застосування та дози.** Дорослі застосовують по 2 драже 3 рази на день, діти шкільного віку (до 7 років) – по 1 драже 3 рази на день. Для дітей дошкільного віку, яким призначають менші дози, використовують форму препарату у вигляді крапель.

Після ослаблення гостроти захворювання прийом препарату слід продовжити протягом 4–6 тижнів та при необхідності можливе тривале застосування. Драже ковтати, не розжовуючи, з невеликою кількістю рідини.

**Афлазін™** – препарат, який проявляє свою протимікробну активність проти інфекційних збудників, здатних викликати запальний процес у сечостатевої системі. Дія даного ЛЗ пов'язана із підкисленням сечі, що спричиняє бактеріостатичний ефект; а завдяки антиадгезивним

властивостям екстракту унеможлиблює адгезію мікроорганізмів до стінки сечовивідних шляхів, їх розвиток та розмноження.

1 капсула Афлазину™ містить 100мг патентованого екстракту UTIRose™ виробництва BURGUNDY Botanical Extracts, Франція. Селективні фітомолекули™ – сучасна генерація високотехнологічних сполук рослинного походження. На відміну від синтетичних засобів селективні фітомолекули™ не завдають шкоди організму, навіть при тривалому застосуванні і можуть прийматися вагітними, починаючи з 13-го тижня вагітності.

UTIRose™ – представник селективної фітомолекули™, створений для природної перемоги неспецифічних інфекцій сечовивідних шляхів, який містить унікальну комбінацію флавоноїдів, проантоціанідів, полісахаридів та органічних кислот.

**Фармакологічні ефекти.** Препарат проявляє протизапальні та протинабрякові властивості, запобігає розвитку дизуричних явищ.

**Показання до застосування:** профілактика загострень хронічних інфекцій сечовивідних шляхів; профілактика розвитку інфекцій сечовивідних шляхів, у тому числі після інструментальних втручань (ендоскопічні, рентгенологічні, гінекологічні); гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів, викликані чутливими до екстракту препарату мікроорганізмів; інфекції сечовивідних шляхів вагітних, починаючи із 13-го тижня вагітності; асимптоматична бактеріурія; профілактика утворень сечових конкрементів при збільшенні рН сечі, у тому числі після їх вилучення.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого з компонентів; термін вагітності до 12-го тижня включно.

**Спосіб застосування та дози:** препарат призначають дорослим у дозі по 1 капсулі 2 рази на день, незалежно від прийому їжі. Тривалість застосування встановлюється індивідуально. У разі потреби можливим є повторне проведення курсу лікування.

**КренМакс™** – це комбінований засіб рослинного походження. Біологічно активна харчова добавка торгової марки Nature's Bounty. 1 капсула (масою 665мг) містить: порошок концентрату журавлини – 140мг, аскорбінової кислоти – 100мг, вітаміну Е – 3МО, соєвої олії – 122мг, лецитину – 65мг, жовтого віску – 0,7мг.

**Фармакодинаміка.** Препарат володіє протизапальною, протимікробною та сечогінною діями, покращує функцію сечовивідних шляхів. Завдяки підкисленню сечі, збільшує її бактерицидні властивості, підвищує ефективність деяких антибактеріальних засобів.

**Показання до застосування:** комплексне лікування безсимптомної бактеріурії; попередження рецидивів ХПН у вагітних різних термінів; для проведення передгравідарної підготовки жінок, які страждають на ХПН з метою поліпшення функціонального стану сечовидільної системи; з профілактичною метою загострень ПН під час вагітності.

**Спосіб застосування та дози:** дорослі приймають по 1 капсулі 3 рази на добу. Вагітним жінкам з безсимптомною бактеріурією та для попередження рецидивів хронічного циститу або ПН від 1 до 3 капсул на добу за призначенням лікаря. Тривалість лікування становить 1 місяць. У разі необхідності курс лікування можна повторювати 2–3 рази на рік. Препарат приймати під час їжі, не розжовуючи, запивати достатньою кількістю рідини.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до складових препарату.

**Фурамаг** – протимікробний засіб для системного застосування, похідне нітроніфурану.

**Фармакологічні властивості.** Фурамаг - комплексна сполука фурагіну розчинного (солафуру) та магнію магнію карбонату основного у співвідношенні у співвідношенні 1:1, яка має принципово інші фармармакологічні властивості, ніж фурагін розчинний – у кислому середовищі шлунка не відбувається її перетворення на фурагін, а її біологічна доступність у 3 рази вища. Фурамаг не змінює рН сечі і у високих концентраціях циркулює в нирках; не викликає резистентності

мікроорганізмів до препарату. Фурамаг має широкий спектр антибактеріальної дії. Препарат активний щодо грамнегативної та грампозитивної мікрофлори. Він ефективний під час тяжких інфекцій, коли застосування інших антибактеріальних засобів не ефективне.

**Показання до застосування:** тяжкі захворювання інфекційно-запального характеру, спричинені чутливими до розчинного фурагіну збудниками; застосування для лікування пацієнтів з неускладненими інфекціями сечовивідної системи (гострі та хронічні цистити, уретрити, ПН, простатити); запобігання інфекціям при урологічних операціях, цистоскопії, катетеризації тощо.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до препаратів групи нітрофуранів та інших складових даного ЛЗ; полінейропатія; поліневрит; токсичний гепатит; вагітність та період годування груддю; гостра та хронічна ниркова недостатність, в тому числі у хворих, які перебувають на гемодіалізі або на перитонеальному діалізі.

**Спосіб застосування та дози.** Препарат приймають після їди, запиваючи великою кількістю рідини. Дорослим призначають Фурамаг по 50–100 мг (1–2 капсули) 3 рази на добу. Курс лікування триває 7–10 днів. У разі необхідності за 10–15 днів курс можна повторити. Максимальна добова доза – 600 мг.

Якщо один чи декілька разів своєчасно не було прийнято чергової дози, курс лікування слід продовжити у раніше призначених дозах.

Для запобігання інфекцій при урологічних операціях, цистоскопії, катетеризації тощо препарат приймають у вищезазначених дозах.

**Уролітики** – це ЛЗ, які сприяють розчиненню та виведенню сечових каменів (цистон, алогексал, уролесан, блемарен).

**Цистон** – це препарат рослинного походження. Дія цистону обумовлена властивостями компонентів, які входять до його складу. 1 таблетка містить екстракти квіток дідимокарпусу стеблового (65мг), стебел ломикаменя язичкового (49мг), стебел марени серцелистої (16мг), ризоми смикавця плівчастого (16мг), насіння соломоцвіту

шорсткуватого (16мг), надземної частини ономи приквіткової (16мг), веронії попелястої (16мг) і порошки: вапна кремнієвого (16мг), смоли мінеральної очищеної (13мг), оброблених у водному екстракті із трави васильків справжніх, плодів якірців сланких, насіння мімози сором'язливої, насіння доліхосу двоквіткового, півонії запашної, хвощу польового, насіння дерева тикового.

Цистон сприяє розчиненню та руйнуванню каменів у коханках, сечовому міхурі шляхом зменшення маси каменеутворюючих субстанцій (щавелева кислота та ін.). Видалення конкрементів здійснюється за допомогою властивості засобу до мікроподрібнення кристалів. Дезінтеграція каменів та кристалів відбувається за рахунок дії на муцин, який з'єднує окремі часточки разом. Цистон сприяє припливу крові до нирок та сечових шляхів, викликаючи сечогінну, антисептичну, протизапальну та протимікробну дію. Протимікробна активність проявляється на *E. Coli* та *Klebsiella*. Має також спазмолітичну дію, яка полегшує стан при болючому сечовипусканні.

**Фармакокінетика** не вивчена.

**Показання до застосування:** літоліз оксалатних, фосфатних каменів та каменів, що утворені сечовою кислотою та уратами; профілактика появи каменів після операції; як допоміжний засіб при інфекції сечовивідних шляхів; неспецифічний уретрит, цистит, пієліт; напади, що виникають при виведенні сечової кислоти; нетримання сечі у жінок, порушення сечовиділення; сіалолітиаз.

**Спосіб застосування та дози:**

- літоліз оксалатних, фосфатних каменів та каменів, що утворені сечовою кислотою та уратами, - дорослим по 2 таблетки;
- при інфекціях сечових шляхів - дорослим по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 4 – 6 тижнів;
- при рецидиві інфекцій сечових шляхів: дорослим по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 6-12 тижнів;
- при гострій нирковій коліці: дорослим по 2 таблетки 2 рази на добу до зникнення симптомів;



– для запобігання утворення каменів у нирках: дорослим по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 4 – 5 місяців.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до окремих компонентів препарату.

*АллоГексал* – це препарат, що пригнічує утворення сечової кислоти.

**Склад:** діюча речовина - 1 таблетка містить 100мг аллопуринолу.

*Допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, магнію стеарат.

**Фармакодинаміка.** АллоГексал порушує синтез сечової кислоти через пригнічення ксантиноксидази, яка каталізує окислення гіпоксантину до ксантину і сечової кислоти, що призводить і зменшення концентрації сечової кислоти і сприяє розчиненню уратів.

**Показання.** Для лікування гіперурикемії з рівнями сечової кислоти в сироватці в межах 500 мкмоль (8,5 мг/100 мл) і вище, коли гіперурикемія не контролюється за допомогою дієти; при захворюваннях, спричинених збільшенням рівнів сечової кислоти в крові, особливо при подагрі, уратній нефропатії та уратній СКХ.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до аллогексалу або до будь-якого з компонентів препарату; виражені порушення функції нирок і печінки; вагітність і період годування груддю; діти до 3 років.

**Спосіб застосування та дози:** приймають внутрішньо після їжі, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини ( не менше 200 мл). Дорослим та дітям старше 10 років добову дозу визначають індивідуально, залежно від рівня сечової кислоти в сироватці крові. Зазвичай добова доза становить від 100 до 300 мг/добу. При необхідності початкову дозу поступово підвищують на 100 мг кожні 1-3 дні до отримання максимального ефекту. Підтримуюча доза зазвичай становить 200-600 мг/добу. В окремих випадках доза препарату може бути підвищена до 600-800 мг/добу. Якщо добова доза перевищує 300 мг, її слід розподілити на 2-4 різних прийоми. Максимальна разова доза

становить 300 мг, максимальна добова – 800 мг. При підвищенні дози препарату необхідно проводити контроль рівня оксипуринолу в сироватці крові.

**Уролесан** – ЛЗ, який сприяє виведенню сечових і жовчних конкрементів. 1мл препарату містить олії ялиці 0,0676 г, олії м'яти перцевої 0,0169 г, олії рицинової 0,09295 г, плодів моркви дикої екстракту рідкого 0,19435 г, шишок хмелю екстракту рідкого 0,2788 г, трави материнки екстракту рідкого 0,19295 г.

**Фармакологічні ефекти.** Складові ефірних олій, що входять до складу уролесану, зменшують запальні процеси, сприяють посиленню кровопостачання нирок і печінки, справляють діуретичну, жовчогінну та бактерицидну дію, утворюють захисний колоїд в сечі, а також нормалізують тонус гладкої мускулатури сечових шляхів і жовчного міхура. Ефірні олії препарату легко всмоктуються в кров. Стимулюючи нирковий та печінковий кровообіг, вони викликають збільшення сечо- та жовчовиділення. Уролесан має виражений протизапальний ефект, сприяє відтоку жовчі, виведенню піску та камінців з нирок, сечового та жовчного міхурів. Препарат виявляє також м'які седативні властивості, що дуже важливо при відходженні конкрементів.

**Показання до застосування:** уролесан призначають дорослим і дітям від 7 років при лікуванні СКХ, сечових діатезів, гострих і підгострих калькульозних ПН.

**Протипоказання:** алергічна реакція на компоненти препарату.

**Спосіб застосування та дози:** Для дорослих: по 8 – 10 крапель (на цукор) 3 рази на добу. Тривалість прийому становить 5 – 30 днів. За необхідності можливі повторні курси. При печінкових та ниркових коліках разова доза становить 15 – 20 крапель.

**Блемарен** – препарат, який попереджує утворення і сприяє розчиненню каменів. Це гранули для приготування розчину 100г, приймається всередину: лимонна кислота (39,9 г, калію гідрокарбонат (32,25 г), тринатрію цитрат безводний (27,85 г) в поліетиленових

пакетах по 200г, в пластиковій банці 1 пакет, в комплекті з мірною ложкою, індикатором та контрольним календарем.

У таблетках шипучих: 1 табл містить: лимонної кислоти (1197,0 мг), калію гідрокарбонату (967,5мг), тринатрію цитрату безводного (835,5мг).

**Фармакологічна дія:** нефролітична, олужнює сечу. Поступово нейтралізує реакцію сечі, коли вона наближається до нейтральної і встановлюється в межах рН 6,6 – 6,8. значно підвищує розчинність уратів, збільшується екскреція калію. Якщо дане рН вдеється підтримувати на одному рівні протягом тривалого часу, відбувається розчинення наявних сечокислих конкрементів і попереджується їх утворення. Окрім цього, препарат зменшує екскрецію кальцію, покращує розчинність кальцію оксалату в сечі, інгібує утворення кристалів і, відповідно, перешкоджає утворенню кальцій-оксалатних каменів.

**Показання:** СКХ; розчинення і попередження утворення сечокислих і кальцій-оксалатних конкрементів, а також змішаних сечокислих-оксалатних каменів, що містять до 25% оксалатів; для олузнення сечі пацієнтів, котрі приймають цитостатики чи препарати, які підвищують виведення сечової кислоти із сечі; порфірія (симптоматичне лікування).

**Протипоказання:** ГНН, ХНН, метаболічний алкалоз, хронічні інфекційні захворювання сечовивідних шляхів, викликані бактеріями; строга безсолева дієта. Не рекомендується при вагітності та в лактаційний період.

**Спосіб приймання:** всередину, після їди. Середня добова доза – 6–8г гранульованого порошку чи 2–6 шипучих таблеток. Добову дозу розділяють у 2-3 прийоми. Гранульований порошок чи таблетки розчиняються в рідині (1 мірна ложка чи 1 таблетка на склянку води, чаю, соку чи лужної мінерально води).

Крнтроль ефективності препарату здійснюється 3 рази на день перед кожною разовою дозою шляхом визначення рН сечі за допомогою

індикатора. Отриманий колір на індикаторі порівнюють зі шкалою протягом 2 хв і заносять отриману величину в контрольний календар. При правильно підібраній дозі рН сечі коливається протягом доби в межах 6,2–6,8. При рН нижче 6,2 – дозу блемарену збільшують до рН сечі - 6,8. Для розчинення сечокихлих каменів величину рН треба підтримувати в межах 6,2-7,0, а цистинових - 7,5–8,5.

Для попередження утворення каменеутворення при наявності кальцій-оксалатних каменів величину рН слід підтримувати в межах 6,8–7,4. При порфірії – 7,2-7,5. У випадку лікування цитостатиками – як мінімум 7,0. Курс терапії становить від 4-ох тижнів до бмісяців.

**Спазмолітики** – це дибазол, папаверин, дротаверину гідрохлорид (но-шпа), дриптан (оксибутинін).

**Механізм дії** спазмолітичних (міотропних) засобів полягає у безпосередньому релаксуючому впливі на судини шляхом прямого гальмування скоротливості їхніх клітин непосмугованих м'язів. Вони істотно розширюють судини нирок.

У нефрології дану групу препаратів найчастіше використовують як спазмолітичний засіб при спазмах гладких м'язів сечовидільних шляхів (ниркова коліка, цистити тощо), при захворюваннях судин, які супроводжуються ураженням нирок. Враховуючи гіпотензивний ефект спазмолітиків, можливим є використання їх у комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії.

Призначають препарати всередину після їди та парентерально. Вони швидко всмоктуються в шлунково-кишковому тракті та виділяються нирками.

**Дриптан** (оксибутинін) – спазмолітичний засіб, який впливає на сечовидільні шляхи.

**Фармакологічні властивості.** Препарат є спазмолітиком антихолінергічного типу. Він знижує скорочувальну здатність детрузора (м'яза, який скорочує сечовий міхур) і у такий спосіб

зменшує вираженість і частоту скорочень сечового міхура, а також тиск у сечовому міхурі.

**Показання до застосування:** нетримання сечі, позиви до сечовипускання і полакіурія у випадках нестабільності функції сечового міхура нейрогенного походження або внаслідок ідіопатичної нестабільності функції детрузора. Нічний енурез у дітей (віком старше 5 років).

**Протипоказання.** Гіперчутливість до оксибутиніну або одного з наповнювачів; ризик затримки сечовипускання, пов'язаний із захворюваннями уретри і передміхурової залози; непрохідність кишечника; токсичний мегаколон; атонія кишечника; тяжкий виразковий коліт; міастенія; вузькокутова глаукома або мілка передня камера ока.

**Спосіб застосування та дози.** Початкова доза 2,5 мг 3 рази на добу. Її можна підвищити до – 5 мг 2–3 рази на добу. Максимальна доза – 5 мг 4 рази на добу.

**Анальгетики** у нефрології використовують як симптоматичні засоби, які мають здатність зменшувати або усувати больові відчуття. Вони мають обмежене застосування і використовуються виключно при ниркових коліках як доповнюючий компонент, тому що основна дія покладається на спазмолітики і М-холіноблокатори.

Сучасні анальгетики поділяють на опіюїдні (наркотичні) – морфіну гідрохлорид, промедол, омнопон, фентаніл, пентазоцин, бупренорфін, буторфанол, ненаркотичні анальгетики і НПЗП – кислота ацетилсаліцилова, парацетамол, анальгін, індометацин, диклофенак-натрій, кеторолак, кетопрофен і речовини змішаного механізму дії – трамадол.

Еталонним препаратом опіюїдів є *морфіну гідрохлорид*. Він пригнічує одні структури мозку і збуджує інші. До перших належить ангalezія, пригнічення центру дихання і кашльового центру, сонливість, загальмованість. З іншого боку, він збуджує тригерну зону

блювотного центру, підвищує тонус блукаючого нерва (брадикардія), окорухового нерва (міоз), ейфорію.

Аналгезивна дія морфіну й інших препаратів цієї групи використовується для профілактики і лікування больового шоку, при травмах, опіках, гострому інфаркті міокарда, для премедикації перед операціями, у післяопераційному періоді. При коліках морфін використовують лише в комбінації з атропіном, оскільки він викликає підвищення тонусу гладенької мускулатури сечовивідних і жовчовивідних шляхів, інші препарати цієї групи (омнопон, промедол) можна використовувати самостійно. Знеболююча дія морфіну розвивається через 10-15 хв при його підшкірному і внутрішньом'язовому введенні і триває 4-6 год.

Морфін викликає пригнічення тонусу вазомоторних центрів із розширенням артеріол і венул, що зменшує навантаження на серце і використовується при гострій лівошлуночкової недостатності. Пригнічення кашльового центру використовують при травмах грудної клітки, що супроводжуються кашлем.

Вища разова доза морфіну 0,02г, вища добова – 0,05г. Випускається в ампулах по 1 мл 1% і 2% розчину.

**Побічні дії** – див. розділ 5.6.

**Препарат протипоказаний** при хронічних больових процесах, оскільки тривале його застосування веде до привикання (наркоманії), лише 1-2 ін'єкції. Його не призначають дітям до 2 років, обережно – при бронхіальній астмі й старим людям (чутливий дихальний центр), вагітним і годуючим грудьми жінкам. Морфін не застосовують для знеболення пологів, при травмах черепа і крововиливах у мозок, бо підвищує внутрішньочерепний тиск.

**Омнопон** містить суміш алкалоїдів опію, не викликає спазмів гладенької мускулатури, може використовуватись для зняття колік. Випускається в ампулах по 1 мл 1% і 2% розчину.

**Промедол** є синтетичним препаратом. Тривалість його анальгезивної дії 3-4 год. Проявляє помірний спазмолітичний вплив на гладеньку мускулатуру внутрішніх органів, знімає коліки, але стимулює ритмічні скорочення матки. Не пригнічує дихального центру, може використовуватись для знеболення пологів. Випускається в ампулах по 1 мл 1% і 2% розчину.

**Фентаніл** є синтетичним наркотичним анальгетиком короткої дії. Його анальгезивна дія у 300 разів вища, як у морфіну, розвивається через 1-3 хв і триває 15-30 хв при внутрішньовенному введенні, через 5-10 хв при введенні у м'яз і триває довше, ніж при введенні у вену. Застосовується з нейролептиком дроперидолом (комплексний препарат - таламонал) для нейролептаналгезії – різновид загального знеболювання. Випускається в ампулах по 2 мл, 5 мл і 10мл 0,005% розчину.

**Кодеїн** використовується як протикашльовий препарат. Він має невелику анальгезуючу дію.

**Бупренорфін (норфін)** – частковий агоніст мю-опіоїдних рецепторів. Він діє довше, як морфін (6 год.), і сильніше. Використовується в дозах 0,3-0,6мг. Призначають всередину або сублінгвально для зменшення болю. Випускається в таблетках по 0,0002г.

**Буторофанол (морадол)** –агоніст-антагоніст опіоїдних рецепторів, який за силою анальгезуючої дії перевищує морфін. Застосовують при сильному болю, кольках внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 2 мл кожні 4 год. Препарат не призначають особам до 18 років і хворим на артеріальну гіпертензію. Випускається в ампулах по 1 мл, у яких міститься 0,002г речовини.

Клінічна фармакологія ненаркотичних анальгетиків і НПЗП представлена у розділі 2. З метою анальгезії при ниркових коліках використовують найчастіше анальгін і *кеторолак* (кетонов). Одноразове введення останнього внутрішньовенно чи внутрішньом'язово в дозах 10-30мг проявляє анальгезуючу дію,

аналогічну введеного морфіну. Ефект розвивається через 30-60 хв, триває до 6 год. Не показано його введення при хронічному больовому синдромі.

**Трамадол** – анальгезивний засіб змішаного механізму дії з активністю морфіну. При внутрішньовенному введенні ефект розвивається через 5-10 хв, при застосуванні всередину – через 30-40 хв і триває 3-5 год. Застосовують при всіх видах болю. Мало пригнічує дихальний центр, але при систематичному вживанні може розвинутися психічна залежність і абстинентний синдром. Випускається в ампулах по 1 мл і 2 мл 5% розчину і капсулах, таблетках по 0,05г.

**Діуретики** показані для лікування захворювань нирок, що супроводжуються затримкою натрію і води. Але ефективність препаратів цієї групи виявляється при відносно збереженій гломерулярній фільтрації – при нирковій недостатності середньої тяжкості. У випадку тяжкої ниркової недостатності вони малоефективні або взагалі протипоказані. Основними показаннями призначення діуретиків при захворюваннях нирок є: артеріальна гіпертензія; захворювання нирок, які супроводжуються набряковим синдромом; гіперкаліємія (для лікування якої використовують тіазидні та петлеві діуретики). Раціональність використання сечогінних засобів у хворих із нефротичним синдромом залежить від урахування об'єму плазми крові, онкотичного тиску плазми, наявності артеріальної гіпертензії, вираженості затримки натрію і води. Слід зауважити, що діуретики ефективні у випадку збільшеного об'єму плазми крові та наявної артеріальної гіпертензії, при будь-якому онкотичному тиску плазми. При одночасному зменшенні об'єму і онкотичного тиску плазми використання даної групи препаратів протипоказане, оскільки це може призвести до подальшого зменшення об'єму плазми, погіршення гломерулярної фільтрації та значної гіпотензії.

Для лікування набрякового синдрому в нефрології, враховуючи його вираженість та перебіг, можливим є використання всіх груп діуретичних засобів. У пацієнтів із захворюваннями нирок і нирковою недостатністю, для усунення набряків, препаратами вибору є петлеві



діуретики. Вони забезпечують сильний діуретичний ефект, покращують нирковий кровотік та підвищують клубочкову фільтрацію, значно посилюють виведення калію із сечею. У нефрології використання тiazидних діуретичних засобів можливе за нефролітіазу при гіперкальціурії, оскільки вони мають здатність підвищувати реабсорбцію кальцію в нирках і знижувати кальціурію. Застосування їх неефективне при ШКФ 30мл/хв, а при ШКФ менше 20мл/хв - вони протипоказані. Необхідно пам'ятати про розвиток гіперліпідемії на фоні тiazидних діуретиків, що є небажаним при патології нирок.

Калійзберігаючі діуретики забезпечують слабкий діуретичний ефект. Поєднання їх із іншими засобами гіпотензивної дії, препаратами калію та НПЗП підвищує ризик гіперкаліємії, схильність до якої є значно вищою у пацієнтів із патологією нирок та нирковою недостатністю. Небажаною є комбінація триамтерену із індометацином, яка спричиняє ГНН. Не призначають триамтерен і у випадку нефролітіазу (через погану розчинність він сприяє утворенню каменів).

Інгібітори карбоангідрази мають м'який сечогінний ефект. При нирковій недостатності їх дозу необхідно знизити, оскільки вони екскретуються через проксимальні канальці. Діакарб збільшує виведення калію з сечею.

Осмотичні діуретики забезпечують сильний діуретичний ефект, підвищують осмотичний тиск у клубочках та канальцях, гальмують реабсорбцію води, збільшують кровотік у клубочках нирок та перитубулярному просторі, зменшують реабсорбцію натрію та хлору у висхідному відділі петлі Генне, порушують концентраційну функцію нефрону. Осмотичні діуретики застосовують тільки в преренальній стадії гострої ниркової недостатності. Адекватною вважають дозу, якщо при їх використанні приріст діурезу не менший ніж 50 мл/м<sup>2</sup> поверхні тіла на годину. Слід пам'ятати, що в олігануричній фазі гострої ниркової недостатності застосування препаратів даної групи призводить до їхньої затримки у кров'яному руслі, наслідком чого є виражене зневоднення організму (в тому числі головного мозку). При

ШКФ менше 30 мл/хв калійзберігаючі, інгібітори карбоангідази та осмотичні діуретичні засоби – протипоказані.

Захворювання, які супроводжуються значними набряками, вимагають використання інфузійної терапії (реосорбілакт, реополіглюкін, реоглюман (10-15 мл/кг), декстран (10-40мл/кг), 10-20-50% р-н альбуміну 0,5-1 мг/кг), яку проводять зі швидкістю 20-25 крапель на хвилину; в кінці довенно вводиться лазикс.

При вичерпаних можливостях діуретичної терапії можливе застосування ультрафільтрації плазми.

Альтернатива для лікуванні резистентних набряків - можливе використання фітопрепаратів з сечогінним ефектом (леспенефрил, нефрофіт, фларонін, канефрон, цинара (хофітол).

*ТАБЛИЦЯ 39*

### **Особливості дії діуретиків, що найчастіше застосовуються в нефрології**

<b>Препарат</b>	<b>Шлях введення</b>	<b>Початкова разова доза</b>	<b>Максимальна доза</b>	<b>Початок ефекту</b>	<b>Тривалість ефекту</b>
Лазикс (фуросемід)	Довенно	0,5 -1,0 мг/кг	До 2-4 мг/кг до 200мг (при ГНН – до10-20 мг/кг/добу)	3-5 хвилин	5-6 годин
Лазикс (фуросемід)	Per os	0,5-1,0 мг/кг	2-5 мг/кг	30-60 хвилин	7-8 годин
Урегіт	Per os	1,5-2 мг/кг/доб	2,5-5 мг/кг	30-60	7-8 годин

Препарат	Шлях введення	Початкова разова доза	Максимальна доза	Початок ефекту	Тривалість ефекту
		у		хвилин	
Клопамід	Per os		1-2 мг/кг (до 80мг)	1-3 години	8-18 годин
Гіпотіазид	Per os		2,5 мг/кг	1 година	8-12 годин
Оксодолін	Per os			2-4 години	2-3 доби
Поліглюкін	Довенно		200-400 мг  50-60 крапель на хвилину		
Маніт	Довенно		0,5 г сухої речовини/кг, 20% розчин (при діурезі не більше 10 мг/кг, можливе повторне введення через 4-5 години)	3-5 хвилини	Більше 10 годин
Спіронолактон	Per os	3-5 мг/кдобу	10 мг/кг/добу	2-5 днів	

Препарат	Шлях введення	Початкова разова доза	Максимальна доза	Початок ефекту	Тривалість ефекту
		в 2-3 прийом и ввечері	(до 200 мг)		
Триамтерен	Per os			15-20 хвилин	12-18 годин

Петльові діуретики (фуросемід, торасемід, урегит)

**Фармакодинамічні ефекти:** секретуються в проксимальних каналцях, мають значну салуричну дію, діуретичний ефект швидкий, зменшення об'єму зовнішньої клітинної рідини понижує їх ефективність.

**Побічні дії** див.у розділі 5.6.

**Протипоказання:** значні порушення з боку печінки, важка форма цукрового діабету, гіпокаліємія, застосування разом з ототоксичними препаратами, термінальна ниркова недостатність.

**Калійзберігаючі діуретики (верошпірон, триамтерен, амilorид)**

**Фармакодинамічні особливості:** діють у кінцевій частині дистальних каналців, спіронолактон структурно наближається до альдостерону, обумовлює конкурентну взаємодію; триамтерен і амilorид не є антагоністами альдостерону.

**Побічні дії:** блювання, діарея, підвищення азотистих речовин у крові, порушення менструального циклу, аменорея, алергічний дерматит, гіперкаліємія.

**Протипоказання:** анурія, гостра ниркова недостатність, хронічна ниркова недостатність II-III ст., гіперкаліємія.

### **Осмотичні діуретики (манітол)**

**Фармакодинамічні ефекти:** збільшують відтік рідини з тканин, фільтруються в клубочках і не реабсорбуються в канальцях, зменшують реабсорбцію натрію, знижують опір ниркових судин, посилюючи в них кровообіг.

**Побічні дії:** див. розділ 5.6.

**Протипоказання:** порушення секреторної функції нирок (анурія), тяжка серцева недостатність, цироз печінки, асцит, дегідратація.

### **Тіазидні діуретики (гіпотіазид, циклометіазид, оксодолін)**

**Фармакодинамічні ефекти:** діють на дистальний канадець, не змінюють концентраційну спроможність нирок, збільшують екскрецію з сечею калію, магнію, хлору, фосфатів, затримують в організмі кальцій, їх ефекти не залежать від кислотно-лужного стану організму.

**Побічні дії** див. розділ 5.6.

**Протипоказання:** подагра, підвищена чутливість до сульфаніламідів, важка ниркова, печінкова та серцева недостатність, цукровий діабет.

### **Інгібітори карбоангідази (діакарб, дорзоламід)**

**Фармакодинамічні ефекти:** блокуючи фермент карбоангідазу, знижують реабсорбцію водню в проксимальних канальцях і збільшують виведення з організму рідини, гідрокарбонатів і фосфатів; дорзоламід має властивості тіазидних діуретинів, діакарб виявляє нетривалий і

порівняльно слабкий діуретичний ефект, збільшує екскрецію калію з сечею, зменшує накопичення гідрокарбонатних аніонів у крові.

**Побічні дії:** див. розділ 5.6.

**Протипоказання:** тяжка хронічна ниркова недостатність, цироз печінки, схильність до ацидозу, гіпонатріємія, гіпокаліємія, хвороба Аддісона, цукровий діабет.

**Гіпоазотемічні засоби** Консервативне медикаментозне лікування проводять при хронічній нирковій недостатності I – II ступеня важкості, якщо рівень креатиніну не перевищує 700 мкмоль/л, а гемоглобіну - не нижче ніж 89 г/л.

До препаратів, які зменшують вміст у крові кінцевих продуктів азотистого обміну (аміак, креатинін, сечовина, сечова кислота, тощо) відносять сорбенти; препарати, які мають здатність збільшувати виведення сечовини (хофітол, леспенефрил); анболічні (ретаболіл) та дезінтоксикаційні (гемодез, 5% р-н глюкози, розчин Рінгера) препарати.

У випадку хронічної ниркової недостатності III – IV ступеня, коли рівень креатиніну у крові становить 702 – 1055 мкмоль/л і вище, а вміст гемоглобіну 88 – 66 г/л і нижче, та, враховуючи те, що оліганурична стадія ниркової недостатності характеризується гіпергідратацією, існує обмеження щодо введення достатніх об'ємів дезінтоксикаційних препаратів, - лікування вимагає застосування активних методик дезінтоксикації, до яких відносять гемодіаліз, перитонеальний діаліз, гемофільтрацію та гемосорбцію.

### **Підходи до раціонального вибору антибактеріальних ЛП при інфекційних захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів**

При виборі антибактеріального препарату у хворих з гострими і хронічними ураженнями сечових шляхів велике значення має знання збудника захворювання. При неускладнених інфекціях шляхів сечовиведення (кишкова паличка, клебсієла, протей) препаратами

першого ряду є ампіцилін (амоксцилін), цефалоспорини, в т.ч. і пероральні, бісептол. При ідентифікованому збуднику нерідко використовують оральні цефалоспорини – при виділеній кишковій паличці – цефалексин, клебсієлі – цефаклор, протеї – цефрадин по 2г в добу.

Якщо збудник невідомий, при кислій реакції сечі бажано починати лікування з сульфаніламідів – з септрину. Якщо через 3 дні ефекту не буде, рекомендується перейти на нітрофурановий препарат або ампіцилін. При лужній реакції сечі процес частіше всього викликаний протеєм і лікування слід починати з ампіциліну, цефалоспоринів чи левоміцетину. Протей не чутливий до нітрофуранових препаратів і тетрациклінів.

Уперше виниклий гострий пієлонефрит при тяжкому перебігу потребує невідкладного застосування ампіциліну чи цефазоліну. При підвищеній температурі й інтоксикації, що тримаються, через 2-3 дні додають гентаміцин, який розширяє спектр дії названих антибіотиків. При добрій функції нирок лікування можна продовжувати 7-10 днів.

Реакція сечі (рН) впливає на ефективність антибактеріальних засобів. Кисле середовище підсилює дію тетрациклінів і нітрофуранів, лужна – стрептоміцину, цефалоспоринів. Реакція сечі не має значення при лікуванні пеніцилінами, левоміцетином, ванкоміцином. Дизурія часто зникає при зміні реакції сечі з кислої на лужну. Цього досягають прийомом бікарбонату натрію до 10г і більше на день. Сеча може стати кислою при вживанні аскорбінової кислоти до 3-4г в добу. Призначення підкисляючих сечу засобів недоцільне при нирковій недостатності.

При хронічних інфекціях сечовивідних шляхів, особливо пієлонефриті, бактеріологічне дослідження і визначення чутливості мікрофлори дуже важливі, бо часто флора стійка до антибіотиків. Препарат повинен володіти бактерицидним ефектом, проникати у ниркову тканину і сечу в середній терапевтичній концентрації. У нирки добре проникають цефалоспорини, монобактами, аміноглікозиди, левоміцетин, фторхінолони, сульфаніламідиди тощо. Препарат не повинен

бути нефротоксичним (нефротоксичністю володіють метицилін, аміноглікозиди, цефалоспорини 1 покоління, тетрацикліни, ріфампіцин, сульфаніламід).

Тому, витримуючи всі умови, найкращими для лікування захворювань сечовивідної системи є група ампіциліну (для стафілококової інфекції – оксациліну), цефалоспорини 2 і 3 покоління, фторхінолони, група пеніциліну – карбеніциліну, монобактами, нітрофурани, оксихіноліни і налідиксова кислота.

Більшість препаратів для лікування призначають внутрішньом'язово, перорально можна дати препарати з високою біодоступністю і дітям після 2 років для «долікування». Дози повинні бути достатніми для пригнічення інфекції, лікувати не слід довше 7-10 днів, можливий розвиток стійкості мкроорганізмів і побічні ефекти.

При гострому перебігу патологічного процесу антибактеріальна терапія призначається емпірично; після посіву сечі на стерильність і визначення чутливості до антибіотиків та уточнення діагнозу – згідно результатів дослідження. Перший контрольний посів сечі потрібно провести між 7-10-м днями лікування, якщо досягнута нормалізація клініко-лабораторних показників захворювання. За необхідності обстеження повторюють через 1 місяць. Якщо у посіві сечі визначається збудник, лікування слід продовжити протягом 7-14 діб до повної ерадикації бактерії.

За відсутності позитивної клініко-лабораторної динаміки протягом 48 годин антибактеріальний препарат слід замінити. Антибактеріальне лікування необхідно продовжити до повної клініко-лабораторної ремісії (у середньому близько 4 – 6 тижнів). При вираженій активності клінічної картини необхідною є комбінація уроантисептичних препаратів.

Дозування антибактеріальних засобів слід співвідносити з ступенем ХНН та функціональним станом нирок; при його порушенні використовувати препарати з переважно печінковим шляхом метаболізму (цефоперазон, цефобід, цефтриаксон). За наявності



порушеного функціонального стану нирок можливим є застосування препаратів з нирковою секрецією; перша доза середньотерапевтична, наступна доза та інтервал між введеннями залежить від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ більше 30 мл/хв – ½ дози через 12 годин, при ШКФ менше 30 мл/хв – ½ дози через 24 години).

Якщо в сечі виявляють синьогнійну паличку, доцільно призначити аміноглікозиди, антипсевдомонадні пеніциліни або цефалоспорини III покоління.

При важких формах інфекційних захворювань сечовидільної системи препаратами вибору, які призначають доведено у максимальній дозі з урахуванням функціонального стану нирок, є фторхінолони, цефалоспорини III покоління та карбапенеми (антибіотики стратегічного резерву при безуспішності попередньої терапії).

#### **5.4. Сумісне застосування ЛП, які впливають на функцію нирок та сечовидільних шляхів. Взаємодія з ЛП інших фармакологічних груп**

**Петлеві діуретики** можна застосовувати в поєднанні з іншими препаратами сечогінної дії, антигіпертензивними засобами та засобами для лікування серцевої недостатності. Не можна комбінувати препарати даної групи з іншими ото- та нефротоксичними препаратами, що супроводжується посиленням небажаного ефекту, та з НПЗП першого покоління (зменшуються ефекти діуретиків). Витіснення петлевих діуретичних засобів із зв'язку з альбумінами та ослаблення їхньої дії спостерігається при взаємодії їх із лікарськими засобами, які

інтенсивно зв'язуються із білком (непрямі антикоагулянти, клофібрат тощо).

**Фуросемід** в поєднанні з нижче переліченими препаратами чи групами препаратів викликає наступні ефекти:

*ТАБЛИЦЯ 40*

<b>Алкалоїди кураре</b>	<b>Потенціюється дія алкалоїдів кураре</b>
Аміноглікозиди	Можливе збільшення концентрації аміноглікозидів у плазмі крові, що може призвести до ото- та нефротоксичних ефектів
Амфотерицин В	Посилюється небезпека ураження нирок
Антигіпертензивні препарати	Потенціюється антигіпертензивний ефект
Антидіабетичні препарати	Послаблюється ефект антидіабетичних препаратів
Ацетилсаліцилова кислота	Послаблюється діуретичний ефект. Конкуренція за каналцевий транспорт, взаємодія з простагландинами
Варфарин	Зростає ефект варварину
Глюкокортикоїди	Зростає ризик розвитку гіпокаліємії
ІАПФ	Зростає ефект ІАПФ
Клофібрат	Посилюється діурез, міальгія. Конкуренція за зв'язок з білками плазми крові
Препарати літію	Можливе посилення реабсорбції іонів літію в ниркових каналцях і проявлення токсичних ефектів. Знижується нирковий кліренс літію і

Алкалоїди кураре	Потенціюється дія алкалоїдів кураре
	підвищується ймовірність інтоксикації
Норепінефрин	Послаблюється ефект норепінефрину
НПЗП	Знижується ефективність фуросеміду за рахунок інгібування синтезу простагландинів, порушення рівня реніну в плазмі крові й екскреції альдостерону. пригнічується каналцева екскреція фуросеміду, затримка води, викликана НПЗП
Саліцилова кислота та її похідні	Збільшується ризик розвитку саліцилізму (конкурентна ниркова екскреція)
Серцеві глікозиди	Зростає ризик розвитку інтоксикації серцевими глікозидами
Сукральфат	Знижується ефективність фуросеміду за рахунок інгібування синтезу ПГ, порушення рівня реніну в плазмі крові та екскреції альдостерону.
Теофілін	Посилюється ефект теофіліну
Цефалоспорини	Можливе підвищення концентрації цефалоспоринів у плазмі крові, що може призвести до розвитку ото- і нефротоксичних ефектів
Цисплатин	Можливе підвищення концентрації цисплатину в плазмі крові, що може призвести до розвитку ото- і нефротоксичних ефектів
Етакринова кислота	Підвищується ототоксичність фуросеміду (особливо при порушеній функції нирок)

**Тіазидні діуретики** в комбінації з іншими сечогінними засобами забезпечують сильний діуретичний ефект. Поєднання їх з калію хлоридом і калійзберігаючими препаратами попереджає розвиток гіпокаліємії. Виходячи із особливостей фармакодинаміки та фармакокінетики, спершу призначають калійзберігаючі, а через 2–3 години тіазидні діуретики. Можливою є комбінація тіазидів із гіпотензивними лікарськими засобами. Ефекти поєданого застосування тіазидних діуретиків і препаратів інших груп подана в таблиці нижче:

*ТАБЛИЦЯ 41*

α- і β-адреноміметики	Знижується ефективність обох препаратів. Підвищується ризик гіперкаліємії
Аміноглікозиди	Можливе посилення ототоксичного впливу аміноглікозидів
Анальгетики опіюїдні	Посилюється наркотичний ефект! Спостерігається різке пригнічення ЦНС
Антагоністи кальцієвих каналів	Посилюється антигіпертензивний ефект
Антиаритмічні препарати	Можливе зниження ефективності антиаритмічних препаратів внаслідок гіпокаліємії
Антигіпертензивні препарати	Посилюється антигіпертензивний ефект
Антигістамінні препарати	Посилюється антигістамінний ефект
Антитромботичні засоби, антагоністи вітаміну К	Непередбачуване посилення або послаблення ефекту антитромботичних засобів, антагоністів вітаміну К

Барбітурати	Посилюється снодійна дія барбітуратів
Блокатори $\beta$ -адренорецепторів	Посилюється антигіпертензивний ефект
Глікозиди наперстянки	Надмірна втрата калію спричиняє порушення серцевого ритму
Діуретики тіазидні	Посилюється діуретичний ефект
Інгібітори MAO	Посилюється антигіпертензивна активність тіазидних діуретиків
Інсулін та його аналоги	Ефективність інсуліну знижується
Кортикостероїди для системного застосування	Втрата калію може викликати небезпечне порушення серцевого ритму!
Літію препарати	Підвищується концентрація препаратів літію в крові
Неселективні інгібітори зворотного нейронального захвату моноамінів	Небезпечне зниження АТ!
НПЗП	Знижується протизапальний ефект
Органічні нітрати	Сильне зниження АТ
Паратиреоїдні і антипаратиреоїдні гормони	Можливість розвитку гіперкальціємії, втрата апетиту, нудота, спрага, поліурія, м'язова слабкість
Пероральні гіпоглікемічні препарати	Знижується гіпоглікемічний ефект
Препарати вітаміну Д	Можливий розвиток гіперкальціємії

Препарати цинку	Зростає потреба в цинку. Дозу препаратів цинку необхідно збільшити
Калійвмісні препарати	Знижується ефективність препаратів калію
Кальцієвмісні препарати	Підвищується рівень кальцію в крові
Протиепілептичні препарати	Зміни у вигляді епілептичних нападів
Тетрацикліни	Підвищується концентрація сечовини в крові. У пацієнтів з НН та вагітних це може призвести до розвитку ацидозу, азотемії й гіперфосфатемії
Фенотіазіну похідні	Посилюється антигіпертензивна активність діуретиків. Можливе посилення сечогінної дії діуретиків

Допускається поєднання *калійзберігаючих діуретичних засобів* з іншими сечогінними препаратами (описано вище), а з препаратами калію воно сприяє виникненню гіперкаліємії.

**Спіронолактон** у поєднанні з препаратами інших груп сприяє виникненню наступних ефектів:

ТАБЛИЦЯ 42

$\alpha$ - і $\beta$ -адреноміметики	Послаблюється антигіпертензивна дія спіронолактону
Амілорид	Небезпечна затримка калію! Ризик розвитку аритмії
Анальгетики опіоїдні	Слабкість та запаморочення при зміні положення тіла
Антигіпертензивні	Потенціюється дія антигіпертензивних

препарати	препаратів
Антитромботичні засоби	Знижується ефект антитромботичних препаратів
Антихолінестеразні препарати	Можливе надлишкове підвищення рівня калію в крові
Ацетилсаліцилова кислота	Знижується діуретична, натрійуретична та антигіпертензивна активність спіронолактону, підвищується ризик розвитку НН. Пригнічується синтез простагландинів
Бензодіазепіни	Посилюється і прискорюється діуретичний і натрійуретичний ефекти спіронолактону
Діуретики	Потенціюється дія діуретиків. Спіронолактон перешкоджає розвитку гіпокаліємії
Діуретики калійзберігаючі	Підвищується ризик розвитку гіперкаліємії (особливо на фоні НН)
ІАПФ	Підвищується ризик розвитку гіперкаліємії (особливо на фоні НН), що пов'язане із сповільненням виведення альдостерону
Кортикостероїди для системного застосування	Посилюється і прискорюється діуретичний і натрійуретичний ефекти спіронолактону
Літію препарати	Посилюється ефект препаратів літію. Ймовірна токсичність літію
Натрію бікарбонат	Знижується рівень калію в плазмі крові

Нікардипін	Знижується АТ. Необхідна корекція дозування
Німодипін	Небезпечно, знижує АТ!
НПЗП	Знижується діуретична, натрійуретична та антигіпертензивна активність спіронолактону, підвищується ризик розвитку НН.
Органічні нітрати	Сильно знижує АТ!
Препарати цинку	Виникає потреба в цинку
Калійвмісні препарати	Підвищується ризик розвитку гіперкаліємії (особливо на фоні НН). Небезпечна затримка калію викликає порушення серцевого ритму
Серцеві глікозиди	Знижується ефект серцевих глікозидів
Соталол	Посилює антигіпертензивний ефект
Триамтерен	Небезпечна затримка калію! Ризик розвитку аритмії
Циклоспорин	Підвищується ризик розвитку гіперкаліємії (особливо на фоні НН).
Епінефрин	Знижується вазоконстрикторна дія епінефрину

Комбінація *інгібіторів карбоангідрази* з тіазидами чи солями калію забезпечує посилення діуретичного ефекту. Але поєднання з тіазидними діуретиками є небезпечним через сприяння розвитку гіпокаліємії. При поєднанні засобів даної групи із калійзберігаючими сечогінними розвивається тяжкий системний ацидоз. Інгібітори карбоангідрази зменшують екскрецію хінідину, ефедрину та інших



лікарських засобів, які являються слабкими основами, та збільшують виділення саліцилатів, барбітуратів тощо. Поєднання їх із аміноглікозидами, макролідами, лінкозамідами та сульфаніламидами посилює протимікробну дію останніх в сечовидільних шляхах.

**Глюкокортикостероїди** скорочують період елімінації барбітуратів, дигоксину, антибіотиків (левоміцетину, пеніцилінів тощо). Прискорення елімінації самих глюкокортикостероїдів відбувається при сумісному застосуванні фенобарбіталу, дифеніну, індукуючих ферменти печінки. Паралельне застосування еритроміцину, тетрациклінів, індометацину, циметидину, аміназину та деяких інших препаратів із глюкокортикостероїдами, призводить до підвищення активності останніх, що пов'язано із пригніченням їх біотрансформації у печінці.

Препарати даної групи сприяють виведення калію. Саме тому при сумісному застосуванні їх із серцевими глікозидами для зменшення виникнення ризику інтоксикації ними важливим є паралельне додаткове застосування препаратів калію.

Відбувається збільшення концентрації циркулюючих в крові природних глюкокортикостероїдів при паралельному використанні з ними естрогенів. Внаслідок здатності стероїдних засобів підвищувати реакцію на катехоламіни, можливим є розвиток гіпертензивного кризу, послаблення дії антигіпертензивних препаратів. На фоні глюкокортикостероїдів дозу холіноміметичних препаратів необхідно зменшити (внаслідок посилення їхньої дії).

Глюкокортикостероїди посилюють дію імунодепресантів і протизапальний ефект НПЗП.

Не допускається одномоментне введення глюкокортикостероїдів із гепарином, оскільки це призводить до утворення осаду.

Поєднання у застосуванні **нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП)** із глюкокортикостероїдами забезпечує зменшення проявів запального процесу, а з наркотичними анальгетиками –

посилення анальгезуючої дії. Відомою уже є комбінація НПЗП першого покоління із петлевими діуретиками. Небезпечно застосовувати дані лікарські засоби паралельно із непрямими антикоагулянтами (сприяє геморагіям), синтетичними антидіабетичними препаратами (призводить до гіпоглікемії), дигоксином (загроза розвитку аритмій, його інтоксикації). Це пов'язано із здатністю НПЗП витіснити останніх із зв'язку з білками, що призводить до накопичення їхньої вільної фракції у великій кількості в плазмі крові. Слід зауважити, що необхідність у збільшенні дози нестероїдних протизапальних ЛП виникає при сумісному призначенні антацидів, оскільки всмоктування перших погіршується. НПЗП зменшують екскрецію дигоксину та аміноглікозидів і, як наслідок, - прояви інтоксикації цими ЛП. При комбінації НПЗП із сульфаніламидами спостерігається зниження активності останніх.

У більшості випадків не допускається одночасного введення *гепарину* в інфузійних розчинах з більшістю інших лікарських засобів, що пов'язано із частим виникненням взаємодії між ними. У плазмі крові гепарин з антибактеріальними препаратами утворює комплексні з'єднання, що спричинює зменшення антитромботичної та антибактеріальної активності відповідно. При одночасному призначенні *тиклопідину* чи *клопідогрелю* з іншими антиагрегантам та/або антикоагулянтами можливий розвиток тромбоцитопенії та поява геморагічних проявів. Не можна вводити дипіридамол у одному шприці з іншими ЛП, що пов'язано із утворенням осаду та закупоренням просвіту голки. Проте дипіридамол добре комбінується із ацетилсаліциловою кислотою та гепарином. Допускається застосування *пентоксифіліну* із іншими антиагрегантами, гепарином, стрептокіназою, фібринолізином, антигіпертензивними та антидіабетичними лікарськими засобами, проте його дозу необхідно зменшити.

Терапія *нітрофуранами* з іншим препаратами вимагає врахування їхньої взаємодії. Для отримання синергізму нітрофурану комбінують з іншим антибактеріальним засобом (пеніцилінами, аміноглікозидами,

макролідами – для лікування стафілокової інфекції або з левоміцетином чи тетрацикліном – для проведення терапії при кишкових захворюваннях). Не допускається сумісне застосування їх із сульфаніламидами та хінолінами першого і другого покоління, бо це призводить до їх антагонізму. Фуразолідон є антагоністом моноамінооксидази, що сприяє підвищенню фармакологічної активності норадреналіну, адреналіну, ізопреналіну, фенілефрину, допаміну. Саме з цієї причини нітрофурани не можна паралельно призначати із непрямыми адреноміметиками ( виникає надмірний вплив на серцево-судинну систему, артеріальна гіпертензія та тахікардія) та антидепресантами – інгібіторами моноамінооксидази. Небезпека кумуляції нітрофуранових антибактеріальних засобів при застосуванні їх із аскорбіною кислотою, кальцію хлоридом, амонію хлоридом. Під час лікування препаратами даної групи з раціону необхідно виключити алкоголь (підвищується його токсичність) та сир.

*ТАБЛИЦЯ 43*

**Взаємодія фторхінолонів з препаратами інших фармакологічних груп**

(Е.Н. Падейская, В.П. Яковлев, 1995)

<b>Препарати</b>	<b>Можливі ефекти</b>	<b>Механізм взаємодії</b>	<b>Фторхінолони, для яких можлива взаємодія</b>
Антациди, препарати вісмуту, сукральфат	Зниження біодоступності фторхінолонів	Зв'язок фторхінолонів з йонами металів	Усі фторхінолони
Теофілін, амінофілін	Передозування ксантинів	Інгібування фторхінолонам и метаболізму ксантинів	Норфлуксацин, перфлуксацин, ципрофлуксацин

Пероральні антикоагулянти	Зниження згортання крові	–	Норфлуксацин, перфлуксацин, офлуксацин, ципрофлуксаци
НПЗП	Підвищення збудливості центральної нервової системи, судоми	Інгібування процесу зв'язування ГАМК із рецепторами	Норфлуксацин, офлуксацин, ломефлуксацин, ципрофлуксаци
Алкоголь	Підвищення збудливості центральної нервової системи, судоми	Інгібування процесу зв'язування ГАМК із рецепторами	Усі фторхінолони
Азлоцилін, циметидин в/в, пробенецид	Підвищення концентрації фторхінолонів у крові	Зниження каналцевої секреції	Фторхінолони, що виводяться переважно із сечею
Інфузійні розчини із лужним рН	Зниження антибактеріального ефекту	Нейтралізація	Фторхінолони для в/в введення
Глюкокортикостероїдні засоби	Тендовагініт, розрив сухожиль	–	Моксифлуксацин

При комбінації *цефалоспоринів* з іншими лікарськими засобами слід брати до уваги можливість їхньої взаємодії. Цефазолін, цефотаксим і цефокситин не суміщають в одному шприці з іншими антибактеріальними препаратами; цефуроксим, цефоперазон, цефтазидим та цефамандол – з аміноглікозидами, а цефепім – з метронідазолом. Не слід призначати паралельно цефазолін з антикоагулянтами та сечогінними препаратами, які виявляють сильний

діуретичний ефект; цефтриаксон – із кальцієвмісними розчинами, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами; цефамандол несумісний з метронідазолом, пероральними антикоагулянтами й тромболітиками. Посилює ризик нефротоксичності одночасне застосування цефуроксиму із аміноглікозидами, фуросемідом, етакриновою кислотою, поліміксином; цефтазидиму та цефепіму – із аміноглікозидами, фуросемідом, етакриновою кислотою, а цефамандол із діуретиками та антибактеріальними засобами.

Зниження ефективності обох антибактеріальних препаратів спостерігається при застосуванні цефуроксиму із еритроміцином, а цефтриаксону з хлорамфеніколом. Цефаклор підсилює дію непрямих антикоагулянтів. Не виявлено несумісності цефтибутену із алюміній- та магнієвмісними антацидами, ранітидином та теофіліном, що вводяться внутрішньовенно.

Не слід застосовувати *фурамаг* одночасно з ристоміцином, левоміцетином, сульфаніламидами, оскільки можливий ризик пригнічення кровотворної системи. Не можна одночасно вживати налідиксову кислоту (зазвичай спостерігають антагонізм). При одночасному застосуванні з іншими уроантисептиками, дія останніх послаблюється. Не рекомендується одночасне призначення кислот (в тому числі аскорбінової кислоти та інших препаратів, які підкислюють сечу, наприклад, кальцію хлориду), внаслідок зменшення виділення з сечею підвищується ризик токсичних явищ.

Взаємодія таких препаратів як *цистон*, *канефрон Н* та *уролесан* із ЛП інших фармакологічних груп не вивчена.

**ЛП, які можуть негативно впливати на стан нирок. Вплив функціонального стану нирок на клінічну ефективність ЛП, особливості корекції дозування та прийому.**

Оскільки екскреція препаратів здійснюється шляхом клубочкової фільтрації (20%), канальцевої дифузії або активного канальцевого транспорту у різних відділах нефрона (80%), то функціональний стан нирок має вплив на клінічну ефективність лікарських препаратів.

Вільно через клубочки фільтруються всі речовини з молекулярною масою до 5000 а.е.м, що розчинені в плазмі й не зв'язані з білком. Ліки з вагою від 5000 до 60000 фільтруються з різною швидкістю, макромолекули гепарину і декстрану не фільтруються. Багато іонізованих речовин (слабі основи і кислоти) секретуються активно в проксимальних канальцях нирок шляхом активного транспорту. Крім того, існують спеціальні транспортні системи, що переносять в кров з ультрафільтрату (реабсорбція) такі речовини як амінокислоти, глюкозу, сечову кислоту і деякі ЛР, які в умовах патології можуть взагалі не працювати або працювати не зовсім ефективно.

Звичайно з абсорбцією води з ультрафільтрату швидко в незміненому вигляді виводяться полярні речовини. В умовах ниркової недостатності це веде до утворення набряків. Жиророзчинні неіонізовані речовини дифундують з ниркових канальців в кров і концентрація їх у сечі знижується до вмісту незв'язаних і неіонізованих форм в плазмі крові. В результаті цього ті ж жиророзчинні речовини, які активно транспортуються в ультрафільтрат, виводяться з організму тривалий час. В умовах недостатності вони затримуються і кумулюють, створюючи картину інтоксикації.

Впливаючи на рН сечі, можна шляхом введення гідрокарбонату натрію допомагати при передозуванні, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти.

На рівень ниркової екскреції впливає вік хворих. У похилому віці та дітей першого року життя екскреція знижена, особливо для новокаїнамідів, пеніцилінів, серцевих глікозидів. У хворих з нирковою недостатністю дози ЛР знижують з ряду причин: зниження швидкості клубочкової фільтрації веде до затримки виведення ЛР і їх метаболітів і відповідно підвищується їх концентрація в плазмі, токсичність препаратів і їх метаболітів зростає навіть при низькій їх концентрації в крові; порушується метаболізм, в результаті чого змінюється ступінь і швидкість наступлення ефекту.

При захворюваннях, що супроводжуються нирковою недостатністю, спостерігається зміна циркуляції багатьох лікарських речовин. Чим більша питома вага ниркової екскреції в загальній елімінації ліку, тим більше виражені зміни в фармакокінетиці.

За характером елімінації всі ЛР ділять на 3 групи:

– ті, що переважно виводяться нирками (пірацетам, дигоксин, аміноглікозидні антибіотики, поліміксини). При їх кумуляції при звичайних схемах лікування можлива інтоксикація;

– діаметрально протилежні, що виводяться позанирковим шляхом (з жовчю чи шляхом біотрансформації). Ниркова недостатність прямо не впливає на фармакокінетику цієї групи (сіднокарб, пропранолол, ріфампіцин, левоміцетин). Кумуляції і зв'язаної з нею інтоксикації тут не буде;

– проміжна група, що елімінується як нирковим, так і позанирковим шляхом. Тут можливі зміни при нирковій недостатності, але менше виражені, як у першій групі.

Порушення фармакокінетики ліків у хворих на ниркову недостатність проявляється підвищенням їх концентрації в крові, сповільненою їх елімінацією з крові, в зниженні екскреції з сечею. Вираженість цих змін залежить від ступеня пошкодження нирки і величини елімінації препарату. Серед фармакокінетичних параметрів найбільш залежними від функціонального стану нирок є константа елімінації і відповідно період напівелімінації препарату ( $T_{1/2}$ ). Він подовжується для антибіотиків і синтетичних препаратів у більше як 10 разів, не змінюється для протизапальних і снодійних препаратів, за винятком фенобарбіталу

Механізми змін фармакокінетичних параметрів при нирковій недостатності різні. Частіше всього це зниження клубочкової фільтрації і пов'язане з цим зменшення виходу препарату з крові в первинну сечу, що зменшує константу швидкості елімінації.

У хворих з нирковою патологією з більшою швидкістю виводяться сульфаніламідні, період напівелімінації вдвічі коротший, як у здорових, нирковий кліренс для сульфалену збільшується в 3-4 рази, у 2 рази -

загальна кількість сульфаніламідів, виведених з сечею. Це пов'язано: зі зниженням реабсорбції у хворих нирках з первинної сечі, що веде до виділення препаратів з сечею; зі зниженням зв'язування препарату білками крові нефрологічних хворих. Більша кількість незв'язаного препарату сприяє збільшенню швидкості ацетилювання, що теж сприяє елімінації з організму.

При нирковій патології відбувається також зміна розподілу препаратів. Це змінює не тільки об'єм розподілу, але й параметри біотрансформації й екскреції препаратів. Відбувається це через накопичення різних ендогенних речовин і порушення водно-сольового обміну. Ріст об'єму циркулюючої крові й екстрацелюлярної рідини збільшують об'єм розподілу препарату в центральній камері і до зниження стаціонарної концентрації препарату в крові. Рівень варфарину, фенітоїну у хворих з уремією нижчий, а об'єм розподілу вищий, аніж у хворих без патології нирок. З іншого боку, зменшення проникливості тканин підвищує концентрацію ліків у крові і веде до зменшення об'єму розподілу препарату.

Зменшення у хворих на уремію вмісту сироваткових білків, їх здатності зв'язувати, конкурентне витіснення препарату з центра зв'язування речовинами, що накопичуються (ендогенними або продуктами трансформації препарату), ведуть до зниження ступеня білкового зв'язування, що в свою чергу веде до підвищення рівня вільного препарату в крові і впливає на його розподіл. Узагальнююче правило для таких випадків виглядає так: ЛР, що зв'язуються з одним і тим же центром в молекулі альбуміну (триамтерен, діазепам, морфін) мають зменшене зв'язування у хворих на уремію, а ті, що мають два і більше центри зв'язування (тубокурарин), не залежать від ступеня ниркової недостатності.

Зменшене зв'язування з білками крові у препаратів, що сильно зв'язуються, супроводжується підвищеним рівнем в сироватці незв'язаного препарата, що при рості захоплення вільного препарату тканинами в значній мірі компенсується, і в цілому відзначається зниження загальної концентрації препарата в плазмі крові (зв'язаного і



незв'язаного) на фоні незміненого або помірного підвищення рівня вільного препарату.

Оскільки у ниркових хворих є різнонаправлені процеси, об'єм розподілу ліків при нирковій

недостатності може збільшуватися, зменшуватися і не змінюватися в залежності від того, які процеси будуть домінувати для даного препарату у хворого.

Зміна розподілу ліків веде до зміни рівня препарату в різних органах, в т.ч. у печінці, що змінює швидкість біотрансформації. Для більшості препаратів (лідокаїн, фенобарбітал, хінідин) вона не змінюється, але у деяких випадках збільшується окислення. На процеси глюкуронізації ниркова недостатність не впливає (індометацин, оксазепам), швидкість ацетилювання має тенденцію до зниження (ізоніазид, ПАСК, гідралазин), так само, як і гідроліз пептидних (інсулін) і складних ефірних (новокаїн) зв'язків.

Серйозну проблему для ниркових хворих складають випадки накопичення в організмі активних і потенційно токсичних метаболітів, якщо вони виводяться з сечею. Таке явище характерне для багатьох препаратів (дизопірамід, новокаїнамід, аллопуринол, бета-блокатори). Лікування хворих з патологією нирок препаратами з інтенсивним метаболізмом є складним завданням. Краще, ніж вибирати ліки, що виводяться ШКТ, легше скоригувати дози з урахуванням ступеня зниження функції нирок.

При лікуванні хворих з нирковою недостатністю препаратами, що в процесі біотрансформації утворюють неактивні кон'югати (з глюкуроновою кислотою), теж є проблема в підборі доз, адже вони теж виводяться нирками.

При нирковій патології кон'югати виводяться з жовчю, але в кишечнику від них відщепляється глюкуронова кислота і починається ентерогепатична циркуляція з препаратом.

Час перебування препарату в організмі і рівень його в крові збільшуються (оксазепам при нирковій недостатності – 10-кратне збільшення в калі в порівнянні з нормою, а зворотне всмоктування його в кров збільшує значно період піввиведення препарату  $T_{1/2}$  з 6-25 год до 24-91 год у хворих з ХНН). Інтенсивна ентерогепатична циркуляція препарату в таких випадках приводить до появи другого піку на кривій „концентрація-час”.

Проведення гемодіалізу змінює фармакокінетику ЛР у хворих з НН: вкорочується час циркуляції. Підвищується кліренс. Менше впливає на кінетику ЛР перитонеальний діаліз .

На даний час для багатьох ЛР, особливо для препаратів з малою терапевтичною широтою, розроблені номограми, комп'ютерні програми, що дозволяють оптимізувати схеми лікуванн хворих з НН. Вирівнювання концентрацій досягають зменшенням доз препаратів при збереженні інтервалів між введеннями; подовженням інтервалів між введеннями при збереженні доз; зниженням доз і подовженням інтервалів.

Корекція доз ґрунтується на інформації про зміну константи швидкості елімінації препарату. Зі зниження фільтраційної функції нирок до 10% від норми і нижче дози аміноглікозидів підбирають за номограмами, цефалоспорини, за винятком цефалперазону, цефатоксиму та моксалактаму, які призначають у звичайних дозах, - у  $1/4$  -  $1/3$  звичайної дози.

З групи пеніцилінів у звичайній дозі призначають диклоксацилін, флоксацилін, нафцилін, оксацилін. Бензилпеніцилін – 2млн ОД кожні 12 год., карбеніцилін по 2 г кожні 12 год., всі інші пеніциліни -  $1/3$  звичайної дози.

З групи тетрацикліну не використовують нічого взагалі, за винятком доксицикліну по 100 мг кожні 24 години.

З інших антибіотиків у звичайній дозі призначають амфотерицин В, кліндаміцин, левоміцетин, ванкоміцин по 1 г кожні 5-8 днів,

еритроміцин і лінкоміцин по 0,25-0,5 г кожні 8 годин. З синтетичних препаратів – ізоніазид, метронідазол, міконазол у звичайних дозах. Не використовують налідиксову кислоту, нітрофурантоїн, сульфізоксазол. Можна призначити сульфаметоксазол, етамбутол, триметаприм у половині звичайної дози.

Має значення і час застосування препарату - при тривалому використанні бутадіону, сульфаніламідів можливий розвиток гломерулонефриту. Аміноглікозиди здатні викликати гострий канальцевий некроз з одночасно виникаючою глухотою. Аналогічні зміни здатні викликати цефалоспорини, особливо при одночасному призначенні фуросеміду. І оскільки аміноглікозиди, гризеофульвін, сульфаніламід, деякі тетрацикліни, фенацетин, фенілбутазон, фуросемід, цефалоспорини, НПЗП, препарати солей важких металів проявляють нефротоксичний вплив навіть на здорові нирки, то в умовах порушеної функції нирок вони протипоказані. Камені в нирках і сечовивідних шляхах утворюються при тривалому застосуванні препаратів кальцію, сульфаніламідів.

З іншої сторони, патологія нирок суттєво змінює фармакокінетику й фармакодинаміку ліків, для яких основним шляхом екскреції є нирковий. До них відносяться дигоксин, похідні нітрофурану, аміноглікозиди, етакринова кислота, фуросемід, цефалоспорини.

ХНН суттєво впливає на фармакодинаміку основних груп препаратів, що викликає вторинні (побічні) ефекти та поглиблює інтоксикацію.

Ліки, які виводяться нирками (більшість антибіотиків, наркотичні і ненаркотичні анальгетики, сульфаніламідні препарати, транквілізатори, серцеві глікозиди тощо), здатні накопичуватись у крові, що збільшує кількість побічних ефектів, загальну токсичність, спостерігається ефект підсилення основної дії препарату. Тому дози препаратів, які елімінуються нирками, підбираються з урахуванням кліренсу креатиніну, зменшується їх разова доза, збільшується проміжок часу між прийомами.

Ліки, що метаболізуються печінкою (гіпотензивні, за винятком бета-блокаторів, що елімінуються нирками; деякі антибіотики: еритроміцин, левоміцетин, макроліди, рифампіцин, лінкоміцин, амфотерицин; метронідазол, нітрати тощо) не потребують зниження дози.

Якщо у хворих на ХНН розвивається синдром порушеного всмоктування, то порушується всмоктування препаратів деяких груп (антигістамінні, препарати заліза, антидепресанти, вітаміни, антибіотики).

Ризик побічних ефектів гіпотензивної терапії у хворих на ХНН високий, що обумовлено зменшенням елімінації та накопиченням у крові тих препаратів, що екскретуються нирками; перебіг ХНН може обтяжуватися нефротоксичністю препаратів, що кумулюють; змінами центральної та внутрішньониркової гемодинаміки з причини їх гемодинамічної дії.

## **5.5. Принципи лікування ускладнень захворювань нирок**

**Застосування антигіпертензивних препаратів при захворюваннях нирок.** Для гальмування прогресування будь-якої хвороби нирок системний АТ повинен бути на рівні 120/75 мм. рт. ст. У випадку втрати білка понад 1г на добу за стабільного АТ 140/90 мм. рт. ст. зниження клубочкової фільтрації становить 9мл/хв на рік, а за такого самого рівня протеїнурії та АТ 120/75 мм рт. ст. – 3 мл/хв. на рік. За першого варіанту ХНН розвивається через 7 – 10 років, за другого – через 20 – 30 років. Системна артеріальна гіпертензія стає чинником прогресування тільки тоді, коли в процес гіпертензивного ушкодження судин втягується артеріолярний та капілярний ланцюги ниркових судин.

У випадку перебігу захворювання лишень із сечовим синдромом можливою є комбінація кількох препаратів базисного ряду – призначення блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів АПФ або

блокаторів рецепторів ангіотензину II, тiazидні чи петлеві діуретичні засоби. Можна призначати  $\beta$ - та  $\alpha_1$ -адреноблокатори.

Терапевтичне лікування артеріальної гіпертензії на фоні нефротичного синдрому полягає у застосуванні блокаторів кальцієвих каналів,  $\alpha_1$ -адреноблокаторів, з обережністю призначають інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II, практично не використовують  $\beta$ -адреноблокатори з внутрішньою симпатоміметичною активністю, тiazидні або петлеві діуретики.

Застосовуючи тiazидові діуретики слід пам'ятати про можливість розвитку побічних ефектів, а саме – це порушення електролітного обміну, розвиток гіповолемії, погіршення ліпідного обміну, що обмежує їхнє застосування у випадку нефротичного синдрому. Взявши до уваги те, що вони можуть потенціювати дію інших гіпотензивних препаратів, допускається їхня комбінація у невеликих дозах із блокаторами  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів та ІАПФ з невисоким ризиком розвитку побічних ефектів.

Хворим з нефротичним синдромом у гіпертензивній стадії захворювання більш показані блокатори  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів, які поряд зі зниженням системного АТ та антипроліферативним ефектом, викликають певну корекцію дисліпідемії (особливо похідні дигідропіридину) та ІАПФ. Антагоністи  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів мають релаксуючий вплив на ниркові артерії, гальмують проліферацію мезангіальних клітин, виявляють натрійуретичний та діуретичний ефекти, позитивно впливають на ліпідний обмін, - що сприяє покращенню функції нирок. Дана група ЛЗ, окрім препаратів дигідропіридинового ряду, має здатність зменшувати рівень протеїнурії та знижувати внутрішньоклубочковий тиск.

$\beta$ -адреноблокатори блокують  $\beta$ -адренорецептори 1-го та 2-го підтипів. Одним із місць розташування  $\beta_1$ -адренорецепторів є клітини юкстагломерулярного апарату нирок. Дана група препаратів не має нефропротекторної дії. Їх застосування сприяє зниженню кровообігу в нирках та зменшенню ШКФ на 20% (окрім надололу).

Тривале використання  $\beta$ -адреноблокаторів без внутрішньо симпатоміметичної активності (ВСА) сприяє збільшенню кількості у крові ЛПНЩ і ЛПДНЩ та зниженню рівня ЛПВЩ, що призводить до розвитку атеросклерозу і є небажаним за наявності нефротичного синдрому. Цих ефектів позбавлені  $\beta$ -блокатори з ВСА, що дозволяє їх широко застосовувати при гіпертензії ренопаренхімного походження.

Позитивний вплив ІАПФ на діяльність нирок полягає у антипроліферативній дії на клітини судин, клубочків, канальців та інтерстицію, зниженні опору еферентних артеріол нирок, зниженні внутрішньоклубочкового тиску, мікроальбумінурії та протеїнурії, підвищенні ефективного ниркового плазматому. Одночасне застосування інгібіторів АПФ із діуретиками може призвести до короткотривалої гіперкреатинемії. На фоні зниження ОЦК та систолічного АТ розвивається гіперфузія нирок та преренальна азотемія. Відомо, що обмеження натрію та призначення сечогінних препаратів збільшує антипротеїнуричний ефект ІАПФ. Необхідно пам'ятати про обережність у застосуванні цих препаратів при вазоренальній артеріальній гіпертензії (пов'язано із зниженням фільтраційного тиску та ШКФ, можливістю розвитку гострої ниркової недостатності).

До препаратів базисного ряду, які використовуються для лікування артеріальної гіпертензії, також відносяться блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), які активно діють на системну та гломерулярну гіпертензію. Ці гіпотензивні ЛЗ визнані найкращими препаратами для лікування АГ та профілактики уражень нирок при цукровому діабеті. Вони зменшують загальний периферичний опір судин, забезпечують поступове та стійке зниження АТ, органопротекторну дію на серцево-судинну систему, сповільнення прогресування атеросклерозу, зменшення тиску в клубочках нирок, корекцію функції мезангіальних клітин, запобігання процесам склерозування клубочків.

Абсолютними протипоказаннями до призначення ІАПФ та БРА є: двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної нирки, тяжка хронічна ниркова недостатність, виражена гіперглікемія.

Відносними протипоказаннями до їхнього застосування є помірна хронічна ниркова недостатність та помірна гіперкаліємія.

Препарати  $\alpha_1$ -адреноблокаторів, блокуючи вплив норадреналіну на постсинаптичні  $\alpha_1$ -адренорецептори, виявляють свою вазодилатуючу дію. Вони мають здатність відновлювати чутливість тканин до інсуліну, знижувати вміст загального холестерину та ЛПНЩ, що попереджує розвиток атеросклерозу. Тому найчастішим є застосування цих препаратів для лікування артеріальної гіпертензії ренопаренхіматозного походження на фоні цукрового діабету, при наявному нефротичному синдромі та за порушеної функції нирок.

Рекомендованим є застосування двох препаратів у менших дозах, що ефективно у 80-85% хворих. Вазодилататори прямої та непрямой дії використовуються для лікування гіпертензивних кризів та ангіоспастичної (гіпертензивної) енцефалопатії.

**Застосування дезінтоксикаційних ЛП у нефрології.** Проведення дезінтоксикаційної терапії у нефрології найчастіше здійснюється при ХНН, метою якої є відновлення водно-електролітного балансу, нормалізація кислотно-лужної рівноваги та зменшення накопичення й активного видалення продуктів азотистого обміну. Для корекції водно-електролітних порушень, за умови анефротичного варіанту перебігу ХНН при поліурії та відсутності гіпернатріємії, збільшують вживання пацієнтом солі до 6г на добу та спостерігають за добовим вживанням рідини в порівнянні з її втратою (добове вживання води повинно бути на 400мл більшим ніж її виділення, враховуючи перспірацію, діурез, з каловими масами та блюванням). У протилежному випадку, при зменшенні добового діурезу, значно обмежують кількість спожитої води чи рідини, отриманої парентеральним шляхом, зменшують сольовий режим та призначають сечогінні. Проте кількість вжитої за добу рідини повинно бути теж на 400мл більше в порівнянні з виділенням.

Олігурична стадія ХНН може супроводжуватися гіперкаліємією, для усунення якої рекомендованим є зменшення багатих на калій харчових

продуктів; відміна ліків, застосування яких може викликати збільшення рівня калію у крові (НПЗП, гепарин, інгібітори АПФ,  $\beta$ -адреноблокатори); використання антагоністів калію (кальцію хлорид або кальцію глюконат по 3-5 мл 10% розчину внутрішньовенно у добовій дозі 50-80 мл). Для боротьби з метаболічним ацидозом застосовують 5% розчин натрію гідрокарбонату (200 мл), 50 мл гіпертонічного розчину глюкози, 10-15 Од інсуліну. Гіперкаліємію зменшують шляхом призначення петлевих діуретиків у великих дозах та манітолу, проносних засобів, ентеросорбентів, аніонообмінних смол. Зниження рівня калію у крові спостерігається при застосуванні  $\beta_2$ -адреноміметиків (допамін, алупент, фенотерол), які стимулюють інтерклітинне переміщення калію. Якщо рівень гіперглікемії сягає меж 6,5 – 7,5 ммоль/л, доцільним буде призначення препаратів, що мають здатність зв'язувати калій: протягом однієї години вводять внутрішньовенно 500мл 20% розчину глюкози з підшкірною ін'єкцією 30-40 МО інсуліну, після чого – 500,0 5% розчину глюкози. Неефективність даної терапії є показанням до проведення діалізу.

Для корекції кислотно-лужної рівноваги хворому рекомендують дотримуватися малобілкової дієти та призначають натрію гідро-, бікарбонат чи цитрат, беручи до уваги водний обмін та рівень гіпертензії. У випадку некомпенсованого ацидозу внутрішньовенно вводять розчин основ з розрахунку їхнього дефіциту.

**Рекомбінантні еритропоетини** – це препарати, які застосовують для лікування анемії, спричиненої недостатністю еритропоетину у хворих із хронічною нирковою недостатністю.

Лікування еритропоетинами (епрекс, рекормон) слід починати з визначення запасів заліза в організмі пацієнта. За умови дефіциту мікроелементу – перш за все необхідно провести насичення організму залізом з послідовним контролем показників його обміну.

Еритропоетин при лікуванні хворих на додіалізованому етапі вводиться підшкірно в дозі 20 – 100 Од/кг. Препарат вводять тричі на тиждень, згодом можна одноразово вводити тижневу дозу даного засобу. Місце



введення препарату слід постійно змінювати. Одна ампула препарату містить 1000 МО. Початкова доза становить 20 МО/кг 3 рази на тиждень, у подальшому при відсутності ефекту кількість ін'єкцій збільшують на 3 кожного місяця. Максимальна доза становить 720 ОД/кг на тиждень. Після підвищення гематокриту на 30-35% призначають підтримуючу дозу, яка становить  $\frac{1}{2}$  дози, при якій відбулося збільшення гематокриту; препарат вводять із перервою у 1 – 2 тижні.

Перша реакція збільшення гемоглобіну та ретикулоцитів очікується через 2–3 тижні від початку лікування еритропоетином. При збільшенні показників  $Hb \geq 110-120$  г/л та  $Ht \geq 33-37\%$ ,  $\%HT \geq 20\%$ ; феритину сироватки  $\geq 100$  нг/мл, дозу заліза та еритропоетину необхідно зменшити до підтримуючих. Побічні дії: підвищення артеріального тиску, тромбоцитоз, судоми або збільшення частоти епілептичних нападів, гіперкаліємія, гіперфосфатемія, на початку лікування – грипоподібні симптоми.

## **5.6. Побічна дія ЛП, які застосовуються в нефрології.**

### **Прогнозування, клінічні прояви, профілактика та шляхи усунення**

**Петльові діуретики:** гіповолемія, гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, порушення толерантності до глюкози, артеріальна гіпертонія, порушення серцевого ритму, гострий тубуло-інтерстиційний нефрит, блювання, діарея, апластична анемія.

**Калійзберігаючі діуретики:** блювання, діарея, підвищення азотистих речовин у крові, порушення менструального циклу, аменорея, алергічний дерматит, гіперкаліємія.

**Осмотичні діуретики:** зменшення об'єму внутрішньоклітинної води, збільшення екстрацелюлярного об'єму і гіпонатріємія (у зв'язку з цим – прогресування серцевої недостатності), головний біль, нудота, блювання, при тривалому застосуванні – дегідратація й гіпернатріємія.

**Тіазидні діуретики:** загострення подагри (гіперурикемія), ортостатична гіпотонія, тахікардія, фотосенсибілізація, некротизуючий васкуліт, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперглікемія, гіперкальціємія, гіперліпідемія, холестатична жовтяниця, імпотенція у чоловіків (перш за все внаслідок гіповолемії).

**Інгібітори карбоангідрази:** гіпохлоремічний метаболічний ацидоз, фосфатурія і гіперкальційурія, утворення каменів у нирках, гіпокаліємія, сонливість, кумуляція при нирковій недостатності, токсичність щодо нервових закінчень, реакції гіперчутливості (інтерстиційний нефрит, гарячка, висипання).

### **При застосуванні сечогінних препаратів слід пам'ятати:**

– проведення підбору дози та шляху введення відбувається індивідуально, враховуючи стан пацієнта і відповідь на індивідуальну дозу;

– низький онкотичний тиск та набряк інтерстицію нирки зменшують ефективність дії діуретиків;

– збільшення дози препарату, спричинене відсутністю ефекту, слід здійснювати поступово, контролюючи діурез, гематокрит, рівень калію у крові;

– перевага надається дробному введенню діуретиків для рівномірного розподілу рідини в організмі;

– призначивши препарат, необхідно врахувати його дію протягом доби ( бажано, щоб діуретичний ефект не припадав на ніч );

– сечогінна дія може настати при використанні глюкокортикостероїдів на 7-10 день захворювання.

**Стероїдні протизапальні ЛП:** гіпофункція наднирників, септичні ускладнення, підвищення артеріального тиску, тромбоемболічні ускладнення, остеопороз, остнекрроз, затримка росту, виразкова хвороба, діабетогенний ефект, катаракта, психоневрологічні ускладнення, міопатія, м'язова атрофія, гіпокаліємія, затримка натрію, прояви екзогенного гіперкортицизму, еритроцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз, рецидивуючі інтеркурентні захворювання.

Для профілактики виникнення побічних ефектів ГКС їх слід призначати згідно з циркадним ритмом секреції у дозах, що поступово

знижуються (для профілактики синдрому відміни і атрофії надниркових залоз), з одночасним призначенням препаратів калію, кальцію, вітаміну Д, анаболічних стероїдів, антацидів чи блокаторів протонної помпи, обмеженням іонів натрію, контролюючи за цукром крові, АТ. Пацієнтові слід знати про знижений ГКС імунітет і уникати контакту з інфікованими хворими. При наявності в організмі збудника терапію ГКС допустимо проводити під прикриттям ефективних антибактеріальних, протигрибкових засобів.

### **НПЗП:**

А) шлунково-кишковий тракт: диспепсичні розлади, ерозії та виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, кровотечі та перфорації;

Б) нирки: нефротоксичність НПЗП викликається механізмами:

– внаслідок блокади синтезу простагландину  $E_2$  і простагландину в нирках НПЗП спричиняють звуження судин і погіршення ниркового кровотоку, що в свою чергу зумовлює розвиток ішемічних змін в нирках, зниження КФ і об'єму діурезу. Як результат – затримка води, набряки, гіпернатріємія, гіпокаліємія, зростання рівня креатиніну в сироватці крові та підвищення АТ;

– можливий розвиток інтерстиційного нефриту, спровокованого препаратами (найбільш небезпечним є фенацетин), які проявляють пряму дію на паренхіму нирок. Є відомості про розвиток тяжкої ниркової недостатності як наслідок гострого алергійного інтерстиційного нефриту, спричиненого використанням НПЗП.

Фактори ризику нефротоксичності: вік понад 65 років, ЦП, наявність патології нирок в анамнезі, зменшення об'єму циркулюючої крові, тривалий прийом НПЗП, супутній прийом діуретиків;

В) гематотоксичність: сприяють розвитку апластичної анемії та агранулоцитозу (особливо характерно для піразолідинів та піразолонів);

Г) коагулопатія: мають здатність сповільнювати агрегацію тромбоцитів і проявляти помірний антикоагулянтний ефект, що в свою чергу спричиняє розвитку кровотеч;

Д) гепатотоксичність: під впливом НПЗП можливою є зміна активності трансаміназ та інших ферментів, поява жовтяниці та гепатиту;

Е) реакції гіперчутливості: висипання, набряк Квінке, анафілактичний шок; синдром Лайєлла і Стівена-Джонсона, алергійний інтерстиційний нефрит;

Ж) бронхоспазм найчастіше розвивається при прийомі аспірину хворими на бронхіальну астму;

З) продовження тривалості вагітності та сповільнення пологів: простагландини  $E_2$  та  $F_{2a}$  стимулюють міометрій.

**Заходи контролю при тривалому застосуванні НПЗП.** При патології нирок необхідним є постійне спостереження за виникненням набряків; часте вимірювання АТ, особливо у хворих з АГ; проведення контролю клінічного аналізу сечі з частотою 1 раз у 3 тижні; визначення креатиніну сироватки крові з розрахунком його кліренсу через кожні 1 – 3 місяці.

**Антибактеріальні ЛП.** Побічні дози антибактеріальних засобів подані у розділі 2. При лікуванні захворювань сечовидільної системи дозування антибактеріальних засобів слід співвідносити зі ступенем ХНН та функціональним станом нирок; при його порушенні використовувати препарати з переважно печінковим шляхом метаболізму (цефоперазон, цефобід, цефтриаксон).

За наявності порушеного функціонального стану нирок можливим є застосування препаратів з нирковою секрецією; перша доза середньотерапевтична, наступна доза та інтервал між введеннями залежить від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ більше 30 мл/хв – ½ дози через 12 годин, при ШКФ менше 30 мл/хв – ½ дози через 24 години).

**Уроантисептики** Нітрофуранові препарати: диспепсичні явища, гепато- та нейротоксичність.

Нітроксолін: шлунково-кишкові розлади, шкірні висипання, забарвлення сечі у оранжево-жовтий колір.

Канефрон Н: можливі алергічні реакції на складові компоненти препарату.

Фурамаг: головний біль, нудота, блювання, втрата апетиту, алергічні реакції, неврит, поліневрит, порушення функції печінки.

**Уролітики.** Аллогексал: спершу може відбуватися реактивний приступ подагри. Можливі зміни зі сторони ШКТ: нудота, блювання, пронос, шкірні реакції: еритема, кропив'янка, свербіж. Іноді відмічають слабкість, втомлюваність, атаксію, депресію, судоми, парези, парестезії, нейропатії, порушення зору та смакових якостей, катаракту, головокружіння, сонливість та головний біль.

У випадку НН може на фоні прийому аллогексалу розвинутися васкуліт із шкірними реакціями, що є показанням до відміни препарату.

Цистон: в окремих випадках можливі алергічні реакції.

Уролесан: можливі нудота, запаморочення, диспепсичні явища.

Блемарен: алергічні реакції, набряки (затримка натрію), метаболічний алкалоз, диспепсія.

## Спазмолітики

Дриптан: найчастіше можуть виникати антихолінергічні побічні ефекти: сухість у роті, закріп, нечіткість зору, розширення зіниць, тахікардія, нудота, припливи крові до обличчя, неспокій і порушення сечовипускання. Зниження дози зменшує частоту виникнення цих побічних ефектів.

**Цитостатики:** лейко-, тромбоцитопенія, анемія, септичні ускладнення, геморагічний цистит, токсичний гепатит, алергічні реакції, диспепсичні явища, рецидивуючі інтеркурентні захворювання, мікоз, порідіння волосся, алопеція.

**Наркотичні анальгетики** – призвичаєння (психічна й фізична залежність, синдром абстиненції), блювання, брадикардія, спазм сфінктерів шлунково-кишкового тракту, закрепи, затримка сечовипускання, застій жовчі, бронхоспазм.

Буторфанол, крім побічних дій, як у морфіну, здатний підвищувати артеріальний тиск і тиск у легеневій артерії, посилювати серцеві скорочення.

Трамадол, крім вище описаних ефектів, може викликати нудоту, сухість у роті, сонливість, серцебиття.

З метою профілактики таких побічних ефектів наркотичні анальгетики призначають 1-2 рази при гострих болях.

## **5.7. Критерії ефективності та безпеки лікарської терапії в нефрології**

### **Критерії ефективності та безпеки при застосуванні діуретиків:**

**Клінічні дані:** вимірювання добового діурезу (кількість сечі повинна збільшитися, проте не більше як в 2 рази, що пов'язане з можливістю виникнення гіперкоагуляції); вимірювання АТ (його величина може понизитися); щоденне вимірювання маси тіла хворого (допускається добова втрата маси тіла пацієнта до 1кг; при переході на підтримуючу терапію маса тіла хворого не повинна змінюватися); ліквідація набряків, при анасарці та асциті – вимірювання обводу колін і живота; зникнення симптомів набряку легень (при гострій лівошлуночкової недостатності).

У випадку застосування діуретиків їхня ефективність може бути недостатньою або ж може зменшуватися протягом проведення курсу терапії.

**Лабораторні показники:** визначення показників екскреції електролітів із сечею і плазмових величин калію, натрію, магнію, хлору та кальцію; визначення концентрації креатиніну, сечової кислоти,

глюкози, ХС і параметрів кислотно-основного стану в організмі хворого, гематокриту.

**Інструментальні показники:** ЕКГ (негативний зубець Т та розширення комплексу QRST свідчать про виникнення гіпокалігестії); визначення показників функції зовнішнього дихання.

### **Причини рефрактерності до діуретичної терапії:**

1. *Гіпонатріємія*, яка виникає на фоні застосування сечогінних ЛЗ або внаслідок втрати натрію екстраренальним шляхом. У цьому випадку необхідно зменшити споживання рідини хворим; доповнити втрачений натрій, додаючи його до харчового раціону; застосовувати діуретики “переривистими” курсами або в мінімальних дозах.

2. *Гіпоальбумінемія*, що розвивається при нефротичному синдромі, захворюваннях печінки, дистрофії тощо. Гіпоальбумінемія порушує транспорт діуретиків, котрі впливають на канальці нирок. Таким чином, необхідно або збільшити дозу препарату, або внутрішньовенно ввести концентрований розчин альбуміну, або призначити осмотичні діуретики.

3. *Гіперальдостеронізм*, який розвивається на фоні тривалого застосування діуретиків, природніх глюкокортикостероїдів і мінералокортикоїдів, або ж як наслідок основного захворювання (правошлуночкової чи тотальної серцевої недостатності, ЦП, АГ тощо). У цьому випадку необхідно комбінувати сечогінні препарати із спіронолактоном чи вводити препарати калію (калію хлорид, аспаркам/панангін та інші).

4. *Ренальна стадія ГНН або серцевої недостатності ІV функціонального класу*. Це – варіанти абсолютної рефрактерності до діуретичних засобів. В цьому випадку необхідно використати методи екстракорпоральної ультрафільтрації.

**Критерії ефективності лікування хворих при патології нирок** згідно Протоколів надання медичної допомоги хворим з патологією нирок (Наказ МОЗ та АМН України № 65/462 від 30. 09. 2003р.)

### **Критерії ефективності лікування пієлонефриту:**

– одужання – повна нормалізація клініко-лабораторних показників (ГПН);

– клініко-лабораторна ремісія – відсутність клінічних проявів, нормалізація лабораторних показників крові, температури, зменшення лейкоцитурії та відсутність діагностично-значущої бактеріурії (хронічний ускладнений ПН);

– без ефекту – відсутність позитивної динаміки клініко-лабораторних показників.

**Критерії ефективності застосованої терапії визначаються** тривалістю ремісії; ознаками хронізації ПН; частотою рецидивування; якістю життя пацієнта.

**Критерії ефективності лікування хворих на гострий гломерулонефрит з/або без глюкокортикостероїдів** проводиться за динамікою протеїнурії та гематурії. Виділяють 3 варіанти ефекту:

1) ефект за протеїнурією: зменшення протеїнурії у 2 та більше разів, відсутність позитивної динаміки гематурії;

2) ефект за гематурією: зменшення гематурії у 2 та більше разів, при протеїнурії, що істотно не змінилася.

Ефект лікування розцінюють як *добрий* у випадках позитивної динаміки протеїнурії та гематурії, *задовільний* (частковий) – при позитивній динаміці за однією з ознак. Лікування може супроводжуватися *відсутністю ефекту*, коли протеїнурія не зменшується або зменшується менше ніж у 2 рази, а також при відсутності аналогічної динаміки гематурії.

Незалежно від виду лікування клініко-лабораторні показники можуть погіршуватися і тоді констатують *погіршення* (збільшення протеїнурії) або розвиток артеріальної гіпертензії.

**Критерії досягнення повної ремісії:** нормалізація результатів аналізів сечі, ліквідація екстраренальних проявів ГН.

**Критерії прогресування:** розвиток злоякісної гіпертензії, розвиток ХНН.

**Критерії ефективності і безпечності лікування хворих з ХНН** проводять за концентрацією креатиніну й сечовини в крові. Для



контролю за безпечністю застосування діуретиків вимірюють концентрацію калію в крові й оцінюють кислотно-основний стан. Про розвиток потенційно небезпечної гіперкаліємії може свідчити також зміна зубця Т на ЕКГ. Слідкують за самопочуттям (скарги): покращення, погіршення, без змін, динамікою показників гемоглобіну, гематокриту – зменшення, зростання, без змін.

**Ефект лікування:** *хороший* – зменшення ступеня ХНН (перехід на ступінь нижче); *задовільний* – покращення лабораторних показників в межах одного ступеня ХНН.

## **5.8. Принципи фармацевтичної опіки хворих нефрологічного профілю**

**Потребують обов'язкового нагляду лікаря хворі на:**

1. Гострий гломерулонефрит.
2. Хронічний гломерулонефрит.
3. Підгострий злоякісний гломерулонефрит.
4. Гострий пієлонефрит.
5. Хронічний пієлонефрит.
6. Амілоїдоз.

**Загрозливі симптоми, що потребують звернення до лікаря:**

Несподіваний гострий одно- чи двосторонній біль в поперековій ділянці.

1. Біль в попереку з іррадіацією в нижні відділи живота, за ходом сечоводів у надлобкову ділянку, статеві органи, стегно, пахову ділянку.

2. Інтенсивний больовий синдром, який не змінюється при зміні положення тіла.

3. Зміна забарвлення сечі у червоний колір або у вигляді “м'ясних помиїв”; виділення мутної сечі, іноді з неприємним запахом.

4. Гострий біль з відходженням конкрементів із уретри, появою твердого матеріалу в сечі.

5. Анурія або частий затруднений сечовипуск, що супроводжується больовими відчуттями, різями, печінням; несправжні позиви на сечовипускання.

6. Біль в поперековій ділянці, що супроводжується нездужанням, нудотою, високою температурою тіла, ознобами, блюванням, метеоризмом.

7. Біль в поперековій ділянці з наявними набряками на обличчі, тулубі, кінцівках.

8. Больові відчуття в попереку з періодичним підвищенням АТ або стійкою АГ анемією, яка тяжко піддається лікуванню.

### **Фармакобезпека**

1. Надмірне вживання діуретиків небезпечно при ЦП, НН, СН.

2. У випадку призначеної дієти, багатой на К-вмісні продукти препаратами вибору є тіазидні, петлеві діуретичні засоби та інгібітори карбоангідази.

3. Петлеві та тіазидні діуретики спричиняють гіперурикемію, провокуючи загострення подагри.

4. Інгібітори карбоангідази та К-зберігаючі сечогінні ЛЗ (тріамтерен) підвищують ризик утворення ниркових каменів.

5. Гіперкаліємію викликають К-зберігаючі діуретики.

6. Тіазиди застосовують при нефрогенному нецукровому діабеті, що пов'язане із здатністю пригнічувати центр спраги.

7. Курс лікування інгібіторами карбоангідази становить до 5 діб (метаболічний ацидоз!).

8. Ототоксичність посилюється при призначенні петльових діуретиків, аміноглікозидів та цефалоспоринів.

9. Фуросемід в одному шприці не вводять з іншими речовинами.

10. К-зберігаючі сечогінні засоби посилюють дію тіазидних діуретиків.

11. К-зберігаючі сечогінні засоби не поєднують з ІАПФ та в-адреноміметиками (гіперкаліємія!).

12. НПЗП посилюють дію діуретиків.

13. Перед їдою приймають фуросемід, буметанід, індапамід, під час їди – циклометіазид, а після їди – етакринову кислоту, гідрохлортіазид.

### **Безрецептурні препарати в нефрології**

Хофітол: розчин 120 мл, таблетки № 60

Нефрофіт: збір по 100г

Фендол (мефенамінова кислота): капсули 250 мг № 20

Уролесан: розчин 15 мл, 25 мл у флаконах- крапельницях

Урогран: гранули по 80г у пакетах

Урофлукс (чай для сечового міхура і нирок): чай розчинний; 37,5г у флаконах

Трава хвоща польового: гранули 40, 50, 100г у пачках, 30г в пакеті

Спазмалгон: таблетки № 10, № 20

Спазмацистенал: краплі 10 мл

Свічки з екстрактом красавки: ректальні супозиторії по 0,015 № 5

Вугілля активоване: таблетки 0,25г

Аденома-гран: гранули гомеопатичні по 10г у флаконі

### Тести для самоконтролю

1. *Діурез у здорових людей становить:*

A. Від 700 до 1800 мл.

B. Від 500 до 2000 мл.

C. Від 1000 до 2000 мл.

D. Від 1500 до 2200 мл.

E. Від 1700 до 2000 мл.

2. *Олігоанурією називають симптом, при якому діурез становить:*

A. Менше ніж 50 мл за добу

B. Більше ніж 100 мл за добу

C. Менше ніж 100 мл за добу

D. Менше ніж 500 мл за добу

E. Відсутність виділення сечі

3. *Порушення сечовиділення при збереженій добовій кількості сечі називається:*

A. Дизурією

B. Енурез

C. Полакіурією

D. Парадоксальною ішурією

E. Поліурією

4. Для полакіурії характерним є:

- A. Зменшення кількості сечовипускань за добу
- B. Збільшення питомої ваги сечі
- C. Зменшення питомої ваги сечі
- D. Переважання нічного діурезу над денним
- E. Збільшення кількості сечовипускань за добу

5. Як називається синдром, для якого характерні наступні зміни у лабораторних аналізах сечі: протеїнурія, рівень якої не перевищує 3г/добу, з можливою комбінацією із мікро- чи макрогематурією, циліндрурією, появою в сечі епітеліальних клітин, зменшенням клубочкової фільтрації та дизуричними проявами:

- A. Нефротичний
- B. Нефритичний
- C. Гематуричний
- D. Сечовий
- E. Дизуричний

6. Хвора М., 38 років звернулася за медичною допомогою до дільничного терапевта зі скаргами на: підвищення температури тіла до 39<sup>0</sup>С, озноб, посилене потіння, нудоту, відчуття серцебиття, біль голови, загальну слабкість та інтенсивні тупі болі в поперековій ділянці. Захворіла раптово.

Погіршення самопочуття пов'язує із переохолодженням.

Видно, що шкіра і слизові губ бліді, на них герпетичні висипання, ЧСС - 86 уд. в хв., АТ – 120/70 мм. рт. ст., симптом Пастернацького різко позитивний з обох сторін.

У загальному аналізі крові: лейкоцитоз до  $18 \times 10^9$ /л, нейтрофіліоз в аналізі сечі: лейкоцити вкривають все поле зору, білок – 0,99%, еритроцитів – 4 – 5 в полі зору, бактерійурія. Ваш діагноз:

- A. Гострий гломерулонефрит
- B. Гострий пієлонефрит
- C. Сечо-кам'яна хвороба
- D. Гострий цистит

Е. Швидко прогресуючий  
гломерулонефрит

7. В аптеку прийшов чоловік І., 46 років, зі скаргами на одnobічний інтенсивний приступоподібний біль у поперековій ділянці зліва з іррадіацією у внутрішню поверхню стегна, інтенсивність якого не змінюється при зміні положення тіла та прийманні анальгетичних ЛЗ, нудоту, одноразове блювання вжитою їжею, часте сечовипускання малими порціями з забарвленням сечі у червоний колір. Відомо, що протягом останніх 2-х років він хворіє подагрою, а погіршення самопочуття пов'язує із надмірним фізичним навантаженням. Ваш попередній діагноз:

- А. Радикуліт
- В. Міозит
- С. Напад ниркової коліки
- Д. Гострий пієлонефрит
- Е. Гострий гломерулонефрит

8. Хвора К., 35 років, скаржиться на нездужання, зниження

апетиту, відчуття серцебиття, задишку при виконанні фізичного навантаження, постійний, малоінтенсивний, тупий біль у попереку, біль голови, набряклість обличчя, забарвлення сечі у червоний колір. 2 тижні тому перенесла ангіну. Шкірні покриви бліді, обличчя одутле. ЧСС - 88 уд. в хв., АТ – 180/130 мм. рт. ст. Ваш попередній діагноз:

- А. Гострий пієлонефрит
- В. Гострий цистит
- С. Туберкульоз нирок
- Д. Гострий гломерулонефрит
- Е. Пухлина нирки

9. У клініку звернулася К., 25 років зі скаргами на постійні, помірної інтенсивності болеві відчуття у нижній частині живота і спини, часте сечовиділення, особливо в нічний період доби, яке супроводжується відчуттям різь і печіння, підвищенням температури тіла до 37,6<sup>0</sup>С, швидку втому, біль голови, зменшення апетиту, здуття

живота протягом останніх 2-х днів. Об'єктивно: шкірні покриви звичайного забарвлення. ЧСС – 78 уд. в 1хв., АТ – 120/80 мм. рт. ст.

В аналізі сечі мутність, лейкоцитів – 16 – 18 в полі зору, білок – не визначається, еритроцитів – 6 – 7 в полі зору, бактерії + + +. УЗД нирок: розміри нирок в межах норми, ехогенність збережена, чашково-мискова система не поширена.

Ваш діагноз:

- A. Гострий пієлонефрит
- B. Гострий гломерулонефрит
- C. Гострий цистит
- D. Сечо-кам'яна хвороба
- E. Туберкульоз нирок

10. Чоловік А., 38 років, скаржиться на біль в потиличній ділянці, шум у вухах, запаморочення, періодичний давлячий біль в ділянці серця. Багато років тому переніс гострий гломерулонефрит.

Об'єктивно: блідість шкірних покривів, пастозність обличчя. ЧСС – 84 уд. в 1 хв., АТ – 180/130 мм. рт. ст. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. В аналізі сечі білок –

2 г/л, еритроцитів – 10 – 14 в полі зору, лейкоцитів – 1 – 2 в полі зору, бактерії відсутні.

Ваш попередній діагноз:

- A. Гострий пієлонефрит
- B. Хронічний пієлонефрит в стадії загострення
- C. Хронічний гломерулонефрит
- D. Гіпертонічна хвороба
- E. Міокардит

11. Який ЛЗ із НПЗП найбільш часто використовують при патологічних процесах у нирках:

- A. Індометацин
- B. Фенілбутазон
- C. Вольтарен
- D. Моваліс
- E. Ібупрофен

12. Для лікування гломерулонефриту використовують прямі антикоагулянти. Який механізм дії даної групи ЛЗ ?

- A. Пригнічують аутоімунний запальний процес
- B. Знижують рівень протеїнурії

С. Пригнічують всі фази згортання крові, адгезію і агрегацію тромбоцитів, покращують мікроциркуляцію та попереджують тромбоутворення у судинах нирок

Д. Володіють протизапальною, гіполіпідемічною, натрійуретичною та діуретичною дією

Е. Всі відповіді правильні

13. Для патогенетичної терапії хронічного гломерулонефриту використовують всі ЛЗ, окрім:

А. Глюкокортикостероїдів

В. Цитостатиків

С. Антибактеріальних

Д. Антикоагулянтів і антиагрегантів

Е. НПЗП

14. Хворим на гострий гломерулонефритом показані всі ЛЗ, окрім:

А. Клопідогрелю

В. Клексану

С. Фуросеміду

Д. Преднізолону

Е. Пеніциліну

15. Найбільш нефротоксичною дією володіють антибактеріальні засоби групи:

А. Пеніциліну

В. Цефалоспоринів

С. Аміноглікозидів

Д. Макролідів

Е. Фторхінолонів

16. Який із препаратів не показаний при лікуванні гострого пієлонефриту?

А. Нітроксолін

В. Фурагін

С. Преднізолон

Д. Норфлуксацин

Е. Палін

17. Протипоказанням для призначення петлевих діуретиків є:

А. Гіпокаліємія

В. Термінальна НН

С. Значні порушення з боку печінки

Д. Все перераховане

Е. Важка форма цукрового діабету

18. Протипоказанням для призначення калійзберігаючих діуретиків є:

А. Анурія

В. Гостра ниркова недостатність

С. Хронічна ниркова недостатність

Д. Гіперкаліємія

Е. Всі відповіді правильні

19. Які гіпотензивні засоби найбільш показані для лікування гіпертонічної форми хронічного гломерулонефриту?

А. Інгібітори АПФ

В. Фуросемід

С. Сульфат магнію

Д. Клофелін

Е. Всі відповіді правильні

20. Хворий І., 30 років, встановлено діагноз гострого пілонефриту. Виберіть найбільш оптимальну емпіричну антибактеріальну терапію:

А. Амікацин

В. Амоксицилін

С. Тетрациклін

Д. Еритроміцин

Е. Гентаміцин

21. При лікуванні хворих на хронічний гломерулонефрит з високою активністю процесу і резистентністю до глюкокортикостероїдів необхідним є використання:

А. Антибактеріальні препарати широкого спектру дії

В. Антикоагулянти прямої дії

С. НПЗП

Д. Діуретики

Е. Імунодепресанти

22. Хворий В., 20 років, скаржиться на тупі болі в поперековій ділянці, відчуття загальної слабкості. Три тижні тому переніс ангіну. Блідий, ЧСС 74 уд. в 1хв., АТ 115/70 мм. рт. ст. В аналізі сечі білок – 2,0 г/л; еритроцитів – 8 – 12 в п/з, циліндри гіалінові – 8 – 9 в п/з. У крові креатинін – 0,08 ммоль/л, сечовина – 5,4 ммоль/л. Яким синдромом проявилось основне захворювання?

А. Гіпертензивним

В. Нефротичним

С. Азотемічним



Д. Сечовим

Е. Астено-вегетативним

23. Хвора Ж., 25 років звернулася до дільничного терапевта зі скаргами на майже постійне утримання субфебрильної температури тіла, підвищену втомлюваність, тупий біль в поперековій ділянці, часте сечовипускання у нічний час. Хворіє на хронічний тонзиліт. Об'єктивно: температура тіла –  $37,8^{\circ}\text{C}$ , ЧСС – 76 уд. в 1хв., АТ – 120/80 мм. рт. ст.. Добовий діурез – 1500 мл. У сечі - питома вага - 1015, білок 0,33%, Л – 25 – 28 в п/з, Ер. – 2 – 4 в п/з. Препарати якої групи показані хворій в першу чергу?

А. Антибіотики

В. Спазмолітики

С. НПЗП

Д. Антипіретики

Е. Глюкокортикостероїди

24. Який із гіпотензивних препаратів доцільно призначити пацієнту Л., 28 років, хворому на хронічний гломерулонефрит з артеріальною гіпертензією?

А. Бісопролол

В. Раміприл

С. Ніфедипін

Д. Індапамід

Е. Фуросемід

25. У хворого А., 32 роки появились набряки на обличчі, повіках та гомілках. Колись давно переніс хронічний гломерулонефрит. АТ – 140/80 мм. рт. ст., пульс 72 уд. в 1хв., добова втрата білка з сечею – 4,5г. Яка терапія є патогенетичною?

А. Діуретики

В. Антибактеріальні препарати широкого спектру дії

С. Глюкокортикостероїди

Д. Уроантисептики

Е. Спазмолітики

**Еталони відповідей**

1А, 2С, 3А, 4Е, 5D, 6В, 7С, 8D, 9С, 10С, 11А, 12Е, 13С, 14А, 15С, 16С, 17А, 18 D, 19А, 20В, 21Е, 22 D, 23А, 24В, 25С.



### 6.1. Симптоми та синдроми при основних захворюваннях ШКТ і підшлункової залози

При захворюваннях ШКТ спостерігаються такі симптоми: порушення апетиту, відрижка, печія, нудота, блювання, закреп, діарея, метеоризм.

**Апетит** - емоційне відчуття, яке пов'язане з потребою споживання їжі, залежить від багатьох факторів і, зокрема, від відчуття голоду. Порушення апетиту відноситься до важливих симптомів хвороб шлунка і дванадцятипалої кишки, хоча і не є їхньою патогномонічною ознакою, оскільки може зустрічатися при захворюваннях інших органів і систем організму. Апетит може як знижуватися, так і підвищуватися.

**Анорексія** (відсутність апетиту) і зниження апетиту спостерігаються при інфекційних захворюваннях, різних інтоксикаціях, анеміях, авітамінозах, нервово-психічних і ендокринних розладах, у хворих на хронічний гастрит зі зниженою секреторною функцією.

Від зниження апетиту слід відрізнити страх перед прийомом їжі через побоювання наступного виникнення або посилення болю, що часто зустрічається у хворих на виразкову хворобу.

**Підвищений апетит, поліфагія або булімія** спостерігається найчастіше при хронічному панкреатиті, цукровому діабеті, тиреотоксикозі, органічних ушкодженнях головного мозку, гельмінтозах (ураженні стрічковими глистами), у реконвалесцентів після тяжких виснажливих інфекцій та ін. Посилення апетиту при захворюваннях шлунка і дванадцятипалої кишки відзначається рідко. Характерне для хворих на виразкову хворобу посилення апетиту часто представляє собою не справжнє його підвищення, а потребу часто приймати їжу, що зазвичай буває взаємопов'язано з пізними і голодними болями.

Рідше зустрічається порушення апетиту у вигляді **відрази** до окремих продуктів, наприклад, відраза до м'яса при раку шлунка.

**Відрижка** – вихід через рот проковтнутого повітря чи газів, які потрапили в шлунок під час їжі (фізіологічна) або утворилися в шлунку внаслідок бродильних чи гнильних процесів. Фізіологічна відрижка виникає після прийому великої кількості їжі, вживання газованих напоїв, зазвичай однократна.

Патологічна відрижка, як правило, багаторазова. Рідше буває відрижка з'їденої їжею (*regurgitatio*). Гучна, чутна на відстані відрижка найчастіше є проявом своєрідного функціонального розладу шлунка (*аерофагія*). Відрижка тухлим (сірководнем) вказує на розвиток хронічного гастриту з секреторною недостатністю, а також на затримку харчових мас у шлунку. Кисла відрижка спостерігається при гіперсекреції шлункового соку. Гірка відрижка обумовлена закиданням жовчі з 12-типалої кишки в шлунок і далі в стравохід. Відрижка згірклим маслом може вказувати на зниження секреції соляної кислоти і розвиток бродильних процесів у порожнині шлунка. Відрижка з гнильним запахом спостерігається у хворих на рак шлунка.

**Печія** - своєрідне відчуття жару та паління в надчеревній ділянці і за грудиною, яке виникає внаслідок закидання вмісту шлунка у стравохід, що викликає подразнення його слизової оболонки.

Зазвичай печія виникає при підвищеній кислотності шлункового соку, але може спостерігатися і при зниженій кислотності внаслідок особливої чутливості слизової оболонки стравохода та шлунка, а також при холециститі, грижі стравохідного отвору діафрагми, іноді при вагітності. Може виникати і на нервовому ґрунті (через деякий час після їди).

Печія у здорових людей може бути проявом підвищеної чутливості до певних харчових продуктів або при зловживанні гострими приправами, жирними продуктами, алкогольними напоями.

Печія часто поєднується з відрижкою (особливо кислою). Це може бути ознакою хронічного гастриту з підвищеною секреторною функцією або виразкової хвороби шлунку та 12-типалої кишки.

**Нудота** - своєрідне обтяжливе відчуття в епігастральній ділянці, грудях, порожнині рота, яке часто передує блюванню і супроводжується загальною слабкістю, пітливістю, гіперсалівацією, похолоданням кінцівок, блідістю шкіри, зниженням артеріального тиску.

Нудота спостерігається при багатьох патологічних станах, у тому числі при різних інтоксикаціях, захворюваннях внутрішніх органів, ЦНС, дисфункції вестибулярного апарату (рухова нудота), порушеннях метаболізму.

Патогенез нудоти пов'язаний зі збудженням блювотного центру, яке ще недостатнє для формування акту блювання, але вже супроводжується антиперистальтичними скороченнями шлунка, з якими пов'язують відчуття нудоти.

Шлункова нудота зустрічається найчастіше, нерідко виникає при ослабленні секреції шлункового соку, тонуусу і перистальтики шлунка; настає після прийому їжі і часто пов'язана з її характером (жирна їжа, алкоголь та ін.).

**Блювання** – складний рефлекторний акт, в якому бере участь та ж мускулатура, що і в акті ковтання, але при цьому її перистальтика протилежно спрямована. Особливостями механізму блювання є, зокрема, скорочення шлунка при закритому воротарі, антиперистальтичні рухи стравоходу з розкриттям кардії; окрім того, важливу роль грають скорочення діафрагми і м'язів передньої черевної стінки. Блювання необхідно відрізнити від зригування і регургітації.

Найчастіше блювання розвивається за нервово-рефлекторним шляхом і є наслідком збудження блювотного центру під впливом імпульсів, що надходять по чутливих волокнах блукаючого нерва із стравоходу, шлунка, кишечника, жовчних і сечовивідних шляхів, матки, очеревини у відповідь на розтягнення стінок цих органів або вплив деяких речовин (наприклад, сульфату міді, серотоніну, простагландинів, вільних радикалів).

До захворювань шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються нудотою і блюванням нервово-рефлекторного походження, відносяться гострі та хронічні гастрити, виразкова хвороба та її ускладнення (стенози воротаря), езофагіти, гострі токсикоінфекції, хронічна кишкова непрохідність, жовчнокам'яна хвороба (печінкова коліка), хронічний панкреатит, злякисні ураження шлунка та підшлункової залози, післяопераційні синдроми при При гострих гастритах пацієнта турбує відчуття тяжкості, повноти в епігастрії, нудота і блювання. Ці симптоми розвиваються на фоні спостерігаються розладів моторики шлунка: спазму воротаря і гіпотонії тіла.

При хронічному гастриті типу В і виразковій хворобі патогенетичну роль у розвитку больового синдрому та блювання відіграє кислотнопептичний чинник. Блювання, як правило, виникає на висоті болю і приносить полегшення. Механізм блювання сприяє видаленню подразнювального фактора - шлункового соку.

При стенозі воротаря і еозинофільному гастриті з ураженням вихідного відділу шлунка спостерігається нечасте блювання (1 раз на кілька днів, в залежності від вираженості стенозу). У цих умовах воно обумовлене механічним розтягуванням стінок шлунка.

Блювання натще з виділенням великої кількості шлункового і стравохідного слизу спостерігається при хронічному гастриті, особливо в алкоголіків (ранкове блювання). Швидко після приймання їжі настає блювання у випадку виразки кардіального відділу шлунка (через 15–20 хв після їди).

При хронічному гастриті та виразковій хворобі блювання спостерігається в розпал травлення – через 2–3 год після приймання їжі.

Різкий кислий запах блювотних мас та їх пінистий вигляд вказує на бродильну диспепсію. Неприємний, гнилісний запах блювотних мас свідчить про рак шлунка з розпадом, спиртний запах блювотних мас – на отруєння алкоголем. Аміачний запах блювотних мас є ознакою хронічної ниркової недостатності. Калові блювотні маси характерні для кишкової непрохідності.

З домішок до блювотних мас діагностичне значення має слиз, жовч, гній, кров. Особливо багато жовчі домішується до блювотних мас при пілоростенозі, нападах печінкової (жовчної) коліки, жовтяницях (гемолітичній, паренхіматозній, але не механічній).

Домішка в блювотних масах крові або блювання чистою кров'ю спостерігається при кровоточивих виразках гастродуоденальної системи, розриві варикозних вузлів стравоходу, при цирозі печінки, раку шлунка, септицемії, тромбозі селезінкової вени.

Якщо кровотеча з ураженої судини при виразці або раку шлунка неінтенсивна, то блювання настає не відразу, і кров поступово нагромаджується в шлунку. Гемоглобін крові під впливом шлункового соку встигає змінитись, і блювотні маси набувають кольору кавової гущі.

Блювання може виступати в якості проявів побічної дії медикаментів. Механізми розвитку подібних небажаних ефектів неоднакові для різних препаратів - внаслідок гастропарезу (хлорпромазин, трициклічні антидепресанти, опіюїди, антихолінергічні препарати) або подразнення рецепторів слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (кортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби, колхіцин, цитостатики, антибіотики, препарати заліза, передозування магнійвмісних антацидів, послаблюючих). При цьому нудота і блювання мають характер нервово-рефлекторних.

Блювання - один з радикальних шляхів видалення шкідливих речовин з організму і є доцільним, якщо викликане вживанням або проковтуванням подразнюючого або отруйного агента.

Повторне або нестримне блювання призводить до серйозних метаболічних порушень: дегідратації і втрати електролітів (калію, натрію, хлоридів і йонів водню), розвитку гіпохлоремії, алкалозу і коматозного стану.

**Закреп** — це хронічна затримка випорожнення кишечника більше ніж на 48 годин, яка супроводжується хоча б однією з наступних ознак,

що спостерігається не менше, ніж протягом 3 місяців: відчуття неповного випорожнення, невелика кількість (менше 100г) і густа консистенція калу, натужування не менше четвертини часу дефекації.

Закрепи можуть розвиватися при функціональних розладах і органічних ураженнях як кишечника, так і інших органів травлення і систем організму. Виділяють два основних механізми розвитку закрепів: сповільнення транзиту вмісту по кишечнику внаслідок дискінезії товстої кишки або механічної перепони (пухлина, флегмона, стриктура тощо) і порушення акту дефекації.

Дискінезія товстої кишки — це розлад кишкових скорочень або (і) порушення тонузу кишки, спричинені порушенням нервової і гуморальної регуляції кишечника внаслідок вегетативних дисфункцій, рефлексорних впливів при захворюваннях різних органів, особливо — спинного і головного мозку, запальних захворюваннях кишечника, зокрема аноректальної зони, посилення або послаблення гормонального впливу при ендокринопатіях, різних токсичних впливів, прийому деяких медикаментозних засобів, розладу кровообігу в судинах кишечника.

Розлад дефекації може бути обумовлений психогенним гальмуванням цього акту, підвищенням тонузу внутрішнього анального сфінктера, ослабленням соматичних м'язів, які беруть участь в акті дефекації, зниженням чутливості рецепторного апарату прямої кишки і м'язів тазового дна.

Має значення також і невідповідність між ємкістю товстої кишки і об'ємом кишкового вмісту (мегаколон, зменшення кількості калових мас, їх підвищена твердість і в'язкість). Крім того, закреп може бути обумовлений пухлинами та стриктурами, що перешкоджають нормальному просуванню калу.

Залежно від причинного фактора і особливостей розвитку виділяють такі типи закрепів: аліментарний, неврогенний, рефлексорний, психогенний, гемодинамічний, запальний, проктогенний, механічний, внаслідок аномалій розвитку товстої кишки, токсичний,



медикаментозний, ендокринний, внаслідок порушень водно-електролітного обміну, дисбіотичний.

Залежно від стану моторної функції кишечника закрепи поділяють на гіпокінетичні, гіперкінетичні та змішані.

Аліментарні закрепи розвиваються внаслідок нераціонального і неповноцінного харчування, обмеження рослинної клітковини, використання хімічно очищених, повністю розчинних у воді продуктів, що призводить до порушення шлунково-кишкового рефлексу, який стимулює високоамплітудні перистальтичні хвилі. У літній період, коли вживається багато свіжих овочів і фруктів, частота аліментарних закрепів, як правило, зменшується.

Неврогенні закрепи виникають при порушенні нервової регуляції кишкової моторики. Причиною їх появи може бути психічна перенапруга, тривала психічна депресія тощо.

Рефлекторні закрепи виникають при захворюваннях різних відділів системи травлення (шлунка, дванадцятипалої кишки, жовчних шляхів, підшлункової залози), при патології сечостатевої системи. Рефлекторні впливи з уражених органів (вісцero-вісцeralьні рефлексии) можуть призводити до порушень моторики товстої кишки, викликати парези або спазми кишкових м'язів, розлад координації окремих видів руху кишечника (зниження тонусу товстої кишки і підвищення тонусу дистальних відділів сигмовидної і прямої кишки при послабленні пропульсивної активності).

Психогенні закрепи можуть бути наслідком подавлення позивів на дефекацію (звичні закрепи), несприятливих умов для випорожнення кишечника, негативних емоцій при необхідності здійснити акт дефекації в незвичній обстановці тощо. У разі частого пригнічення дефекації позиви поступово зникають і розвивається закреп.

Гіподинамічні закрепи часто проходять. Вони розвиваються у хворих, які тривалий час дотримуються ліжкового режиму, у осіб, які

страждають на різні хронічні захворювання, що супроводжуються виснаженням, особливо в похилому і старечому віці.

Запальні закрепи спостерігаються при запальних захворюваннях товстої і тонкої кишок, дивертикулітах товстої кишок.

Окремо виділяють дисбіотичні закрепи, які розвиваються внаслідок порушення балансу кишкової мікрофлори, що має місце при запальних захворюваннях кишечника та інших органів системи травлення, тривалому застосуванні антибактеріальних препаратів, нераціональному харчуванні. Дисбіотична мікрофлора порушує нормальну діяльність кишечника і є джерелом токсичних речовин, які знижують дезінтоксикаційну функцію печінки, гальмують регенерацію кишкового епітелія, порушують моторну функцію кишечника.

Проктогенні закрепи розвиваються у хворих з патологією аноректальної ділянки (геморой, тріщини і стриктури прямої кишки, проктит, періанальні абсцеси, випадіння прямої кишки) внаслідок розладу акту дефекації через його болючість, послаблення чутливості нервових рецепторів ампули прямої кишки та підвищення тону анальних сфінктерів.

Механічні закрепи виникають у хворих з пухлинами кишечника, при запальних і рубцевих звуженнях товстої кишки, дивертикуліті, виразковому коліті.

Закрепи при аномаліях розвитку товстої кишки виникають внаслідок дефекту вегетативних гангліїв і втрати рідини в подовженій і розширеній кишці, що послаблює пропульсивну діяльність кишечника.

Токсичні закрепи найчастіше зустрічаються при хронічних професійних отруєннях свинцем, ртуттю, талієм, при отруєнні нікотином у злісних курців, при зловживанні харчовими продуктами з великим вмістом дубильних речовин.

Медикаментозні закрепи є результатом впливу фармакологічних засобів. Так, наркотичні анальгетики підвищують тонус кругових м'язів кишечника і зменшують силу перистальтичних скорочень; холінолітики

знижують рухальну активність кишки, блокуючи мускариноподібну дію ацетилхоліну на гладкі м'язи, сприяють порушенню моторної активності товстої кишки; препарати для лікування паркінсонізму і трициклічні антидепресанти (наприклад, амітриптилін) гальмують моторну діяльність кишечника; вживання сечогінних препаратів супроводжується зменшенням води в калових масах, що призводить до зменшення їх об'єму і ствердіння; зловживання проносними засобами, особливо у осіб похилого віку, безпосередньо порушує моторику товстої кишки або викликає розлади кишкової абсорбції.

Так звані "ендокринні закрепи" можна спостерігати при багатьох ендокринних захворюваннях.

Закрепи, що виникають внаслідок порушень водно-електролітного обміну можуть виникати через втрату організмом рідини після проносів, при підвищеній пітливості у хворих з лихоманкою, при форсованому діурезі, дефіциті калію, серцевій недостатності, захворюваннях нирок, асциті різної етіології, холестазі, муковісцидозі.

**Діарея** – збільшення частоти (понад 3 рази на добу) виділення рідких випорожнень, пов'язане з прискореним проходженням вмісту кишечника внаслідок посилення його перистальтики, порушенням всмоктування води в товстому кишечнику і виділенням кишковою стінкою значної кількості запального секрету або трансудату.

У більшості випадків діарея є симптомом гострого або хронічного коліту, ентериту. Інфекційні проноси відзначаються при дизентерії, сальмонельозі, харчових токсикоінфекціях, вірусних хворобах (вірусна діарея), амебіазі та ін. Аліментарні проноси можуть бути при неправильному харчуванні або при алергії до тих чи інших харчових продуктів. Диспепсичні проноси спостерігаються при порушенні перетравлювання харчових мас внаслідок секреторної недостатності шлунка, підшлункової залози, печінки або недостатнього виділення тонкою кишкою деяких ферментів. Токсичні проноси супроводжують уремію, отруєння ртуттю, миш'яком. Медикаментозні проноси можуть бути наслідком пригнічення фізіологічної флори кишечника, розвитку

дисбактеріозу. Неврогенні проноси спостерігаються при порушенні нервової регуляції моторної діяльності кишечника (наприклад, проноси, що виникають під впливом хвилювання, страху).

Частота стільця буває різною, випорожнення - водянистими або кашкоподібними. Характер випорожнень залежить від захворювання.

**Метеоризм** - надлишкове скупчення газу в ШКТ внаслідок його підвищеного утворення або порушення виведення. Газ міститься головним чином в шлунку і товстій кишці. Більшість гастроентерологічних хворих скаржаться на метеоризм час від часу, а частина хворих постійно.

Залежно від причини метеоризм можна поділити на аліментарний, дигестивний, дисбіотичний, механічний, динамічний, циркуляторний, психогенний.

Аліментарний метеоризм виникає внаслідок вживання продуктів, процес перетравлювання яких супроводжується підвищеним виділенням газів в кишечнику. Це продукти, що містять підвищену кількість грубої клітковини, целюлози, пектинів, геміцелюлози та ін. Причиною аліментарного метеоризму можуть бути також газовані напої, продукти, що викликають бродильні процеси (бараняче м'ясо, чорний хліб, родзинки), квас, пиво, в яких самотійно відбувається бродіння внаслідок ферментативних процесів.

Дигестивний метеоризм є наслідком порушення процесів травлення: при ферментативній недостатності, розладах всмоктування, порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот.

Дисбіотичний метеоризм розвивається внаслідок порушення складу мікрофлори в товстій кишці. Надлишок мікрофлори в тонкій кишці призводить до розщеплення продуктів у верхніх відділах останньої з виділенням великої кількості газів. При цьому в нижніх відділах травної системи значно активізуються процеси гниття і бродіння також з виділенням підвищеної кількості газів і ароматичних сполук. Це, у свою чергу, сприяє посиленому розмноженню патогенної мікрофлори.

Механічний метеоризм настає внаслідок механічних порушень евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту, які призводять до порушень пасажу, - злук, стенозів, пухлин. У даних випадках він часто носить локальний характер.

Динамічний метеоризм виникає як наслідок порушення рухової функції ШКТ. При цьому підвищеної кількості газу зміненого складу може не бути, але його транзит по кишечнику сповільнений. Даний варіант можливий при парезі кишечника в післяопераційному періоді, інотоксикації, перитоніті, після ваготомії, а також при синдромі подразненої кишки, що супроводжується порушеннями моторики та координування діяльності різних відділів кишечника.

Циркуляторний метеоризм є наслідком порушення місцевого або загального кровообігу. Прикладом можуть слугувати ішемічні коліти, венозний застій у великому колі кровообігу, портальна гіпертензія. У результаті порушуються моторна та евакуаторна функції кишечника, розвивається дисбіоз, посилюється дифузія газів з плазми крові в просвіт кишки внаслідок підвищення тиску в кровоносному руслі.

Основою психогенного метеоризму є порушення моторної та евакуаторної функцій кишечника.

### **Основні клінічні синдроми**

**Синдром шлункової диспепсії** - це симптомокомплекс, що виникає внаслідок некомпенсованої недостатності секреторної функції шлунка і проявляється відчуттям важкості, тиску або розпирання в надчеревній ділянці, неприємним смаком у роті, зниженням апетиту, відрижкою повітрям, їжею з тухлим запахом, нудотою, блюванням, проносами. Диспепсія шлункова спостерігається при ахлоргідрії і ахілії, тривалих декомпенсованих стенозах воротаря, атрофічному гастриті, раку шлунка.

**Синдром кишкової диспепсії** - це симптомокомплекс, що виникає внаслідок неповного розщеплення харчових речовин і порушення пасажу хімусу в тонкому кишечнику. Проявляється здуттям живота,

бурчанням і переливанням в кишечнику, проносами з гнильним або кислим запахом калових мас, інколи бувають закрепи. Найчастіше спостерігається при гострих та хронічних запальних захворюваннях тонкого кишечника.

**Синдром зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози** - це симптомокомплекс, що виникає внаслідок недостатнього надходження в кишечник панкреатичної ліпази, амілази та трипсину, що призводить до порушення травлення і проявляється болем в животі, особливо в правому підребр'ї, здуттям живота, відчуттям бурчання і переливання в кишечнику, проносами (“жирний кал”). Спостерігається при хронічному панкреатиті, раку підшлункової залози.

**Синдром недостатності травлення (мальдігестії)** – це ряд ознак, що характеризують порушення порожнинного або пристінкового травлення в ШКТ. Найчастіше синдром мальдігестії має місце при різних захворюваннях шлунково-кишкового тракту. При цьому спостерігається неповноцінне розщеплення харчових інгредієнтів (в залежності від рівня ураження травного каналу), бурхливе розмноження бактеріальних асоціацій із заселенням флорою не тільки дистальних, але й проксимальних відділів тонкого кишечника, дисбактеріоз.

Бактеріальна флора значно активніше, ніж у нормі, бере участь у ферментації непереверлених нутрієнтів, що призводить до утворення токсичних речовин (індол, скатол, аміак, низькомолекулярні жирні кислоти та ін.). Токсичні продукти бактеріальної ферментації спричиняють подразнення слизової оболонки тонкої кишки, викликаючи посилення перистальтики. Після всмоктування і надходження в кров вони призводять до загальної інтоксикації організму.

Пацієнти з синдромом недостатності травлення скаржаться на відчуття бурчання і переливання в кишечнику, здуття живота, виражений метеоризм, проноси з виділенням великої кількості неперетравлених калових мас з кислим або гнильним запахом. Зазвичай виявляються стеаторея, креаторея, амілорея.

**Синдром порушеного всмоктування (мальабсорбції)** - це комплекс симптомів, який розвивається в силу різних причин, що порушують процес всмоктування нутрієнтів в тонкому кишечнику. Нерідко синдром порушеного всмоктування поєднується з синдромом недостатності травлення.

Розрізняють первинний і вторинний характер синдрому мальабсорбції.

Етіологія первинного синдрому мальабсорбції пов'язана зі спадковими змінами будови слизової оболонки тонкого кишечника і вродженими кишковими ферментопатіями. При вторинному синдромі недостатнього всмоктування мають місце набуті порушення структури та функції слизової оболонки тонкої кишки.

При хронічних захворюваннях основне значення у розвитку синдрому недостатності всмоктування мають такі ж атрофічні або дистрофічні процеси в кишкочній стінці, як при синдромі недостатності травлення.

Синдром мальабсорбції розвивається при хронічному ентериті, злякисних новоутвореннях тонкого кишечника, дифузних хворобах сполучної тканини, глистних інвазіях (лямбліоз, стронгілоїдоз), харчовій алергії. Має значення і тривалий прийом цитостатиків, бігуанідів, деяких антибіотиків. При всіх перерахованих станах і захворюваннях причиною розвитку синдрому є порушення структури і функції ентероцитів.

**Синдром полігіповітамінозу** - це симптомокомплекс, що розвивається в наслідок недостатнього всмоктування водо- та, особливо, жиророзчинних вітамінів внаслідок порушення рухової функції (дискінезія) тонкої кишки, а також розладів порожнинного і пристінкового (мембранного) травлення з розвитком бродильної і гнилісної диспепсії.

Клінічна прояви будуть формуватися в залежності від недостачі тих чи інших вітамінів. Так, нестача вітамінів групи В (В<sub>12</sub>) і фолієвої

кислоти може формувати залізо-В<sub>12</sub>-фолієводефіцитну анемію. При недостатньому всмоктуванні жиророзчинних вітамінів (А, К) спостерігаються глосити, стоматити (в тому числі ангулярні), кровоточивість ясен, парестезії та болі в кінцівках, трофічні порушення шкіри і нігтів. Інколи можуть розвинутися ураження шкіри за типом екземи, нейродерміт, тріщини шкіри.

**Астено-невротичний синдром** - це виснаження нервової системи. Відноситься до групи неврозів. Людина, що страждає неврастенією, водночас відчуває сильну втоми і, водночас, підвищену нервову збудливість.

Розрізняють три стадії астено-невротичного синдрому. Початкова стадія характеризується дратівливістю і збудливістю. Вона зустрічається найчастіше. На цьому етапі більшість хворих вважають, що вони здорові. У другій стадії до дратівливості додається втома. Третя стадія - це гіпостенічна неврастенія. Хворі сонливі, апатичні, пригнічені.

Причин виникнення астено-невротичного синдрому досить багато. Однією з них є хронічні запальні захворювання ШКТ – хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка та 12-типалої кишки, хронічний ентероколіт, хронічний холецистит, хронічний панкреатит, гепатит та цироз печінки.

Основними симптомами астено-невротичного синдрому при вказаних захворюваннях є швидка стомлюваність; підвищена дратівливість; перепади настрою; запаморочення; знижена працездатність; порушення сну; загальною слабкість.

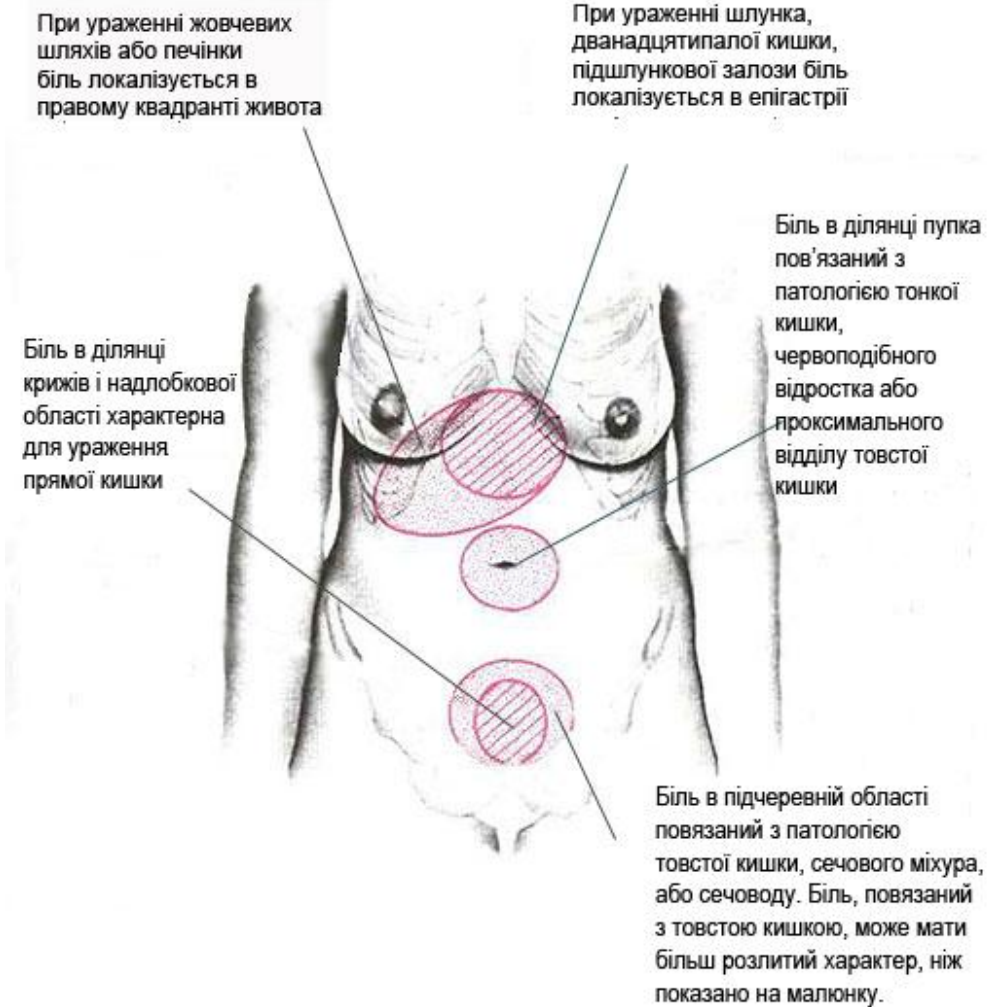
**Больовий синдром.** Біль - це складне відчуття, в якому сприймання організмом сильних (пошкоджуюючих) стимулів – ноцицепція – поєднується з суб'єктивним досвідом, який включає сильний суб'єктивний компонент. Абдомінальний біль в більшості випадків є проявом патологічних процесів у черевній порожнині. Розрізняють такі типи абдомінального болю: вісцеральний; парієтальний; іррадіюючий.



Вісцеральний біль виникає внаслідок спастичних скорочень або перерозтягнення порожнистих органів, таких, як кишечник і жовчні протоки. Біль у паренхіматозних органах з'являється при перерозтягнення їх капсули. Вісцеральний біль не має чіткої локалізації, але частіше відчувається хворим в ділянці середньої лінії на рівні, відповідному розташуванню ураженого органу. Схематично найбільш типова локалізація вісцерального болю показана на малюнку 11.

Поява вісцерального болю часто поєднується з рефлекторними вегетативними реакціями (блюванням, що не приносить полегшення, зміною АТ і пульсу та ін.).

Парієтальний біль, як правило, носить гострий характер, чітко локалізований, супроводжується напруженням м'язів черевної стінки, посилюється при зміні положення тіла, кашлі. Даний тип болю найчастіше є проявом перитоніту.



**Мал. 11** Схема розміщення болю в ділянцях живота в залежності від патологічного процесу

Іррадіюючий біль є відображенням больових відчуттів при інтенсивному вісцеральному імпульсі у вигляді зон підвищеної шкірної чутливості (зони Захар'їна-Геда). Частіше він є результатом запального процесу, ніж функціонального розладу. Іррадіація спостерігається як при парієнтальному, так і при вираженому вісцеральному болю.

### **За типом біль розрізняють:**

– постійний (ниючий біль викликається подразненням нервових елементів, закладених в слизовій оболонці і підслизовому шарі при запальних процесах);

- періодичний (в певні години - наприклад, біль натщесерце, нічний та ін.) біль - внаслідок гіперсекреції шлункового соку, спазму воротаря;
- переймоподібний біль виникає при спастичних скороченнях гладкої мускулатури порожнистих органів (печінкова, кишкова коліки та ін.);
- сезонні болі, поява яких пов'язана з певною порогою року (весна та осінь при виразковій хворобі);
- зв'язок больового синдрому з прийомом їжі (зменшення, збільшення, без змін), антацидних і спазмолітичних засобів, з хвилюванням та фізичним навантаженням.

**Анемічний синдром** – це стан, що характеризується зменшенням кількості еритроцитів (норма у чоловіків  $4-5,1 \times 10^{12}/л$ , у жінок  $3,9-4,7 \times 10^{12}/л$ ) і зниженням вмісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові (норма у чоловіків 130-160 г/л, у жінок - 120-140г/л).

Основною причиною розвитку анемічного синдрому при патології ШКТ є як дефіцит заліза та недостатність вітамінів, причетних до гемопоезу ( $B_{12}$  та фолієвої кислоти), так і аутоімунний гемоліз еритроцитів.

Анемічний синдром спричиняють наступні захворювання ШКТ: хронічної атрофічний гастрит; гострий та хронічний ерозивні гастрити; виразкова хвороба шлунка та 12-типалої кишки, ускладнена кровотечею; запальні захворювання кишечника (хронічний ентерит, хронічний неспецифічний виразковий коліт); хронічний гепатит та цироз печінки; пухлини ШКТ.

Клінічно анемічний синдром проявляється постійною втомою, слабкістю, задишкою, болем в ділянці серця тощо, тому анемія має істотний вплив на якість життя хворих.

**Дисбактеріоз** – це якісна зміна нормального видового складу бактерій (мікробіозу) кишечника. Він виникає унаслідок порушення рівноваги кишкової мікрофлори через низку можливих причин: вживання антибактеріальних препаратів, зокрема антибіотиків, неправильного харчування, порушення функції імунітету тощо. При цьому відбувається порушення конкурентних взаємин нормальної мікрофлори кишечника, її місце часто займають патогенні

мікроорганізми, наприклад, гриби кандиди. Існує 4 стадії дисбактеріозу: *I стадія* характеризується помірним зменшенням чисельності облигатних бактерій у порожнині кишечника (симптоми відсутні); *II стадія* характеризується критичним зниженням чисельності біфідобактерій та лактобактерій/лактобацил кишечника (облігатна мікрофлора). При цьому відзначається стрімкий розвиток популяції патогенних бактерій. На цій стадії дисбактеріозу проявляються перші порушення роботи кишечника: пронос, біль у животі, метеоризм. *III стадія* характеризується запаленням стінок кишечника під впливом патогенної флори. На цьому етапі дисбактеріозу пронос має стійкий хронічний характер. У дітей може з'явитися затримка у розвитку. *IV стадія* передуює гострій кишечній інфекції. На цьому етапі дисбактеріозу облигатна флора кишечника майже відсутня або присутня у малих кількостях. Переважна маса мікробів - умовно патогенні й патогенні бактерії та гриби. Виникає загальне виснаження організму, анемія, авітаміноз.

## **6.2. Захворювання ШКТ та підшлункової залози, які вимагають обов'язкового нагляду лікаря**

**Гастрит і дуоденіт.** *Гастрит* - це збірне поняття, яке використовується для позначення різних за походженням і перебігом запальних або запально-дистрофічних змін слизової оболонки шлунка. *Дуоденітом* називають запалення слизової дванадцятипалої кишки. Ураження слизової оболонки може бути первинним, таким, що розглядається як самостійне захворювання, і вторинним, обумовленим іншими інфекційними і неінфекційними захворюваннями або інтоксикацією.

Залежно від інтенсивності і тривалості дії уражаючих чинників, патологічний процес може бути гострим, що перебігає переважно із запальними змінами, або хронічним — таким, що супроводжується структурною перебудовою і прогресуючою атрофією слизової оболонки. Відповідно виділяють дві основні форми: *гострий і хронічний гастрит чи дуоденіт*.

**Гострий гастрит** - гостре запалення слизової оболонки шлунка, викликане нетривалою дією сильних подразників. Гострий гастрит часто розвивається унаслідок попадання в шлунок хімічних подразнюючих речовин, прийому деяких лікарських препаратів, вживання недоброякісної їжі. Окрім того, гострий гастрит може виникати і на тлі інших загальних захворювань, часто — при гострих інфекціях або порушеннях обміну речовин.

Залежно від характеру пошкодження слизової оболонки шлунка і особливостей клінічної картини розрізняють катаральний, фібринозний, корозивний і флегмонозний гастрити.

**Хронічний гастрит** – це тривало перебігаюче рецидивуюче запальне ураження слизової оболонки шлунка, що характеризується її структурною перебудовою і порушенням функцій шлунка.

Етіологія розвитку хронічного гастриту — це насамперед інфекція *Helicobacter pylori*. Менше значення має аутоімунне ураження слизової оболонки, а також рефлюкс жовчі з 12-типалої кишки.

Виділяють дві основні форми хронічного перебігу захворювання: поверхневий та атрофічний гастрит.

**За етіологією** хронічний гастрит ділять на три основні форми:

- *тип А* (аутоімунний) — фундальний гастрит; запалення, викликане антитілами до парієтальних клітин шлунка;
- *тип В* (бактерійний) — антральний гастрит, пов'язаний з обсіменінням слизової оболонки шлунка бактеріями *Helicobacter pylori*, - складає до 90% всіх випадків хронічного гастриту;
- *тип С* (хімічний) — розвивається унаслідок закидання жовчі при дуоденогастральному рефлюксі.

**Хронічний гастрит (ХГ)** - це запальний процес у слизовій оболонці шлунка, що характеризується її структурною перебудовою з прогресуючою атрофією залозистого епітелію, порушенням секреторної, інкреторної та моторної функцій шлунка.

ХГ є найпоширенішим захворюванням внутрішніх органів, основними етіологічними факторами якого є: аутоантитіла до парієтальних клітин (гастрит тіла); інфікування слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori* (НР) та іншими (рідше) мікроорганізмами (*Gastrospirillum hominis*, вірусом герпесу, цитомегаловірусом, грибовою флорою) (антральний гастрит); пошкоджувальна дія дуоденального вмісту (жовчних кислот, лізолецитину) на слизову шлунка при його

рефлюксі. Мають значення порушення режиму харчування, паління, алкоголь і захворювання інших органів – залізодефіцитні анемії, цукровий діабет, дифузний токсичний зоб, ожиріння, подагра та ін.

Останньою класифікацією ХГ є Х'юстонська (1994 рік), яка передбачає поєднання в діагнозі етіології, топографії і морфології гастриту, де виділяють морфологічні типи гастриту - неатрофічний, асоційований з хелікобактерною інфекцією, поверхневий, антральний, гіперсекреторний (тип В) і атрофічний, який, в свою чергу, ділиться на аутоімунний, дифузний гастрит тіла шлунка, чи мультифокальний, в етіології якого лежать хелікобактерії, аліментарні та фактори зовнішнього середовища, локалізований в тілі шлунка (тип А). Виділяють також особливі форми ХГ – хімічний, який виникає внаслідок дії нестероїдних протизапальних засобів; радіаційний та інші.

**Основними типами ХГ, що потребують обов'язкового нагляду лікаря є:**

1) Гастрит типу А - аутоімунний атрофічний фундальний гастрит, який зустрічається в кілька разів рідше, ніж гастрит типу В. Він характеризується прогресуючою атрофією залоз, ахлоргідрією, гіпергастринемією, утворенням антипаріетальних антитіл і розвитком В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії.

2) Гастрит типу В - антральний гастрит, асоційований з НР (бактеріальний гастрит). *Helicobacter pylori* (НР) - мікроаерофільна, грамнегативна бактерія, відкрита 15 років тому австралійськими вченими Б. Маршалом і Д. Уорреном. На сьогодні доведена роль НР у патогенезі гострого та хронічного гастритів, виразкової хвороби шлунка, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки і навіть раку шлунка.

**Клінічна картина хронічного хелікобактероного гастриту** зустрічається частіше в молодому віці (до 80% хворих ХГ), ХГ типу А переважно в середньому і літньому віці.

Основними в клінічній картині хелікобактероного неатрофічного гастриту типу В є больовий синдром і синдром ацидизму (кислої диспепсії). Болі при гастриті В є подібні до болю при виразковій

хворобі, вони достатньо інтенсивні, частіше локалізуються в правій половині епігастрію, виникають натще або через 1-1,5 години після їди, зменшуються після прийому їжі. Синдром кислої диспепсії проявляється печією, відрижкою кислим і наявністю кислого присмаку в роті, відчуттям пекучого болю в епігастральній ділянці, схильністю до закріпів, обкладанням язика білим налетом.

Для гастриту А (атрофічного, мультифокального) характерні наступні синдроми і симптоми:

1. Синдром шлункової диспепсії, який проявляється відчуттям важкості та розпирання в епігастрії після прийому їжі, нудотою, відрижкою повітрям, їжею, тухлими яйцями, неприємним смаком в роті, зниженням апетиту, інколи блюванням їжею.

2. Синдром недостатності травлення і всмоктування (кишкової диспепсії), для якого характерні здуття живота, надмірне бурчання та переливання, схильність до проносів, а при тривалому розвитку захворювання – помірним і поступовим схудненням, гіпопротеїнемією і гіпоальбумінемією.

3. Анемічний синдром з розвитком  $V_{12}$ -дефіцитної анемії, для якої характерні загальна слабкість, біль голови, головокружіння, яскраво-червоний язик із згладженими сосочками, зниження в крові рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, підвищення колірного показника, лейкопенія.

4. Синдром гіповітамінозу, що проявляється дефіцитом різних вітамінів, частіше групи В, а клінічно – сухістю шкіри, заїдами в кутах рота, погіршенням зору, кровоточивістю і запаленням ясен, дерматитами, ламкістю нігтів.

5. Диселектролітний синдром проявляється як наслідок проявів синдрому порушення перетравлювання і всмоктування при дифузній атрофії слизової оболонки шлунка і проявляється дефіцитом в організмі різних іонів. Зокрема, дефіцит іонів калію може викликати зниження сегмента ST нижче ізолінії та появу від'ємного зубця T; іонів кальцію –

остеодистрофії, іонів заліза – помірно вираженої залізодефіцитної анемії.

6. Астеноневротичний синдром, для якого характерні слабкість, парестезії, холод в кінцівках, порушення сну. Останні 5 синдромів характерні для тривало перебігаючого атрофічного гастриту, пангастриту.

При пальпації живота в фазу загострення захворювання визначається незначна болючість в епігастрії при ХГ типу А або локальна болючість в правій половині епігастрію в зоні проекції воротаря у випадках ХГ типу В.

### **Діагностика**

1. Гіпоацидність аж до анацидності (ахлоргідрія) при ХГ типу А; гіперацидність або нормаацидність в більшості випадків ХГ типу В.

2. Антитіла до паріетальних клітин і внутрішнього фактора при ХГ типу А і до НР при гастриті типу В.

3. Для діагностики НР-інфекції проводять гістологічне дослідження біоптатів з фарбуванням препаратів, визначення активності уреазы в гастробіоптатах (НР єдиний мікроорганізм, що володіє високою уреазною активністю).

4. Ознаки В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії при дослідженні периферичної крові (високий колірний показник, макроанізоцитоз з наявністю мегалоцитів і мегалобластів, пойкилоцитоз, гіперсегментація ядер нейтрофілів) і пунктів кісткового мозку (різка гіперплазія червоного ростка з переважанням мегалобластів) у хворих на ХГ типу А і дифузною формою ХГ типу В (у випадках різкої атрофії слизової тіла шлунка).

За допомогою рентгенологічного дослідження не можна виявити основні форми ХГ, можлива діагностика виразкової хвороби, виключення виразки, поліпів, раку та інших захворювань шлунка, виявлення порушень моторної функції органа.



Гастроскопія визначає локалізацію ураження шлунка (антральний відділ і/або тіло шлунка) і ознаки, притаманні поверхневому (гіперемія слизової) і атрофічному (стоншення слизової) гастриту.

Морфологічне дослідження гастробіоптатів має вирішальне значення в діагностиці різних форм ХГ, бо дозволяє встановити гістологічні типи ХГ і передракові зміни слизової оболонки шлунка.

**Дуоденіт** – тип ентериту; запальне дистрофічне захворювання слизової оболонки 12-типалої кишки. При цьому відбувається структурна перебудова елементів слизової оболонки 12-типалої кишки, поступова атрофія її залозистого апарату. Залежно від терміну існування та характерних симптомів поділяється на гострий дуоденіт та первинну і вторинну форми хронічного дуоденіту.

**Хронічний дуоденіт** - поліетіологічне запальне захворювання 12-палої кишки. Найчастішою причиною первинного хронічного дуоденіту є нерегулярне харчування зі споживанням подразнюючої грубої та гострої їжі, міцних алкогольних напоїв.

Вторинний хронічний дуоденіт спостерігається в хворих на хронічний гастрит, виразкову хворобу шлунка та 12-типалої кишки, хронічний панкреатит та інші захворювання органів черевної порожнини. Серед патогенетичних механізмів захворювання, окрім безпосереднього впливу шкідливих факторів на слизову оболонку 12-типалої кишки, необхідно виділити протеолітичну дію на неї шлункового соку та розлади нервово-гуморальної регуляції її функцій.

За захворювання супроводжується болем у епігастральній ділянці, відчуттям наповненості або розпирання у верхніх відділах живота після їжі, зниженням апетиту, нудотою, іноді блюванням. За характером перебігу цих симптомів захворювання виділяють виразкоподібну, панкреатитоподібну та змішану клінічні форми хронічного дуоденіту.

Клінічна картина дуоденіту різноманітна й неспецифічна, крім того, ізольований дуоденіт зустрічається дуже рідко, зазвичай, він поєднується з іншими захворюваннями (хронічним гастритом, виразковою хворобою, ентеритом, панкреатитом, захворюваннями жовчовивідних шляхів). Тому достовірна діагностика хронічного дуоденіту можлива тільки за допомогою інструментальних методів дослідження

**Пептична виразка (ПВ) шлунка та 12-палої кишки (виразкова хвороба)** - це хронічне рецидивуюче захворювання, яке має схильність

до прогресування і залучення у патологічний процес разом зі шлунком та дванадцятипалою кишкою інших органів системи травлення та виникнення ускладнень, що загрожують життю хворого.

**ПВ є поліетіологічним захворюванням і має наступні основні чинники:**

конституційно-спадкові особливості (0 група крові, HLA-B5 антиген, зниження активності  $\alpha_1$ -антитрипсину), інфікування *Helicobacter pylori*, стресові впливи, куріння, алкоголь, приймання ліків (нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди та ін.).

У патогенезі захворювання важливе місце займають розлади нервової та ендокринної регуляції секреторної, моторної, інкреторної функцій шлунка і дванадцятипалої кишки, кровопостачання в слизовій цих органів, що, в кінцевому результаті, викликає порушення рівноваги між «агресивними» (соляна кислота, пепсин, прискорення спорожнення шлунка) і «захисними» (регенерація епітелію, продукція слизу, бікарбонатів, простагландинів, мікроциркуляція) факторами слизової оболонки. Її звиразкування виникає як наслідок переважання «агресивних» або послаблення «захисних» факторів.

**Клінічна картина.** ПВ зустрічається у 5% дорослого населення, в 3-7 разів частіше у чоловіків, ніж у жінок. Переважають хворі віком 35-64 років. Відзначається спадкова схильність: пептична виразка спостерігається в 2-5 разів частіше в родичів хворих. Відношення виразок дванадцятипалої кишки та виразок шлунку 4:1.

Локалізація виразки визначає основні клінічні ознаки. Для ПВ кардіального відділу і тіла шлунка характерні ранні (через 10-30 хв після їжі) звичайно несильні болі в епігастрії, під мечовидним відростком з можливою ірадіацією за грудиною, в ліву половину грудної клітки або в ліве підребер'я, а також печія, відрижка, нудота, іноді блювання. Для виразок пілоричного відділу властиві сильні нападаподібні без чіткого ритму або нерізкі, нерідко постійні болі в правій половині епігастральної ділянки, які не залежать від їжі. Характерні нудота, блювання після їжі, схуднення. Виразки

антрального відділу і дванадцятипалої кишки характерні різної інтенсивності «голодними», пізніми (через 1-3 години після їжі), нічними болями в правій половині епігастрію, біля пупка з ірадіацією в спину (виразки задньої стінки), праву половину грудної клітки і в праве підребір'я, блювання на висоті болю, закрепи, виражена сезонність загострень.

Для діагностики ПВ суттєвим є виявлення резистентності (але не напруження) правого або лівого прямого м'яза живота, точкової болісності при пальпації живота в зонах проекції шлунка і дванадцятипалої кишки (в дуоденальній точці, розташованій на середині лінії, що з'єднує пупок і точку перетину правої серединно-ключичної лінії з реберною дугою).

**Діагностика.** У крові помірний еритроцитоз, анемія; позитивна реакція на приховану кров у калі.

При декомпенсованому стенозі пілородуоденального відділу у крові визначаються гіпохлоргідрія, гіпокаліємія, азотемія й алкалоз.

Діагностичне значення дослідження шлункової секреції невелике. Майже у половини хворих з дуоденальною виразкою відзначаються нормальні показники секреції соляної кислоти. У хворих на виразку шлунка бувають різні варіанти секреції соляної кислоти. Виявлення гістаміностійкої ахлоргідрії у цих хворих вимагає проведення обстеження для диференціації з виразковими формами раку шлунка.

Частота інфікування НР хворих з виразкою шлунка становить 50-70%, а при дуоденальній виразці - 80-100%.

Точною діагностикою ПВ є інструментальна - ендоскопічна (95%) і значно рідше рентгенологічна (60-75%). При відсутності протипоказань ендоскопічному методу дослідження потрібно віддавати перевагу перед рентгенологічним.

При рентгенівському дослідженні виявляють: симптоми «ніші» і «депо» контрастної речовини, запальний вал, конвергенцію складок,

прояви гіперсекреції, спазм ворота́ря та інші порушення тонусу і перистальтики; ознаки стенозу пілородуоденального відділу.

**Хронічний панкреатит (ХП)** – це хронічне запально-дистрофічне ураження підшлункової залози тривалістю більше 6 місяців, прогресування якого призводить до розвитку фіброзу органа і недостатності його функцій.

Хронічний панкреатит є поліетіологічним захворюванням. Основні етіологічні чинники, що призводять до виникнення даної патології – це зловживання алкоголем, вживання у великій кількості жирної, смаженої, м'ясної їжі, наявність перешкоди в кінцевому відділі загальної жовчної протоки, хронічні захворювання дванадцятипалої кишки, хірургічні втручання на органах черевної порожнини, гострі кишкові інфекції, паразитарні ураження, вплив деяких медикаментів, недостатність  $\alpha$ -антитрипсину.

У механізмі розвитку ХП на перший план виступає ураження протоків підшлункової залози за рахунок згущення секрету, утворення білкових пробок та закупорення ними протоків, відкладання солей кальцію. Розвиток панкреатичної гіпертензії при перешкоді паса́жу панкреатичного соку чи при патологічному рефлюксі вмісту дванадцятипалої кишки в жовчні та панкреатичні протоки призводить до передчасної внутрішньопротокової активації панкреатичних ферментів. Внаслідок окисного стресу пошкоджуються ацинозні клітини залози, підвищується активність лізосомальних ферментів, знижується активність каталаз. Спостерігається аутоліз підшлункової залози.

### **Клінічна картина хронічного панкреатиту характерна:**

– больовим синдромом пов'язаним з прийомом їжі, що виникає та посилюється після їжі. Це обумовлено стимулюючим впливом їжі на панкреатичну секрецію, посиленням кровонаповнення залози і розвитком набряку. У залежності від локалізації патологічного процесу в підшлунковій залозі біль може бути у правому підреб'ї, де знаходиться головка підшлункової залози, в лівій половині надчеревної ділянки та в ділянці лівого підреб'я, де знаходиться хвіст

підшлункової залози. При об'єктивному обстеженні – локальна болючість при пальпації живота в «панкреатичних точках»: проекції головки, тіла чи хвоста підшлункової залози, болючістю в гіпогастрії справа;

– диспепсичним синдромом, який проявляється зниженням чи відсутністю апетиту, слинотечею, нудотою, блюванням (яке не приносить полегшення), метеоризмом, порушенням стільця (переважають проноси чи чергування проносів та закрепів);

– синдромом порушеного всмоктування (мальабсорбції), пов'язаним із порушенням екзокринної функції підшлункової залози, що призводить до зміни процесів внутрішньопорожнинного гідролізу й всмоктування в тонкій кишці. Клінічно проявляється частою дефекацією (3-10 разів на добу) з поліфекалією, втратою ваги тіла. Випорожнення із неприємним запахом, із видимими краплями жиру після змивання унітазу. При вираженій екзокринній недостатності підшлункової залози у хворих спостерігається біль в кістках, гіпокальціємія, ознаки остеопорозу (зниження мінеральної щільності кісток при денситометричному дослідженні) внаслідок надлишкового виведення кальцію та дефіциту жиророзчинного вітаміну Д. Можливе порушення адаптації зору до темряви (дефіцит вітаміну А). При порушенні відщеплення вітаміну В<sub>12</sub> від гастромукопротеїну панкреатичними протеазами у хворих виявляють клінічні ознаки В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії. Дефіцит вітамінів в організмі обумовлює у хворих сухість і злущування шкіри, наявність глоситу та стоматиту. Про порушення екзокринної функції підшлункової залози свідчить рівень в сироватці крові біологічно активних речовин, в першу чергу, панкреатичних протеаз – трипсину, хімотрипсину, еластази, а також амілази та ліпази. Для визначення ферментативної активності підшлункової залози у дуоденальному вмісті використовують двохканальний зонд. Дослідження проводять після відсмоктування шлункового вмісту, проводять забір як базальної секреції підшлункової залози, так і після введення прямих (секретин-панкреозимін) чи непрямих стимуляторів (харчова проба) екзокринної функції підшлункової залози. При копрологічному дослідженні виявляють стеаторею, креаторею, амілорею.

– синдромом функціональної недостатності інсулярного апарату з характерною недостатністю як інсуліну, так і глюкагону. Це пояснює особливість перебігу панкреатичного діабету: схильність до гіпоглікемій, потребу в низьких дозах інсуліну, рідко супроводжується

появою кетоацидозу та судинними порушеннями. Для дослідження внутрішньосекреторної функції підшлункової залози проводять радіоімунологічне визначення панкреатичних гормонів. Визначають як вихідний рівень глюкози в крові та сечі, так і після навантаження глюкозою (глюкозотолерантний тест).

При рентгенівському дослідженні при проведенні релаксаційної дуоденографії можна виявити наступні ознаки хронічного панкреатиту: атонію дванадцятипалої кишки, збільшення розмірів цибулини дванадцятипалої кишки, наявність втиснення на внутрішньому її контурі 12-типалої кишки та на великій кривизні антрального відділу шлунка, розгорнутість петлі дванадцятипалої кишки.

За допомогою ендоскопічної ретроградної холецистохолангіопанкреатографії можна встановити дилатацію чи звуження головної панкреатичної протоки, сповільнення евакуації контрасту із протоків залози.

Комп'ютерна томографія дозволяє виявити кальцифікати, оцінити розміри залози, структуру, наявність кіст, пухлин.

За допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) підшлункової залози отримують уявлення про форму, розміри, особливості ехоструктури підшлункової залози, стан панкреатичної протоки, наявність кальцифікатів, кіст чи пухлин. До переваг УЗД відносять можливість провести дослідження в динаміці, оцінити ефективність лікування.

**Диспепсія** - збірний термін, що включає групу функціональних розладів травлення, при яких порушуються процеси ферментативної обробки білкової або вуглеводної їжі. У першому випадку створюються умови для посилення процесів гниття під впливом гнилісної флори, переважно у товстому кишечнику, у другому - значно збільшуються бродильні процеси під дією флори, що посилено розмножується, як у товстому, так і в тонкому кишечнику. При тривалій або частій диспепсії розвивається ентерит або ентероколіт.

**Диспепсія гнилісна** проявляється вздуттям, тяжкістю та тупим болем у животі, проносами з гнилісним запахом випорожнень, слабкістю, швидкою втомлюваністю та зниженням апетиту внаслідок загальної інтоксикації продуктами гниття, що утворюються та всмоктуються у кишечнику (індол, скатол, диметилмеркаптан, сірководень та ін.). При дослідженні калу виявляється креаторея.

**Диспепсія бродильна** характеризується метеоризмом, бурчанням у животі, виділенням великої кількості газів, частим, слабозабарвленим

пінистим стільцем з кислим запахом. В калі визначається велика кількість крахмальних зерен, кристалів органічних кислот, клітковини, йодофільних мікроорганізмів.

**Неінфекційний хронічний гастроентероколіт (НХГЕК)** - це хронічне поліетіологічне запальне захворювання шлунку та кишечника з переважним ураженням тонкого чи товстого відділів, характеризується порушенням їх функцій (травної, всмоктувальної, секреторної, моторної), структурними змінами слизової оболонки з розвитком атрофії.

Причин, що сприяють розвитку ХГЕК багато. Це мікробні ураження (шигели дизентерії, сальмонельоз, стафілококова інфекція), найпростіші, інвазія гельмінтами, вплив різних токсичних речовин (ртуть, цинк, фосфор, свинець), зловживання алкоголем, токсичний дисбактеріоз, медикаментозне ураження, ендогенна інтоксикація (уремія) й інші.

Внаслідок дії різних етіологічних факторів у слизовій оболонці кишечника виникає запальний процес. Це призводить до зниження активності мембранних ферментів, порушення порожнинного та пристінкового травлення. Порушення процесів травлення в кишечнику викликає дисбактеріоз. Змішана за складом флора товстої кишки піднімається вгору у тонку кишку. Починають переважати процеси гниття та бродіння, виникає сенсibiliзація організму до аутомікрофлори.

### ***Клінічні та лабораторно-інструментальні критерії ХЕК***

#### ***А. Переважне ураження тонкої кишки (ентерит) характерне:***

– синдромом малдигестії (місцеві прояви). Хворий скаржиться на здуття живота, біль, спастичні явища в кишечнику, розріджений, частий стілець. При пальпації живота визначається метеоризм і болючість в навколо пупковій ділянці, “шум плескоту” в ділянці сліпої кишки;

– синдромом недостатнього всмоктування (синдром мальабсорбції, загальний ентеральний синдром). Проявляється слабкістю, пониженням маси тіла, поганим апетитом, болем голови, головокружінням, пітливістю після прийому їжі, серцебиттям, випадінням волосся, болем в кістках, суглобах, порушенням ходи (порушення всмоктування кальцію), відчуттям пекучості та повзання мурашок в ногах (дефіцит вітаміну В<sub>1</sub>). При огляді - схуднення, зниження тургору та еластичності

шкіри, її сухість, ламкість нігтів, при значному дефіциті білків гіпопротеїнемічні набряки, ангулярний стоматит, хейліт, дерматит крил носа, носогубних складок (дефіцит вітаміну В<sub>2</sub>), пігментація відкритих ділянок тіла, глосит (дефіцит вітаміну РР), сухість, лущення шкіри, куряча сліпота (дефіцит вітаміну А); при тяжкому перебігу – ендокринні порушення (наднирникову недостатність: пігментація, гіпотонія; гіпофункція статевих залоз), залізодефіцитна чи В<sub>12</sub>-фолієводефіцитна анемія.

У крові – протеїнемія, гіпокальціємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія, зниження вмісту заліза.

У копрограмі – поліфекалія, колір – світло-жовтий чи зелено-жовтий, шматки неперетравленої їжі, слиз, стеаторея, креаторея, амілорея, пухирці газу, реакція кисла при бродильній диспепсії. При бактеріологічному дослідженні виявляють дисбактеріоз.

При рентгенологічному дослідженні спостерігається нечітке зображення складок, нерівномірність проміжків між складками, прискорена евакуація барієвої суміші по сегментах тонкої кишки.

При фібродуоденоскопії з прицільною біопсією виявляють хронічний запальний процес без атрофії чи з різним ступенем атрофії, значне зниження вмісту ферментів в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки.

## **Б. Переважне ураження товстої кишки (коліт) характерне:**

– синдромом порушення стільця – закрепами, проносами, чергуванням проносів з закрепами, синдромом недостатнього випорожнення кишечника – виділенням невеликої кількості кашоподібного чи оформленого калу, інколи з домішками слизу. При дослідженні калу при коліті встановлюють, що колір не змінений, консистенція щільна у вигляді овечого калу, мікроскопічно – слиз в помірній кількості, неперетравлена їжа відсутня;

– больовим синдромом – біль локалізується в нижніх та бокових відділах живота, посилюється після їжі і зменшується після дефекації і відходження газів. При пальпації товстої кишки – болючість різних її відрізків;



– бродильною диспепсією – кал жовтого чи світло-коричневого кольору, реакція різко кисла, консистенція кашоподібна, піниста, слизу небагато. Мікроскопічно - велика кількість неперетравленої клітковини, крохмалю, невелика кількість змінених м'язових волокон, нерозщепленого жиру, мила. При диспепсії, зумовленої гниттям, калові маси темно-коричневого кольору, реакція лужна, консистенція рідка, слизу небагато. Мікроскопічно – помірна кількість неперетравленої клітковини, небагато крохмалю, змінених м'язових волокон ;

– астеноневротичним синдромом – слабкістю, швидкою втомлюваністю, болем голови, погіршенням працездатності, поганим сном.

Діагностика: у загальному аналізі крові під час загострення можливий лейкоцитоз, прискорення ШОЕ. Рентгенологічне дослідження (ірригографія) встановлює нерівномірність заповнення барієм товстої кишки, зменшення кількості складок. При ректороманоскопії та колоноскопії визначається картина запалення та різного ступеня атрофії слизової оболонки уражених відділів товстої кишки.

## Ускладнення захворювань органів ШКТ

Ускладнення найчастіше бувають у хворих на пептичну виразку – кровотечі з виразок 12-палої кишки, пенетрації й перфорації з виразок тіла шлунка, стеноз воротаря при локалізації виразок біля виходу з шлунка і малігнізації й В12-дефіцитна анемія у хворих з атрофічними гастритами.

**а. Кровотеча** відзначається у 15-20% хворих з тривалістю ПВ від 15 до 25 років, частіше при виразках дванадцятипалої кишки, ніж при виразках шлунка. Масивна кровотеча проявляється раптовою слабкістю, рясним потом, блідістю шкіри, похолоданням кінцівок, м'яким прискореним пульсом, зниженням артеріального тиску. При швидкому наповненні шлунка кров'ю, що вилася, виникає блювання чистою кров'ю. При незначній кровотечі блювання з'являється не відразу, а блювотні маси набувають колір «кавової гущі». Дьогтеподібний кал є

пізнім симптомом крововтрати, оскільки проявляється через 1-3 дні. Іноді при кровотечі зникають больові відчуття. Прихована крововтрата проявляється ознаками залізодефіцитної анемії і позитивною реакцією калу на кров.

**б. Пенетрація** характерна проникненням виразки до серозної оболонки та за її межі в сусідні з шлунком або дванадцятипалою кишкою органи (печінка, підшлункова залоза, кишечник та ін.). Для неї характерними є тривалий анамнез ПВ, постійні болі з ірадіацією в спину, підребір'я; неефективність лікування. Пенетруючі виразки нерідко кровоточать.

**в. Перфорація** у 25% хворих може бути клінічним дебютом ПВ. Виникає частіше при локалізації виразки на передній стінці антрального, препілоричного відділів, дванадцятипалій кишці. Перфорації нерідко передують посилення болю, нерізке напруження м'язів черевної стінки.

Головні ознаки: раптова поява надзвичайно гострого «кинджального болю» у верхній половині живота з швидким розповсюдженням по всьому животі, блювання, уповільнення пульсу, підвищення температури, «дошкоподібний» живіт, зникнення печінкової тупості. Після гострого початку можливе короткочасне поліпшення стану хворого з подальшим розвитком картини розлитого перитоніту.

**г. Стеноз пілородуоденального відділу** характеризується схудненням, сухістю шкіри і слизових, відчуттям тяжкості в епігастрії, відрижкою із запахом сірководню, нудотою, блюванням у другій половині дня і ввечері (у блювотних масах залишки їжі, яку хворий з'їв напередодні), «шумом плескоту», видимою судомною перистальтикою. При субкомпенсованому стенозі названі ознаки виражені незначно.

**д. Малігнізації виразки шлунка (у 2-10% випадків)** властиві слабкість, зниження апетиту, схуднення, зміна характеру болю, який стає постійним і не зменшується від прийому їжі або антацидів, прояви анемічного синдрому. Це основні клінічні признаки, що дозволяють припустити ракове переродження виразки.

**е. Вітамін В<sub>12</sub>-дефіцитна анемія** виступає як ускладнення хронічного атрофічного гастриту, рака шлунка (порушений синтез внутрішнього фактору Касла), при порушенні всмоктування у тонкій кишці вітаміну В<sub>12</sub> у хворих літнього віку. Характерна класична тріада – ураження системи кровотворення, травної і нервової систем. Крім загального анемічного синдрому, для В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії характерні затерпання і біль у кінцівках, відчуття «повзання мурашок». Іноді виникають психічні розлади – депресія, порушення пам'яті. Є ознаки атрофічних змін у травній системі: погіршення апетиту, розлади стільця, біль у язиці. Шкіра бліда, дещо жовтянича, сосочки язика згладжені – «лакований» язик. Печінка і селезінка збільшені.

Ознаки В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії при дослідженні периферичної крові (високий колірний показник, макроанізоцитоз з наявністю мегалоцитів і мегалобластів, пойкилоцитоз, гіперсегментація ядер нейтрофілів) і пунктів кісткового мозку (різка гіперплазія червоного ростка з переважанням мегалобластів) дифузною формою ХГ типу В (у випадках різкої атрофії слизової тіла шлунка).

### **Розлади травлення, які можуть самостійно лікуватися за допомогою ОТС-препаратів при консультативній допомозі провізора**

1. Печія, що супроводжується болем в епігастрії, спровокована прийомом гострої їжі.
2. „Голодна” і „нічна” печія.
3. Печія з болем в правому підребер'ї, спровокована смаженою або жирною їжею, без підвищення температури чи жовтушності.
4. Хронічний закріп, очевидно, гіподинамічний, без підвищеної температури, болю, здуття живота, схуднення, блювання.
5. Пронос, пов'язаний з вживанням антибіотиків, сульфаніламідів, антацидів, антикоагулянтів, серцевих глікозидів, препаратів калію.
6. Пронос, спричинений стресом.
7. Пронос, спричинений зміною раціону харчування, вживанням великої кількості води, їжі, незрілих фруктів.

# Підходи до медикаментозного лікування захворювань ШКТ та підшлункової залози

## – Хронічні гастрити

### *А) Хронічний атрофічний гастрит*

- препарати, що стимулюють секреторну функцію шлунка (лимонтар, пентагастрин, глюконат кальцію);
- замісна терапія (шлунковий сік, пепсидил, пепсин, ацидин-пепсин, абомін, панзинорм, соляна кислота);
- при наявності болю і диспепсичних розладів - церукал, еглоніл, но-шпа, галідор;
- протизапальна терапія (листя подорожника, плантаглюцид, вентер);
- ферменти (солізим, ораза, фестал, мезим-форте).

### *Б) Хронічний хелікобактерний гастрит*

- ліквідація гелікобактерної інфекції (де-нол, амоксицилін, кларитроміцин, метронідазол);
- протизапальна терапія (вентер, сукральфат);
- антисекреторні засоби (ранітидин, омепразол);
- антациди (альмагель, маалокс, фосфалюгель, гавіскон);
- репаранти (солкосерил, рибоксин, ретаболіл, пентоксил, гастрофарм);
- засоби, що нормалізують моторну діяльність шлунка (церукал, еглоніл, мотиліум).

### *В) Хронічний дуоденіт лікують як пепептичну виразку.*

## – Пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки

- Антихелікобактерна терапія (потрійна або квадротерапія)

Терапія першої лінії - омепразол + кларитроміцин + амоксицилін; омепразол+ кларитроміцин+ метронідазол; ранітидин + вісмуту цитрат + кларитроміцин + амоксицилін; ранітидин + вісмуту цитрат + кларитроміцин + метронідазол.

Терапія другої лінії при неефективності першого курсу лікування – омепразол + субцитрат/субсаліцилат вісмуту+метронідазол+ тетрациклін;

- М-холінолітики: неселективні (атропін, метацин, платифілін); селективні (гастроцепін);
- блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин, нізатидин, роксатидин);
- антациди (маалокс, фасфалюгель, гавіскон);
- гастроцитопротектори (енпростил, сайтотек, сукральфат);
- засоби, що нормалізують моторну діяльність шлунка (церукал, еглоніл, мотиліум);
- репаранти (гастрофарм, солкосерил, пентоксил);
- засоби центральної дії (седативні, транквілізатори).

### – Хронічний панкреатит

- зняття больового синдрому:

1. М-холінолітики (платифілін, гастроцепін, бускопан);
2. міотропні спазмолітики (папаверін, но-шпа);
3. ненаркотичні анальгетики (метамізол, трамал);
4. H<sub>2</sub>-блокатори (фамотидин, нізатидин);
5. інгібітори протонної помпи (омепразол, пантопразол);
6. соматостатин (сталамін).

- замісна ферментна терапія (панкреатин, лікреаз).
- ліквідація дуоденостазу, дискінетичних порушень панкреатичних протоків (домперидон, препульсид).
- антимікробна терапія (фуразолідон, нітроксолін, інтетрикс, ніфуроксазид).

### – Диспепсія

При шлунковій та панкреатогенній диспепсії - замісна терапія ферментними препаратами (ацидин-пепсин, абомін, панкреатин, панзинорм, фестал, дигестал, панкурмен та ін.). Лікування основного захворювання (хронічний гастрит, хронічний панкреатит).

Відповідна дієта. При аліментарних диспепсіях - голод упродовж 1-1,5 діб. При гнилісній диспепсії у добовому раціоні збільшують кількість вуглеводів, при бродильній - білків (одночасно зменшують кількість низькомолекулярних вуглеводів). При жировій диспепсії обмежують жири.

### – Хронічний гастроентерит

- корекція білкового обміну (альвезин, альбумін);
- корекція електролітного обміну (панангін, кальцію глюконат, натрію бікарбонат, калію хлорид);
- комплексна вітамінотерапія - вітаміни групи В, вітаміни А, D, Е,

К, С;

- антидіарейні препарати (лоперамід)

– **Хронічний коліт**

- антибактеріальна терапія (салазопіридазин, месалазін, фуразолідон);

- антидіарейні препарати (лоперамід), адсорбенти (ентеросгель) при хронічному коліті з переважанням проносів;

- прокінетики (метоклопрамід), проносні (лактолоза) при гіпо- й атонічному варіантах порушення моторної функції кишечника.

### **6.3. Клінічна фармакологія ЛП, які використовуються при гіпоацидних станах. ЛП замісної і стимулюючої терапії**

Розвиток гіпоацидних станів пов'язаний з недостатністю секреторної функції шлункових залоз у зв'язку з їх функціональними (нервово-психічні, аліментарні та ін.) станами або органічними ураженнями (гіпо- та анацидний хронічний гастрит, стан після резекції шлунку).

При гіпо- та анацидних хронічних гастритах ферментна недостатність шлунка виникає зазвичай пізніше від недостатності продукції соляної кислоти. У більшості випадків недостатність секреторної функції залоз шлунка є стійкою, особлomu при хронічному аутоімунному гастриті, тому потребує замісної терапії натуральним шлунковим соком або препаратами, які містять основні його компоненти (хлороводневу кислоту, пепсин).

**Кислота хлористоводнева** 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 розведена*. 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 розведена при введенні в шлунок до їди, стимулює секрецію шлункового соку, перетворює неактивний пепсиноген, який виділяється головними клітинами слизової оболонки, на активний пепсин; зменшує перистальтику шлунка. 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, гальмує перехід недостатньо перетравленої їжі в кишечник, зменшує процеси бродіння в шлунку, внаслідок чого зникає відрижка 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. Кислота хлороводнева розведена також сприяє абсорбції заліза із шлунка і тонкої кишки.

**Показання** (часто в поєднанні з пепсином): ахілія, гіпоацидні стани, диспепсія, гіпохромна анемія. ротивпоказання: 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 розведеною.

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 компонентами 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, В<sub>12</sub>-дефіцитна анемія, похилий вік, стан після оперативних втручань на шлунку.

Призначають ензинорм по 1/2 столової ложки або 1-2 драже перед кожним прийманням їжі.

**Панзинорм** містить у своєму складі пепсин, гідрохлориди амінокислот, компоненти жовчі та ферменти підшлункової залози. Природне співвідношення основних складників препарату сприяє збалансованому засвоєнню всіх видів їжі. Спеціальна технологія виготовлення таблеток в оболонці дає змогу кожному окремому інгредієнту надходити саме в ту частину шлунково-кишкового тракту, де він дасть максимальний ефект та допоможе перетравлюванню жирів, вуглеводнів та білків. Оболонка таблетки розчиняється в шлунку, де вивільнюються пепсин та гідрохлориди амінокислот. Внутрішня частина таблетки остаточно розчиняється лише в тонкому кишечнику, де вивільнюються ферменти підшлункової залози (ліпаза, амілаза, трипсин, химотрипсин та жовчна (холієва) кислота). Ліпаза необхідна для перетравлювання жирів, амілаза – вуглеводів, а трипсин та



химотрипсин беруть участь у перетравлюванні білків. Жовчна (холієва) кислота емульгує жири і створює сприятливі умови для дії ліпази.

Панзинорм призначається під час прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи і не ламаючи їх. Зазвичай, одна або дві таблетки протягом основного прийому їжі (3 рази на день) є достатніми.

**Побічні ефекти** спостерігаються дуже рідко, інколи спостерігаються алергічні реакції у вигляді висипки на шкірі, блювання, біль у животі, закреп, діарея.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Ферменти підшлункової залози можуть зменшити всмоктування фолієвої кислоти.

#### **6.4. Клінічна фармакологія антацидних та анти секреторних лікарських засобів**

**Антацидні засоби** – це лікарські засоби, що знижують кислотність шлункового вмісту шляхом нейтралізації соляної кислоти.

Для сучасних антацидних препаратів характерні не тільки їх висока кислотонейтралізуюча активність, але також здатність адсорбувати жовчні кислоти, лізолецитин і пепсин, високі буферні властивості, швидкий початок і значна тривалість дії, хороші органолептичні властивості при мінімальній можливості будь-яких побічних ефектів. Окрім того, практично всі вони володіють цитопротективним ефектом, а також стимулюють процеси клітинної регенерації.

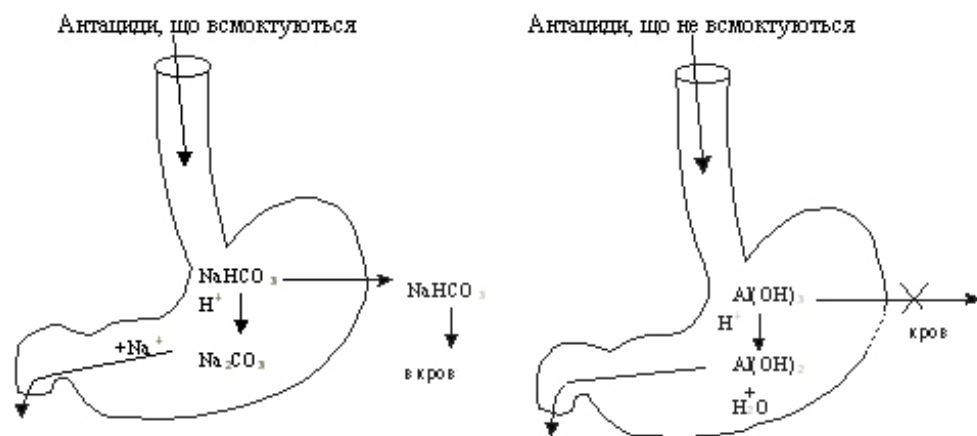
**Класифікація.** Традиційно в групі антацидних препаратів виділяють антациди, що всмоктуються (гідрокарбонат натрію, карбонат кальцію, оксид магнію), і антациди, що не всмоктуються з ШКТ (гідроокис алюмінію, фосфат алюмінію, гідроокис магнію, трісилікат магнію).

Антациди, що всмоктуються, рідко застосовуються в клінічній практиці, що пояснюється великою кількістю небажаних реакцій. Вступаючи в пряму реакцію нейтралізації з соляною кислотою, ці препарати дають швидкий, але дуже нетривалий ефект, після чого показники внутрішлункового рН знов знижуються. Вуглекислота, що

утворюється при цьому, викликає відрижку і здуття живота, описаний випадок розриву шлунка після прийому великої кількості гідрокарбонату натрію.

Прийом антацидів, що всмоктуються (зокрема, карбонату кальцію) може призвести до виникнення феномена "рикошету", тобто вторинного - після початкового олузжувального ефекту - підвищенню секреції соляної кислоти. Цей феномен пов'язаний як із стимуляцією гастринпродукуючих клітин, так і з безпосередньою дією катіонів кальцію на парієтильні клітини слизової оболонки шлунка.

**Гідрокарбонат натрію і карбонат кальцію майже повністю всмоктуються в шлунково-кишковому тракті і змінюють кислотно-лужну рівновагу організму, призводячи до розвитку алкалозу. (мал.12)**



**Мал.12 Порівняння антацидів, що всмоктуються і не всмоктуються**

Гідрокарбонат натрію здатний негативно впливати на водно-сольовий обмін. Наприклад, у дозі 2 г він може затримувати рідину в такій же мірі, як і 1,5 г хлориду натрію. Тому у хворих, особливо літнього віку, можуть з'являтися набряки, підвищуватись артеріальний тиск, наростатимуть ознаки серцевої недостатності.

Численні недоліки антацидів, що всмоктуються призвели до практично повної втрати ними свого значення в лікуванні виразки. В даний час при використанні терміну "антациди" мають на увазі лише

антацидні препарати, що не всмоктуються: маалокс, фосфалюгель, альмагель, гастал та ін.

**Фармакодинаміка.** Антацидні препарати, що не всмоктуються, відрізняються один від одного за хімічним складом та активністю. Для нейтралізації соляної кислоти можуть бути використані карбонатний, бікарбонатний, цитратний і фосфатний аніони, однак найчастіше застосовуються гідроокиси. Більшість сучасних антацидів містять також катіони магнію і алюмінію. Антацидні препарати, що не всмоктуються, позбавлені багатьох недоліків антацидів, що всмоктуються. Їх дія не зводиться до простої реакції нейтралізації з соляною кислотою і тому не супроводжується виникненням феномену "рикошету", розвитком алкалозу і молочно-лужного синдрому. Вони реалізують свій ефект, в основному, адсорбуючи соляну кислоту. Розчинність гідроокису магнію дуже низька, тому вміст іонів  $\text{OH}^-$  не досягає високих концентрацій. Незважаючи на це, гідроокис магнію активно взаємодіє з іонами  $\text{H}^+$  і діє найшвидше за інші антациди.

**Гідроокис алюмінію (альмагель)** також погано розчиняється у воді, діє повільніше гідроокису магнію, але триваліше.

Тому, *комбінація гідроксиду магнію та гідроксиду алюмінію (маалокс)* є оптимальною з точки зору досягнення швидкого (протягом декількох хвилин) і досить тривалого (до 2-3 годин) олужнювального ефекту. Маалокс діє вдвічі швидше і довше, ніж альмагель.

Антациди, що не всмоктуються, проявляють й інші позитивні властивості. Вони зменшують протеолітичну активність шлункового соку (як за допомогою адсорбції пепсину, так і за рахунок підвищення рН середовища, тому пепсин стає неактивним), мають обволікаючі властивості, зв'язують лізолецитин і жовчні кислоти, які чинять несприятливий вплив на слизову оболонку шлунку.

В останні роки опубліковані дані про цитопротективну дію антацидів, що містять гідроокис алюмінію, зокрема, їх здатність запобігати в експериментальних та клінічних умовах виникненню

пошкодженень слизової оболонки шлунка при прийомі етанолу та нестероїдних протизапальних препаратів. Цитопротективний ефект алюмінійвмісних антацидів (зокрема, маалоксу) обумовлений підвищенням вмісту простагландинів у стінці шлунка, посиленням секреції бікарбонатів і збільшенням вироблення глікопротеїнів шлункового слизу. Цитопротективні властивості антацидів гельної структури можуть бути пов'язані з утворенням захисної плівки на поверхні шлунка. Виявлено також, що антациди здатні зв'язувати епітеліальний фактор росту і фіксувати його в ділянці виразкового дефекту, стимулюючи тим самим клітинну проліферацію, ангіогенез і регенерацію тканин.

### **Показами до застосування антацидів є:**

- лікування і профілактика загострень виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки;
- лікування пептичних виразок стравоходу, рефлюкс-езофагітів, гастритів з підвищеною шлунковою секрецією, симптоматичних виразок (шлунка, дванадцятипалої кишки та інших відділів шлунково-кишкового тракту);
- профілактика шлунково-кишкових кровотеч при тривалому лікуванні, НПЗП, глюкокортикоїдами;
- усунення синдромів гіпертонусу воротаря при різкому підвищенні шлункової секреції;
- профілактика стресових виразок при інтенсивної терапії.

**Побічні дії** (див розділ 6.11.)

**Взаємодія з іншими ліками** (див розділ 6.10.)

**Форми випуску та спосіб застосування.** Антацидні препарати застосовуються у вигляді суспензії, гелю та таблеток. Більшість лікарів та пацієнтів віддають перевагу рідким формам антацидів, які приємніші на смак і зручніші для застосування. Істотних відмінностей між цими формами немає і, більш того, таблетовані форми мають перевагу за тривалістю дії, оскільки евакуюються зі шлунка повільніше, ніж рідкі антациди.

Антациди призначаються зазвичай 4 рази на день, по 10-15 мл суспензії або гелю, або по 1-2 таблетки. Таблетки слід розжовувати або розсмоктувати, не ковтати цілими. У деяких інструкціях із застосування антацидів даються рекомендації приймати їх до їди. Однак при цьому вони дуже швидко евакуюються зі шлунка, до того ж їх ефект нівелюється буферними властивостями самої їжі. Більшість гастроентерологів вважає за доцільне приймати антациди через 1 годину після їжі і на ніч. В особливих випадках, наприклад, при значних інтервалах між прийомами їжі, можна рекомендувати і додатковий прийом антацидів через 3-4 години після їди.

Випускаються багато комбінованих антацидних препаратів: алугастрин, гастралюгель, гастал, гелусіл, гелусіл-лак, компенсан, ренні, тісацид та ін.

**Неселективні М-холінолітики.** При захворюваннях органів травлення застосовують препарати беладони (настоянку беладони, екстракт беладони сухий), комбіновані препарати беладони (наприклад, бекарбон, беластезін, белалгін), препарати природних і синтетичних речовин з М-холіноблокуючими властивостями (атропін, платифілін, гіосциамін, гіосциаміну бутилбромід, скополамін, пірензепін).

**Механізм дії та основні фармакодинамічні ефекти.** Препарати цієї групи блокують М-холінорецептори, внаслідок знижують секреторну функцію травних і бронхіальних залоз, тонус і перистальтичні рухи гладких м'язів стравоходу, шлунка і кишечника, сечового міхура, чинять бронхорозширювальну дію, збільшують ЧСС, покращують передсердно-шлуночкову провідність, викликають розширення зіниць і параліч акомодатії.

Основним ефектом, що дозволяє використовувати їх в гастроентерологічній практиці, є зниження ними базальної та нічної секреції шлункового соку, а також стимульованої секреції (але в меншій мірі). Зменшуючи кількість і загальну кислотність шлункового соку (особливо при переважанні холінергічної регуляції секреції), вони

пригнічують вироблення муцину, знижують можливість травматизації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

При передозуванні препаратів розвиваються психічне збудження, галюцинації, судоми, параліч дихального центру, розширення зіниць (мідріаз), параліч акомодатії очей, підвищення внутрішньоочного тиску. У токсичних дозах вони блокують також Н-холінорецептори у вегетативних гангліях і скелетній мускулатурі.

**Атропін** має виражену М-холіноблокуючу дію, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. При введенні у вену максимальний ефект розвивається через 2-4 хв, при прийомі всередину - через 30 хв. З білками плазми зв'язується приблизно 18% дози. Препарат метаболізується в печінці, частково виводиться нирками у незміненому вигляді.

**Скополамін** - четвертинна азотиста сполука, практично не проникає через гематоенцефалічний бар'єр; менше, ніж атропін збільшує частоту серцевих скорочень.

**Платифілін** за дією близький до атропіну, але менш ефективний.

**Показання.** М-холіноблокатори показані при хронічних гастритах з підвищеною секреторною функцією, гострих і хронічних виразках шлунка і дванадцятипалої кишки, особливо з супутнім пілороспазмом.

**Побічні ефекти** (див. розділ 6.11.)

**Протипоказання:** глаукома, гіпертрофія передміхурової залози.

**Селективні М<sub>1</sub>-холінолітики** При захворюваннях органів травлення застосовують препарати синтетичних речовин з селективною М<sub>1</sub>-холіноблокуючою властивістю (пірензепін).

**Пірензепін** - представник підгрупи специфічних блокаторів М<sub>1</sub>-холінорецепторів. Він вибірково пригнічує секрецію соляної кислоти й пепсиногену і лише незначно блокує М-холінорецептори слинних

залоз, серця, гладких м'язів ока та інших органів. Препарат має більшу спорідненість до  $M_1$ -холінорецепторів в нервових сплетеннях шлунка, ніж до парієтальних клітин і гладких м'язів, тому чинить переважно антисекреторну, а не спазмолітичну дію. Пірензепін на 50% знижує базальну секрецію шлунка при прийманні всередину і на 80-90% при внутрішньовенному введенні. При прийманні всередину всмоктується 20-50% дози, максимальну концентрацію реєструють через 2 год. Препарат добре зв'язується з білками крові, незначно метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів, виводиться в основному нирками.  $T_{1/2}$  дорівнює 11 год

**Показання.** Пірензепін стимулює загоєння виразок шлунка, його застосовують по 50-150 мг на добу протягом 3-4 тижнів. Препарат застосовують також при хронічних гастритах з підвищеною секреторною функцією, особливо з супутнім пілороспазмом.

**Побічні ефекти** (див. розділ 6.11.)

**Протипоказання:** паралітична непрохідність кишечника, вагітність, період годування груддю, дитячий вік.

**Блокатори  $H_2$ -рецепторів гістаміну** почали застосовуватися в клінічній практиці з середини 70-х років, в даний час належать до найпоширеніших антисекреторних препаратів. Відомо кілька поколінь цих ліків. Після циметидину були послідовно синтезовані ранітидин, фамотидин, а дещо пізніше - нізатидин і роксатидин.

**Фармакодинаміка.** Основним ефектом  $H_2$ -блокаторів є антисекреторний: за рахунок конкурентного блокування  $H_2$ -гістамінових рецепторів у слизовій оболонці шлунка вони пригнічують вироблення соляної кислоти. Цим і обумовлюється їх висока антисекреторна активність. Препарати нових поколінь перевершують циметидин за ступенем пригнічення нічної і загальної добової секреції соляної кислоти, а також за тривалістю антисекреторного ефекту. Крім того, вони пригнічують базальне та стимульоване вироблення пепсину,

збільшують продукцію шлункового слизу і бікарбонатів, посилюють синтез простагландинів у стінці шлунка, поліпшують мікроциркуляцію в слизовій, стимулюють репаративні процеси.

**Фармакокінетика.** При прийманні всередину  $H_2$ -блокатори добре всмоктуються в проксимальних відділах тонкої кишки, досягаючи пікових концентрацій у крові через 30-60 хвилин. Біодоступність циметидину становить 60-80%, ранітидину - 50-60%, фамотидину - 30-50%, нізатидину - 70%, роксатидину - 90-100%. Екскреція препаратів здійснюється через нирки, причому 50-90% прийнятої дози - у незміненому вигляді. Період напіввиведення циметидину, ранітидину і нізатидину становить 2 години, фамотидину - 3,5 години, роксатидину - 6 годин.

**Показання** - хронічний гастрит з підвищеною та збереженою секреторною функцією, дуоденіт, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, симптоматичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, стероїдні виразки, рефлюкс-езофагіт.

**Побічні реакції** (див. розділ 6.11.)

**Взаємодії** (див. розділ 6.10.)

## **Дозування та форми випуску препаратів**

*Циметидин* при загостренні виразки призначається зазвичай по 200 мг 3 рази на день перед їдою і 400 мг на ніч (1000 мг на день). При нирковій недостатності дозу зменшують до 400-800 мг на день. Підтримувальна доза становить 400 мг на ніч. При виразкових кровотечах - внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 200 мг 8-10 разів на добу. Випускається в таблетках по 200 і 400 мг, ампулах по 200 мг / 2 мл.

*Ранітидин* застосовується в лікувальній дозі 150 мг 2 рази на день (вранці і ввечері) або 300 мг на ніч. Підтримувальна доза - 150 мг на ніч. При ХНН лікувальну дозу знижують до 150 мг, підтримувальну -



до 75 мг на добу. При кровотечах - внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 50 мг кожні 6-8 годин. Випускається в таблетках по 150 і 300 мг, ампулах по 50 мг / 2 мл.

*Фамотидин* призначається по 20 мг 2 рази на день або по 40 мг перед сном. Підтримувальна доза - 20 мг на ніч. При ХНН лікувальну дозу зменшують до 20 мг на день або збільшують інтервали між прийманнями (до 36-48 годин). Внутрішньовенно - по 20 мг кожні 12 годин (у 5-10 мл ізотонічного розчину хлориду натрію). Випускається в таблетках по 20 і 40 мг, ампулах по 20 мг.

*Нізатидин* призначають по 150 мг 2 рази на день або по 300 мг на ніч. Підтримувальна доза - 150 мг на добу. При ХНН - по 150 мг на добу або через день. При кровотечах - внутрішньовенно крапельно тривало зі швидкістю 10 мг/год або по 100 мг протягом 15 хв. 3 рази на день. Випускається в капсулах по 150 і 300 мг, флаконах по 100 мг / 4 мл.

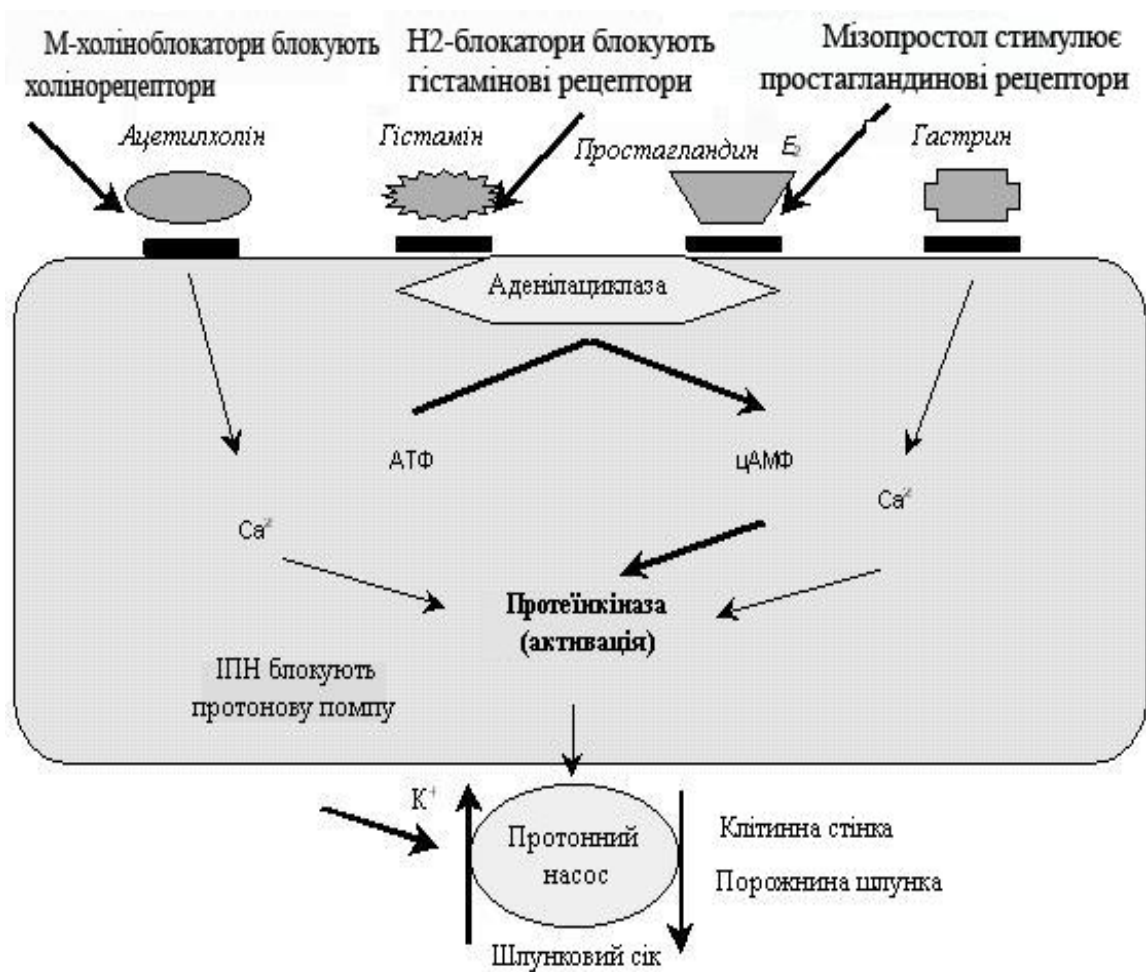
*Роксатидин* призначають по 75 мг 2 рази на день або 150 мг на ніч, при підтримувальній терапії - по 75 мг на добу. При ХНН - 75 мг 1 раз на день або через день.

Випускається в таблетках по 150 мг.

**Інгібітори  $H^+,K^+$ -АТФази** або інгібітори протонного (кислотного) насоса (ПН) займають центральне місце серед антисекреторних лікарських засобів. Це пов'язано з тим, що за антисекреторною активністю і клінічною ефективністю вони значно перевершують інші препарати. ПН створюють сприятливе середовище для антихелікобактерної дії антибактеріальних засобів, у зв'язку з чим вони включаються в якості невід'ємного компонента в більшість схем ерадикації *H. pylori*. З препаратів цієї групи в клініці в даний час використовуються *омепразол*, а також *пантопразол* і *лансопразол*.

**Фармакодинаміка.** Інгібування протонного насоса досягається за рахунок пригнічення  $H^+,K^+$ -АТФази парієтальних клітин.

Антисекреторний ефект у даному випадку реалізується не за допомогою блокування будь-яких рецепторів (H<sub>2</sub>-гістамінових, М-холінергічних), що беруть участь в регуляції шлункової секреції, а шляхом прямого впливу на синтез соляної кислоти. Функціонування кислотного насоса є заключним етапом біохімічних перетворень всередині парієтальної клітини, результатом яких вироблення соляної кислоти (мал.13). Впливаючи на цей етап, ПН викликають максимальне гальмування кислотоутворення.



**Мал.13 Парієтальна клітина, регуляція її діяльністю і вплив ЛП на її функцію**

За хімічною природою вони є слабкими основами, і накопичуючись в секреторних каналцях парієтальних клітин, під впливом соляної

кислоти перетворюються у речовини, які утворюють ковалентні дисульфідні зв'язки з цистеїном  $H^+, K^+$ -АТФази, інгібуючи даний фермент. Для відновлення секреції парієтальна клітина змушена синтезувати новий білок фермента, на що потрібно близько 18 годин.

Висока терапевтична ефективність ПН обумовлена їх вираженою антисекреторною активністю, в 2-10 разів вищою, ніж у  $H_2$ -блокаторів. При прийманні середньої терапевтичної дози 1 раз на день (незалежно від часу доби) шлункове кислотовиділення протягом доби пригнічується на 80-98%, водночас як при прийомі  $H_2$ -блокаторів - на 55-70%.

По суті, ПН на сьогодні є єдиними препаратами, що здатні підтримати показники інтрагастрального рН на рівні вище 3 більше 18 годин, і є ідеальними противиразковими засобами.

**Фармакокінетика.** При прийомі всередину ПН, потрапляючи в кисле середовище шлункового соку, можуть передчасно перетворитися на речовини, які погано всмоктуються у кишечнику. Тому вони застосовуються в капсулах, стійких до дії шлункового соку. Біодоступність омепразолу в такій лікарській формі складає близько 65%, пантопразолу - 77%, у лансопразолу вона варіабельна. Препарати досить швидко метаболізуються в печінці, екскретуються нирками (омепразол, пантопразол) і шлунково-кишковому тракті (лансопразол). Період напіввиведення омепразолу - 60 хвилин, пантопразолу - 80-90 хвилин, лансопразолу - 90-120 хвилин. При захворюваннях печінки і нирок ці величини суттєво не змінюються.

**Покази до застосування.** Основне показання ПН - гастродуоденальні виразки, резистентні до терапії  $H_2$ -блокаторами. ПН застосовуються також для протирецидивної терапії виразкової хвороби, для лікування виразкових уражень, викликаних прийомом НПЗП.

**Побічні ефекти** (див. розділ 6.11.)

**Взаємодії** (див. розділ 6.10). Омепразол і лансопразол помірно інгібують цитохром  $P_{450}$  в печінці і, внаслідок цього, сповільнюють

елімінацію деяких лікарських препаратів - діазепаму, варфарину, фенотоїну. Водночас, метаболізм кофеїну, теофіліну, пропранололу, хінїдину при цьому не порушується. Пантопразол практично не чинить впливу на цитохром P<sub>450</sub>.

### **Дозування та форми випуску препаратів.**

*Омепразол* призначається зазвичай всередину в дозі 20 мг 1 раз на день вранці натщесерце. При виразках, що важко рубцюються, а також при проведенні антихелікобактерної терапії - по 20 мг 2 рази на день. При підтримуючій терапії доза зменшується до 10 мг на день. При виразковій кровотечі, при "стресових" виразках - внутрішньовенно крапельно 42,6 мг омепразолу натрію (відповідає 40 мг омепразолу) в 100 мл 0,9% розчину хлориду натрію або 5% розчину глюкози. Випускається в капсулах по 10 і 20 мг, у флаконах по 42,6 мг омепразолу натрію.

*Пантопразол* призначають всередину по 40 мг 1 раз на день перед сніданком. При антихелікобактерній терапії - 80 мг на день. Внутрішньовенно крапельно 45,1 мг пантопразолу натрію (відповідає 40 мг пантопразолу) в ізотонічному розчині хлориду натрію – при кровотечах. Випускається в капсулах по 40 мг, флаконах по 45,1 мг пантопразолу натрію.

*Лансопразол* призначають всередину по 30 мг 1 раз на день (вранці або ввечері), при антихелікобактерній терапії - 60 мг на день. Випускається в капсулах по 30 мг.

## **6.5. Клінічна фармакологія лікарських препаратів, які підвищують захисні властивості слизової оболонки шлунка та сприяють її регенерації**

До гастропротекторів відносять лікарські засоби, що підвищують резистентність слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки до впливу агресивних чинників. Гастропротективна дія може бути здійснена шляхом активації природних механізмів захисту слизової оболонки або створенням додаткового захисного бар'єру в ділянці ерозії або виразки.

Фармакологічні механізми захисту слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки наступні:

- підвищення стійкості клітин до впливу агресивних факторів (власне цитопротекція);
- підвищення секреції слизу і підвищення його стійкості до кислотно-пептичної агресії;
- стимуляція секреції клітинами слизової оболонки бікарбонатів; підвищення стійкості капілярів до несприятливих впливів і нормалізація мікроциркуляції в слизовій оболонці;
- стимуляція регенерації клітин слизової оболонки;
- механічний захист дефектів слизової оболонки.

Виділяють 5 груп гастропротекторів: *плівкоутворювальні* - препарати колоїдного вісмуту (вісмуту трикалію дицитрат), сукральфат; *адсорбенти і обволікуючі* – сімалдрат; *цитопротективні* – мізопростол; *стимулятори регенерації* - метилурацил, пентоксил, етаден, нандролон, калію оротат, препарати, що містять АТФ, біогенні стимулятори (алое, сік каланхое, прополіс), олія обліпихи, олія шипшини, препарати коренів оману високого, креон, гастрофарм та ін.; *стимулятори утворення слизу* - препарати кореня солодки голої, сік капусти білокачанної та ін.

**Препарати колоїдного вісмуту** в кислому середовищі шлунка утворюють глікопротеїнвісмутувий комплекс, концентруючись переважно в ділянці ерозій і виразок. Утворюється захисний бар'єр, що перешкоджає зворотній дифузії  $H^+$ , прискорюючи тим самим загоєння уражень. Препарати вісмуту слабо впливають на агресивні фактори виразкоутворення, але попереджають ураження слизової оболонки

шлунка хімічними подразниками (наприклад, етанолом, оцтовою кислотою). При застосуванні препаратів колоїдного вісмуту на 50% підвищується синтез ПГЕ<sub>2</sub> у слизовій оболонці шлунка або дванадцятипалій кишці.

При лікуванні виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки важливе значення має також пригнічуючий вплив препаратів вісмуту на *Helicobacter pylori*.

Біодоступність препаратів вісмуту дуже низька. При курсовому лікуванні концентрація вісмуту в плазмі крові досягає 50 мкг/л приблизно через 1 міс. При цьому концентрація препарату в шлунковому соку складає 100 мкг/л. Вісмут, що всмоктався, концентрується в нирках і виділяється з сечею. Та частина дози, що не всмокталася, виводиться кишечником у вигляді сульфідів.  $T_{1/2}$  дорівнює 4-5 діб. При прийманні препаратів вісмуту іноді можлива поява болю голови, головокружіння, діареї. При концентрації в крові, що дорівнює 100 мкг/л, може розвинути вісмутова енцефалопатія.

Препарати вісмуту погіршують всмоктування тетрациклінів, препаратів заліза, кальцію. Не рекомендується застосування вісмуту з саліцилатами, антикоагулянтами, протиподагричними засобами та антидіабетичними препаратами.

**Сукральфат** - комплексний препарат сульфатованих дисахарид, що містить алюміній. Біодоступність сукральфату низька (приблизно 2%), тобто при прийманні всередину він практично не всмоктується. У кислому середовищі шлунка сукральфат полімеризується; утворюється поліаніон, що міцно зв'язується з позитивно зарядженими радикалами білків слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, особливо в ділянці ерозій і виразок (концентрація препарату в 5-7 разів вища, ніж у неуражених ділянках слизової оболонки). Захисний шар у шлунку зберігається до 8 год, у дванадцятипалій кишці - до 4 годин.

Сукральфат не має виражених антацидних властивостей, але приблизно на 30% гальмує пептичну активність шлункового соку. Він адсорбує жовчні кислоти, пепсин і підвищує синтез простагландинів.

Препарат гальмує всмоктування тетрациклінів, фенітоїну, дигітоксину, циметидину.

Побічні ефекти розвиваються рідко, препарат може викликати порушення стільця, сухість у роті, неприємні відчуття в шлунку, нудоту, почервоніння та свербіння шкіри.

Сукральфат не рекомендований для застосування вагітним, при порушенні функцій нирок і дітям до 4 років.

**Мізопростол** – це синтетичний аналог ПГЕ<sub>2</sub>. Відомо, що гастропротективні властивості простагландинів парієтальних клітин пов'язані з їх здатністю попереджувати ураження слизової оболонки шлунка при впливі агресивних факторів, наприклад, нестероїдних протизапальних засобів, етанолу та ін.

Мізопростол зв'язується з рецепторами простагландинів парієтальних клітин, пригнічує базальну, стимульовану та нічну секрецію. Ефект препарату розвивається через 30 хвилин після приймання всередину та триває не менше 3 год. У дозі 50 мкг препарат має короткочасну дію, в дозі 200 мкг - сильнішу та тривалішу. Максимальна концентрація в крові досягається через 12 хвилин після приймання. 90% дози зв'язується з білками плазми крові. T<sub>1/2</sub> дорівнює 20-40 хв. Препарат не кумулюється і виводиться нирками у основному у вигляді метаболітів.

**Побічні ефекти** - діарея, болі в животі, порушення менструального циклу, при прийомі під час вагітності - загроза її переривання.

**Метилурацил** - аналог піримідинових основ, стимулює синтез білка, прискорює регенерацію клітин, сприяє швидшому загоєнню виразок, опіків.

Препарати *анаболічних гормонів* (нандролон) стимулюють синтез білка, зменшують виведення сечовини, іонів калію, сірки, фосфору, викликають підвищення апетиту, збільшення маси тіла, прискорюють загоєння виразок, ран, опіків. Препарати показані для лікування

виснажених виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки пацієнтів.

**Солкосерил** відноситься до біогенних стимуляторів. Це небілковий екстракт крові телят, прискорює регенерацію тканин при виразкових ураженнях, опіках, відмороженнях, пролежнях та ін.

**Алое, сік каланхое, прополіс** також відносять до біогенних стимуляторів.

**Олія обліпихи, олія шипшини** містять велику кількість каротинів, каротиноїдів, вітамінів С, Е, фолієвої кислоти та ін. Олія обліпихи має антиоксидантну дію.

**Коріння оману високого** містять ефірну олію, кристалічна частина якого (геленін) складається з суміші лактонів алантолактону, його ізо-і дигідроаналогів і алантонової кислоти. Препарат коренів оману (алантон) стимулює процеси регенерації тканин, у тому числі і виразкових поверхонь.

**Корінь солодки голої** містить велику кількість біологічно активних речовин, що володіють протизапальними властивостями і спазмолітичною дією.

**Показання.** Препарати цієї групи застосовують для профілактики і лікування ерозій та виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, при рефлюкс-езофагіті, гастриті, асоційованому з *Helicobacter pylori* (препарати вісмуту). Сукральфат показаний також при гіперфосфатемії у хворих з уремією, яким проводиться гемодіаліз.

## **6.6. Клінічна фармакологія лікарських препаратів для ерадикації**

### ***Helicobacter pylori* (H<sub>p</sub>)**

Після відкриття в 1982 р. НР і встановлення домінуючої ролі даного збудника в етіології виразкової хвороби та хронічного гастриту типу В



схеми лікування ВХ були радикально змінені — основою лікування стала не антисекреторна, а антибактеріальна терапія.

Згідно консенсусів Маастріхт-1 (1996), Маастріхт-2 (2000) і Маастріхт-3 (2005) у лікуванні хворих на виразкову хвороба в активній і неактивній фазах, гастрит Нр-асоційований, при кровотечі з виразки та ін. потрібно застосовувати потрійну або квадро антихелікобактерну терапію.

З великої кількості антибіотиків, що застосовувалися раніше для ерадикації *H.pylori*, в даний час використовують амоксицилін, кларитроміцин, тетрациклін і метронідазол.

**Кларитроміцин** - антибіотик групи макролідів, напівсинтетичний похідний еритроміцину. Змінена структура молекули робить препарат більш біодоступним, стабільним у кислому середовищі, збільшує концентрацію в тканинах, подовжує період напіввиведення, що дає змогу призначати препарат двічі на день і тим самим поліпшувати процес лікування хворих. Препарат пригнічує в мікробній клітині синтез білка, взаємодіючи з рибосомами бактерій. За активністю проти *H.pylori* перевершує інші макроліди та похідні нітроїмідазолу. Антихелікобактерну дію кларитроміцину *in vitro* посилює амоксицилін.

Фармакокінетичні властивості кларитроміцину описані у 2 розділі.

У комбінації з антисекреторними препаратами (омепразолом, ранітидином), похідними нітроїмідазолу, амоксициліном, препаратами вісмуту кларитроміцин проявляє виражену антихелікобактерну дію і входить до основних схем ерадикаційної терапії. Однак, слід мати на увазі, що у 5-10% хворих може відмічатися резистентність *H.pylori* до кларитроміцину.

Призначається по 0,25 або 0,5г 2 рази на день всередину, в деяких схемах - по 0,5г 3 рази на день.

Із побічних дій можливі нудота, блювання, пронос, транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ, висипання на шкірі, головний біль, дисбактеріоз.

**Амоксицилін** - це напівсинтетичний антибіотик з групи пеніцилінів широкого спектру дії. Інактивується бета-лактамазами (пеніциліназами), які продукують деякі штами бактерій. Його фармакокінетичні властивості описані у 2 розділі.

При поєднанні з похідними нітроїмідазолу амоксицилін перешкоджає розвитку резистентності *H.pylori* до цих препаратів.

При проведенні ерадикаційної антихелікобактерної терапії амоксицилін призначається по 0,5г 3 рази на день або по 1,0г 2 рази на день всередину.

Під час лікування можливе виникнення алергічних реакцій, розладів травного тракту - нудоти, блювання, діареї.

**Тетрациклін** - один з перших антибіотиків, що був застосований для ерадикації хелікобактер у складі "класичної" потрійної комбінації.

Бактеріостатичний антибіотик широкого спектру дії з групи тетрациклінів. Порушує утворення комплексу між транспортною РНК та рибосомою, що веде до порушення синтезу білка. Добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті при прийомі натще, екскретується через нирки та кишечник. Період напіввиведення становить близько 8 годин.

Має побічні дії (див. розділ 2).

У схемах антихелікобактерної терапії тетрациклін призначається в добовій дозі 2,0г. У даний час розглядається як компонент резервної схеми квадротерапії, що застосовується при неефективності традиційних схем лікування.

До похідних нітроїмідазолу відносяться *метронідазол* і *тінідазол*. Емпірично їх стали застосовувати при виразковій хворобі ще до того, як був виявлений *H.pylori*, оскільки вважали, що ці препарати стимулюють процеси регенерації в слизовій оболонці шлунка. Нітроїмідазоли добре всмоктуються при прийомі всередину. Метаболізуються в печінці, екскретуються нирками і через кишечник.

Застосовуються в складі багатьох схем ерадикації, хоча серйозною проблемою, як з'ясувалося останнім часом, є резистентність мікроорганізмів до нітроїмідазолу, яка в розвинених країнах зустрічається у 30%, а в тих, що розвиваються - майже у 70-80% хворих. Розвиток резистентності обумовлений широким і часто безконтрольним застосуванням нітроїмідазолів для лікування кишкових та уrogenітальних інфекцій. Тим не менше, нітроїмідазоли зберігають своє місце в схемах антихелікобактерної терапії. Почасти це пов'язано з тим, що, володіючи високою активністю проти анаеробної флори, вони при призначенні у поєднанні з іншим антибіотиком, знижують ризик розвитку псевдомембранозного коліту.

**Метронідазол** - це синтетичний антибактеріальний засіб широкого спектру дії, похідний імідазолу. Механізм дії обумовлений порушенням структури ДНК мікроорганізмів. Активний щодо простіших, облігатних анаеробів, у тому числі грамнегативних і грампозитивних бактерій, грампозитивних коків, а також щодо *H. pylori*. Фармакокінетичні властивості описані у розділі 2.

Призначається в схемі ерадикаційної терапії по 0,25г 4 рази на день або по 0,5г 2 рази на день всередину.

**Тинідазол** (фазіжін), що має довший період напіввиведення, застосовується по 0,5г 2 рази на день всередину

Останніми роками набули поширення *комбіновані* препарати для лікування виразкової хвороби, що робить проведення ерадикаційної терапії зручнішим (Табл..44).

*ТАБЛИЦЯ 44*

**Комбіновані препарати для ерадикації *H. Pylori*.**

<b>Торгівельна назва</b>	<b>Склад</b>
Орністат	Рабепразол, Кларитроміцин, Орнідазол
Бета-клатінол	Пантопразол, Кларитроміцин, Амоксицилін
Пілобакт Нео	Омепразол, Кларитроміцин, Амоксицилін

Гастростат*	Тетрациклін, Метронідазол, Вісмуту субцитрат
Клатінол	Ланзопразол, Кларитроміцин, Тінідазол
Пілобакт, Піломат	Омепразол, Кларитроміцин, Тінідазол

\* - Препарат використовується для квадротерапії в поєднанні з інгібіторами протонної помпи

## **6.7. Клінічна фармакологія ЛП, які підвищують тонус і стимулюють**

### **моторику ШКТ, протиблювотних, антидіарейних і проносних ЛП**

При захворюваннях кишечника, що супроводжуються зменшенням перистальтики широко використовуються **агоністи ацетилхоліну**.

#### **Класифікація за впливом на холінорецептори:**

1. М,-Н-холіноміметики прямої дії (ацетилхоліну хлорид)

2. М-холіноміметики прямої дії (ацеклідин)

3. Антихолінестеразні препарати

А) зворотної дії (прозерин, галантаміну гідробромід, фізостігмін, піридостигміну бромід);

Б) незворотної дії (церулетид).

**Ацетилхоліну хлорид** - синтетичний аналог ацетилхоліну. Чинить пряму стимулюючу дію на М-і Н-холінорецептори. Проявом М-холіноміметичної дії є підвищення тонуусу та скорочувальної активності м'язів шлунково-кишкового тракту, сечового міхура, бронхів, кругового м'яза райдужної оболонки, циліарного м'яза очей, підвищення секреції залоз бронхів, шлунка, кишечника, слинних і слізних залоз. Викликає розслаблення сфінктерів шлунково-кишкового тракту й сечового міхура, брадикардію.

Н-холіноміметична дія пов'язана з участю ацетилхоліну у передачі нервових імпульсів з прегангліонарних волокон на постгангліонарні у вегетативних вузлах, а також з рухових нервів на скелетну

мускулатуру. У малих дозах є фізіологічним передавачем нервового збудження, у великих дозах може викликати стійку деполяризацію синапсів і блокувати передачу збудження.

На сьогоднішній день системне застосування ацетилхоліну хлориду обмежене.

**Ацеклідин**, на відміну від ацетилхоліну хлориду, збуджує тільки М-холінорецептори, не впливаючи на Н-холінорецептори. Підвищує тонус і посилює рухову функцію кишечника, викликає скорочення сечового міхура, матки. При безпосередньому впливі на око викликає звуження зіниці, знижує внутрішньоочний тиск, змінює акомодацию ока.

Антихолінестеразні засіби зворотної дії, зв'язуючись з ферментом холінестеразою, посилюють і подовжують дію ендogenous ацетилхоліну, полегшуючи тим самим холінергічну передачу. Підвищують тонус гладких м'язів внутрішніх органів, посилюють секрецію екзокринних залоз, в тому числі ШКТ. Аналогічно до ацетилхоліну хлориду збуджують Н-холінорецептори.

**Церулетид** - декапептид, послідовність амінокислот і властивості якого близькі до холецистокініну і гастрину II. Під дією препарату активується вивільнення ацетилхоліну з рецепторів, чутливих до холецистокініну (жовчний міхур, підшлункова залоза, кишечник). Викликає посилення перистальтики тонкої кишки, скорочення жовчного міхура і розслаблення сфінктера Одді, а також стимулює екзокринну функцію підшлункової залози. У процесі холецистографії через 10-20 хв після внутрішньом'язової ін'єкції відбувається візуалізація екстрапечінкових жовчних шляхів. При рентгенологічному дослідженні ШКТ застосування церулетиду дозволяє значно скоротити час, необхідний для якісного контрастування тонкої кишки за рахунок прискорення спорожнення кишечника і поліпшення рельєфності зображення тонкої кишки.

**Показання до застосування.** ЛЗ, що стимулюють перистальтику ШКТ, призначаються для лікування паралітичної кишкової непрохідності, післяопераційного парезу кишечника, атонічних

закрепів, атонії шлунка. Окрім того, вони використовуються при рентгенодіагностиці; для лікування післяопераційної атонії кишечника, паралітичної кишкової непрохідності. Церулетид застосовується під час холецисто- та холангіографії, при дослідженні функції підшлункової залози.

Ацетилхоліну хлорид в якості ЛЗ в теперішній час майже не застосовується, фізостігмін використовується основним чином в очній практиці.

**Протипоказання.** Для більшості агоністів ацетилхоліну протипоказаннями є гіперацидний гастрит, виразкова хвороба шлунка та 12-типалої кишки, шлунково-кишкова кровотеча, бронхіальна астма, тяжкі захворювання серцево-судинної системи, шок, підозра на обструктивний холедохолітіаз, механічна жовтяниця, гострий панкреатит, механічна кишкова непрохідність, важка ниркова недостатність, вагітність, лактація.

**Побічні ефекти** є проявом їх холінергічної (переважно М-холіноміметичної) дії (див. розділ 6.11).

**Взаємодія** (див розділ 6.10)

**Антагоністи дофамінових рецепторів** відносяться до прокінетиків. Ці препарати нормалізують рухову активність стравоходу, шлунка і кишечника. Сюди належать метоклопрамід, домперидон.

Препарати блокують дофамінові (D<sub>2</sub>) рецептори (центральні дофамінолітики). Інгібують хеморецептори тригерної зони блювотного центру, через гіпоталамус і симпатичні нерви впливають на тонус і моторику травного тракту.

**Особливості найпоширеніших препаратів:**

**Метоклопрамід** підвищує тонус нижнього стравохідного сфінктера, підвищує амплітуду перистальтичних хвиль шлунка, сприяє руху кишкового вмісту по верхніх відділах тонкого кишечника, має

протиблювотну дію. Швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту, пік концентрації в плазмі крові досягається через 1-2 години після прийому разової дози, зв'язується з білками крові (30%), потім швидко розподіляється в організмі, виводиться нирками (85%). Ефект зберігається протягом 1-2 год і триває 5-6 год. Застосовується при рефлюкс-езофагіті, нудоті та блюванні, що пов'язані з порушенням дієти, раннім токсикозом вагітних, при мігрені, захворюваннях печінки і нирок, черепно-мозкових травмах, непереносимості ліків, функціональних розладах моторики шлунка й кишечника, в комплексному лікуванні виразкової хвороби шлунка та 12-типалої кишки.

**Протипоказання** - підвищена чутливість до препарату, глаукома, феохромоцитома, екстрапірамідні розлади, вагітність. При тривалому прийманні препарату можуть з'являтися сухість у роті, діарея, підвищена сонливість, екстрапірамідні порушення, а також шкірні висипання (рідко).

**Домперидон** збільшує тривалість перистальтичних скорочень антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки, нормалізує функцію нижнього стравохідного сфінктера, сприяє руху шлункового і кишкового вмісту, має протинудотну й протиблювотну дії.

Препарат швидко всмоктується при прийомі всередину, пік концентрації в крові досягається через 1 год, зв'язується з білками крові (до 90%), погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр, метаболіти виділяються нирками (31%) і кишечником (66%).  $T_{1/2}$  - 7-9 год.

Препарат застосовують при порушеннях рухової активності стравоходу, шлунка та початкових відділів кишечника. Він краще, ніж метоклопрамід, нормалізує моторику стравоходу, гладких м'язів шлунка і початкових відділів кишечника, ефективніший у хворих з анорексією, нудотою, блюванням, болями в животі, здуттям живота, особливо при діабетичній гастропатії. Домперидон (і метоклопрамід,

але він може викликати сонливість, астенію) ефективний при дискінезіях шлунка та кишечника у дітей.

Домперидон протипоказаний при підвищеній чутливості до нього, шлунково-кишкових кровотечах, непрохідності кишечника, вагітності. Іноді може викликати біль голови, запаморочення, сухість у роті, затримку стільця, алергічні реакції.

**Побічні дії** (див. розділ 6.11).

**Взаємодії** (див. розділ 6.10).

**Протиблювотні засоби** пригнічують тригерну зону блювотного центру, тобто мають центральну дію. Вони поділяються за механізмом дії на препарати, що блокують серотонінові рецептори (ондансетрон, тропісетрон); засоби, що блокують дофамінові рецептори (домперидон, метоклопрамід, сульпірид) і ті, що блокують дофамінові рецептори і холінорецептори (тіетилперазин).

**Ондансетрон** селективно блокує серотонінові 5-HT<sub>3</sub>-рецептори в ЦНС. Препарат усуває блювання, яке індуковане цитостатичними препаратами, при променевої терапії і в післяопераційному періоді. При прийомі всередину біодоступність препарату досягає 60%, максимальну концентрацію в крові реєструють через 1,5 год; з білками плазми крові зв'язується до 70-76% дози. T<sub>1/2</sub> при парентеральному введенні 3 год. Метаболіти виділяються нирками. Препарат протипоказаний при підвищеній до нього чутливості та в I триместрі вагітності.

**Тропісетрон**, як і ондансетрон, - конкурентний антагоніст серотонінових 5HT<sub>3</sub>-рецепторів у периферичних тканинах і ЦНС. Препарат застосовують в основному при нудоті і блюванні, які викликані хіміотерапевтичними протипухлинними препаратами. Тропісетрон протягом 20 хв практично повністю (95%) всмоктується при прийомі всередину (C<sub>max</sub> в крові спостерігається через 3 год), зв'язується з білками плазми крові (70%), піддається у печінці



гідроксилуванню з подальшою кон'югацією з глутатіоном, виводиться переважно нирками у вигляді неактивних метаболітів. Має тривалу (до 24 год) дію. При застосуванні може викликати біль голови, болі в животі, запаморочення. Протипоказаний при гіперчутливості.

**Домперидон, метоклопрамід** (див.вище).

**Сульпірид** відноситься до “атипових” нейролептиків з групи бензамідів. Має помірну протиблювотну та антидепресивну, виражену антипсихотичну дію, що пов'язані з селективною блокадою центральних дофамінових D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>-рецепторів і зниженням нейромедіаторної функції допаміну. Покращує виділення слизу і кровопостачання слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, що зумовлює його ефективність. Після внутрішнього прийому сульпірид всмоктується досить повільно і не повністю. Біодоступність препарату коливається в межах 27-34%. Одночасний прийом з їжею зменшує біодоступність на 30%. Максимальна концентрація в крові досягається через 3–6 год. Період напіввиведення сульпіриду становить 8–9 год. У хворих із тяжкою нирковою недостатністю він подовжується до 20–26 год. Препарат не біотрансформується. З грудним молоком виділяється незначна кількість. Сульпірид виводиться головним чином нирками. Значна частина отриманої дози препарату не всмоктується в шлунково-кишковому тракті і виділяється з калом.

Небажані побічні реакції: порушення сну, дратівливість, порушення концентрації уваги, екстрапірамідні розлади, запаморочення; зрідка сухість у роті, нудота і блювання, закр. У жінок при застосуванні високих доз препарату відмічається збільшення молочних залоз і галакторея, можливі порушення менструального циклу. Сульпірид застосовують при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, мігрені, запамороченнях різного походження (хвороба Мен'єра).

**Тіетилперазин** пригнічує хеморецептори трігерної зони блювотного центру і сам блювотний центр. На відміну від нейролептиків він не виявляє антипсихотичної дії і не викликає екстрапірамідні порушення. Також блокує адрено- і М-холінорецептори, дофамінові рецептори в

нігростріарних шляхах. Не показаний хворим з підвищеною чутливістю до препарату, з порушеними функціями нирок, при глаукомі, гіпертензії, пригніченні ЦНС, паркінсонізмі. Може спричиняти біль голови, запаморочення, судомні посмикування, тахікардію.

**Взаємодії** (див. розділ 6.10).

**Антидіарейні засоби** можна безпечно застосовувати у хворих з легкою та помірною гострою діареєю. Проте їх не слід призначати пацієнтам з домішками крові у випорожненнях, лихоманкою або проявами системної інтоксикації, зважаючи на ризик обтяження основної причини діареї. Застосування протидіарейних засобів слід припиняти, коли діарея посилюється, незважаючи на прийом препаратів. Протидіарейні засоби також призначають для симптоматичного лікування у разі хронічної діареї при синдромі подразненого кишечника та запальних захворюваннях кишечника.

**Алгоритм лікування будь-якої діареї повинен включати такі обов'язкові етапи:**

- верифікація діагнозу та ідентифікація основних механізмів діареї;
- усунення причини діареї, якщо це можливо (корекція побічних впливів лікарських засобів, відмову від алкоголю тощо);
- лікування основного захворювання, вторинним симптомом якого є діарея (цукровий діабет, тиретоксикоз, склеродермія, уремія та ін.);
- лікування основного захворювання (етіотропна або патогенетична терапія), провідним симптомом якого є діарея (кишкові інфекції, хвороби тонкої і товстої кишки, панкреатит та ін.);
- вибір додаткового симптоматичного антидіарейного засобу.

**Сучасні антидіарейні засоби поділяються на такі групи:**

1. Антибактеріальні препарати (різні групи);
2. Ентерол (*Saccharomyces boulardii*);
3. Препарати *B. subtilis* и *B. Cereus* (бактисуптил, споробактерин);
4. Ферментні препарати (креон, панцитрат, мезим);
5. Інгібітори кишкової моторики: опіати (лоперамід); аналоги соматостатину (октреотид); холінолітики (атропіну сульфат,

гастроцепін); антагоністи 5-НТ<sub>3</sub> серотонінових рецепторів (ондансетрон, алосетрон, цилансетрон);

6. Інгібітори кишкової секреції: опіати (лоперамід); аналоги соматостатину (октреотид); інгібітори синтезу простагландинів (НПВС);

7. В'язучі засоби, адсорбенти (сметит, препарати білої глини (каолін, атапульгіт), препарати вісмуту, лігнін, полівідон);

8. Стимулятори абсорбції (аналоги соматостатину (октреотид), кортикостероїди);

9. Оральні регідранти (регідрон, гастроліт);

10. Альфа-адренергічні агоністи (клонідин);

11. Пробіотики:

1. Біфідовмісні (біфіформ, біфілонг, пробіфор)

2. Лактовмісні (лактобактерин, аципол, ацилакт)

3. Мікробні метаболіти (хілак форте)

4. Препарати інших груп (інгібітори енкефаліназ, блокатори хлоридних каналів, берберин).

Застосування *антибактеріальних препаратів* (з урахуванням чутливості збудника) при бактеріальних кишкових інфекціях є традиційним і не вимагає додаткових коментарів.

## **Групи антимікробних засобів, що використовуються при діарейі**

1. Сульфаметоксазол

2. Макроліди (klarитроміцин – klarитроміцин, азитроміцин, рокситроміцин);

3. Тетрацикліни (доксциклін, вібраміцин)

4. Пеніциліни (амоксицилін);

5. Цефалоспорини (цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон);

6. Карбапенеми (іміпенем, меропенем);

7. Аміноглікозиди (амікацин, сизоміцин);

8. Нітроїмідазоли (метронідазол).

При вірусних та ентеротоксигенних інфекціях антибіотики не призначаються.

Виражений антидиарейний лікувальний ефект при секреторних бактеріальних і вірусних діареях має *ентерол*, препарат на основі цукрозброджувального дріжджового грибка *Saccharomyces boulardii*.

Механізм дії ентеролу визначається його прямою антимікробною дією відносно цілого ряду збудників кишкових інфекцій, умовно-патогенних мікроорганізмів і найпростіших. Окрім того, препарат чинить антитоксичну дію відносно бактеріальних цито-і ентеротоксинів. Противірусна активність ентеролу пов'язана зі здатністю підвищувати місцевий імунний захист кишечника, посилювати синтез IgA і компонентів інших імуноглобулінів. Окрім перелічених ефектів, препарат володіє трофічною дією і підвищує ферментативну активність кишечника (підсилює продукцію сахарідаз), що дуже важливо при ушкоджувальній дії бактерій і вірусів на слизову оболонку; сприяє поліпшенню травлення і зменшення осмотичного компоненту діареї. Таким чином, ентерол володіє комплексною антидиарейною дією і може застосовуватися як основний або додатковий засіб при бактеріальній, вірусній та осмотичній діареї.

Препарати на основі сінної палички *B. subtilis* (споробактерин, біоспорин, бактиспорин) і подібного мікроорганізму *B. cereus* (бактисубтил) також мають антимікробну активність і можуть використовуватися при бактеріальних інфекціях при неможливості прийому антибіотиків. Спори цих бактерій, перетворюючись в товстій кишці в активні форми, виробляють в процесі життєдіяльності кислі метаболіти - органічні кислоти. При цьому рН зсувається в кислу сторону і пригнічується ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів.

**Ферментні препарати** в повному розумінні слова не є антидиарейними, але є базисними засобами для лікування діареї осмотичної, що пов'язана з порушенням порожнинного (у першу чергу) і мембранного травлення.

**Інгібітори кишкової моторики і секреції** включають препарати різних груп. Оскільки м'язовий тонус і пропульсивна активність кишечника знаходяться під холінергічним контролем, то холінолітики добре інгібують моторику і викликають м'язову релаксацію. Їх прийом, однак, обмежений короткими курсами із-за широкого спектру добре відомих побічних ефектів.

**Лоперамід** - найефективніший на сьогоднішній день препарат з антидіарейною дією, причому його антидіарейний ефект обумовлений інгібуванням як моторного компоненту діареї, так і кишкової секреції. Лоперамід належить до групи синтетичних опіатів, але зв'язується тільки з периферичними опіатними рецепторами, не володіє системною наркотичною дією і не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Це пояснюється особливостями його біотрансформації при першому проходженні через печінку й відсутністю активних метаболітів у крові. Лоперамід добре (майже 40 %) і швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація препарату в сироватці крові досягається через 4-5 годин після приймання, а метаболітів - через 8 годин. Період напіввиведення становить 9-14 годин. Метаболізується у печінці і виділяється з організму з калом у вигляді неактивного кон'югата, незначна кількість препарату видаляється із сечею.

Лоперамід може бути з успіхом використаний при моторній діареї з посиленням перистальтики (синдром подразненого кишечника і функціональна діарея), при секреторній діареї у зв'язку з наявністю у нього антисекреторної опіатоподібної дії. При інфекційній діареї препарат слід призначати з обережністю, оскільки затримка інфекційного агента в організмі підсилює діарею та інтоксикацію.

При гострому проносі звичайна початкова доза для дорослих становить 4 мг, а потім - по 2 мг після кожного рідкого випорожнення. Звичайна добова доза – від 6 до 8 мг, але не більше 16 мг на добу.

При хронічному проносі звичайна початкова доза для дорослих становить від 4 до 8 мг на добу, поділена на декілька прийомів.

**Побічна дія** (див. розд. 6.11).

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами** (див. розд.6.10.)

**Соматостатин і його синтетичні аналоги (октреотид)** мають одночасно і моторну, й антисекреторну активність. Соматостатин унікальний і універсальний за здатністю інгібувати регуляторні пептиди, що стимулюють як моторику, так і кишкову секрецію (гастрин, серотонін, мотілін, холецистокінін та ін.). Окрім того, він чинить пряму стимулюючу дію на всмоктування води та електролітів у

кишечнику. Завдяки різнобічній дії, препарати соматостатину можна використовувати в усіх випадках секреторної, моторної й осмотичної діареї, особливо при захворюваннях, що мають комбінований механізм розвитку діареї і рефрактерні до інших видів лікування.

**Октреотид** — це синтетичний октапептид, що характеризується ефектами, подібними соматостатинових. При внутрішньовенному призначенні час його напівжиття становить 30 хв. Його також можна призначати у вигляді підшкірних ін'єкцій, що сприяє продовженню дії до 6-12 год. Розроблена пролонгована форма октреотиду, при внутрішньом'язових ін'єкціях якої утворюється депо препарату на 1 міс.

Октреотид пригнічує тонкокишкову секрецію та проявляє дозозалежний вплив на моторику товстої кишки. У низьких дозах (50 мкг підшкірно) він стимулює моторику, тоді як у високих (100-250 мкг підшкірно) пригнічує її.

**Побічні дії** (див.розділ 6.11).

**Антагоністи 5-HT<sub>3</sub> серотонінових рецепторів (ондансетрон, алосетрон, цилансетрон)** проходять у даний час різні стадії клінічних випробувань при лікуванні функціональної діареї моторного генезу (синдром подразненого кишечника), проте їх клінічна ефективність поки не доведена.

**Кортикостероїди**, не будучи антидіарейними засобами, здатні, проте, в невеликих дозах стимулювати абсорбцію електролітів і опосередковано води за рахунок блокування кишкової Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази. Преднізолон в дозі 15-20 мг може застосовуватися при синдромі мальабсорбції різного генезу для поліпшення всмоктування

**Активна оральна регідратація** сольовими розчинами є обов'язковим компонентом лікування при всіх видах секреторної діареї, бо зменшує секрецію і покращує всмоктування.

**Регідрон** - препарат електролітів із вуглеводами. 1 пакетик містить 2,5 г калію хлориду, 3,5 г натрію хлориду, 2,9 г натрію цитрату, 10 г глюкози безводної. Порівняно зі стандартними розчинами для

пероральної регідратації, рекомендованими ВООЗ, осмолярність регідрону дещо нижча (ефективність розчинів для регідратації зі зниженою осмолярністю добре доведена), концентрація натрію дещо нижча (щоб запобігти розвитку гіпернатріємії), а вміст калію вищий (для швидшого відновлення рівня калію). Фармакокінетика води, електролітів і глюкози, що входять до складу регідрону, відповідають природній фармакокінетиці цих речовин в організмі.

Застосовують наступним чином: порошок з 1 пакету регідрону розчиняють у 1 л кип'яченої води. Готовий розчин охолоджують до кімнатної температури та ще раз перемішують перед вживанням. Готовий розчин приймають після кожного рідкого випорожнення, невеликими ковтками. У дорослих у перші 4–6 годин доза розчину регідрону може становити – 500–1000 мл, потім по 200 мл після кожного рідкого випорожнення. При дотриманні рекомендованих доз побічні ефекти малоімовірні.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Розчин препарату має слаболужну реакцію, тому може впливати на лікарські препарати, всмоктування яких залежить від рН вмісту кишечника.

**В'яжучі засоби і сорбенти** складають велику різномірну групу препаратів, об'єднану спільним механізмом дії - здатністю сорбувати рідину, токсини і газ в кишечнику. Ці засоби використовуються як симптоматичні практично при всіх секреторних діареях і при вираженому метеоризмі.

Найбільшу сорбційну поверхню має *сметит*, що складається із тришарових лусочок, здатних сорбувати частки різних розмірів, зокрема віруси, деякі бактерії (кампілобактер), малі та середні молекули, рідини і газ. Також сметит чинить на слизову оболонку кишечника цитопротективну дію. Не адсорбується, виводиться в незміненому стані.

Призначається всередину по 3г (1 пакетик) 3 рази на добу. Вміст пакетика розчиняють у воді, поступово всипаючи порошок і рівномірно його розмішуючи. Дітям до 1 року - 3г на добу; 1-2 років - 6г на добу; старше 2 років - 6-9г на добу.

Спектр застосування сметиту дуже широкий, включаючи вірусні та бактеріальні діареї, запальні захворювання кишечника. При синдромі

подразненого кишечника смектит не має антидіарейного ефекту, оскільки діарея при цьому синдромі не має секреторного компоненту. Однак завдяки сорбції газів, що досягається при його застосуванні, смектит значно зменшує явища метеоризму і полегшує самопочуття хворого.

Не показаний прийом смектиту та інших сорбентів при осмотичних діареях, обумовлених порушенням травлення та всмоктування, так як додаткова сорбція нутрієнтів може сприяти прогресуванню синдрому мальабсорбції.

**Побічні ефекти** - закрепи, алергічні реакції.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами** (див. розділ 6.10).

*Смекта (діосмектит)* призначається в основному дітям до 1 року по 1 пакетику (3,0г) всередину, від 1 до 2 років -2 пакетики, від 2-х до 10 років по 2-3 пакетики на добу, розділивши на триразовий прийом. Дітям старшим 10 років по 2-3 пакетики на один прийом. Вміст пакетика розчиняють в 50,0 мл прокип'яченої води або соку. Її можна змішувати з кашою, пюре, узваром або дитячим харчуванням.

*Коалопектат (аттапульгіт)* призначають дітям від 6 до 12 років у дозі по 0,75г на перший прийом і після кожної дефекації, але не більше 4,5г на добу протягом 2 днів. Дітям старшим 12 років і дорослим - по 1,5г на прийом.

*Агоніст  $\alpha$ -адренорецепторів клонідин* чинить антидіарейну дію шляхом зниження адренергічної іннервації і ефективний, зокрема, при діабетичній ентеропатії. Окрім того, препарат стимулює абсорбцію натрію і хлоридів, а також блокує секрецію іонів хлору, тобто може бути використаний при секреторних діареях як симптоматичний засіб. Гіпотензивний ефект клонідину при цьому виражений незначно.

*Пробіотики* в якості допоміжного засобу можуть бути використані у випадках приєднання до діареї синдрому надмірного бактеріального росту. Це може відбуватися при діареї будь-якого генезу і практично завжди посилює діарейний синдром. Механізм такого явища має складний характер, сприяє рефрактерності діареї до лікування і пов'язаний з прямою ушкоджувальною дією мікробних токсинів на структуру та активність мембранних ферментів.



Біфідо- та лактобактерії проявляють антагоністичну активність щодо широкого спектру патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і тим самим нормалізують мікрофлору кишечника. Заселення біфідофлори забезпечує нормалізацію діяльності травного каналу, покращує процеси обміну, перешкоджає розвитку затяжних форм кишкових захворювань, підвищує неспецифічну резистентність організму.

Вони мають властивості пригнічувати ріст патогенних бактерій шляхом синтезу антибактеріальних субстанцій. Проте ця властивість більшою мірою реалізується за рахунок продукції молочної та оцтової кислоти, через що знижується рН середовища кишечника.

Лактобактерії є природними конкурентами за місце у мікробіоценозі і за харчовий субстрат. Таким чином вони пасивно витісняють патогенні бактерії і відновлюють нормальний баланс мікрофлори кишечника.

У лікуванні діареї при дисбактеріозі кишечника використовуються висушені або ліофілізовані монокультури мікробів або суміш із 2-4 видів бактерій. Із монокультур призначаються: *колібактерин* (сухий ліофілізат живих бактерій кишкової палички) по 2-4 дози 4 рази на день протягом 1,5 місяців; *лактобактерин* (сухий ліофілізат молочнокислих бактерій) по 3-6 доз тричі на день; аналогічний препарат *ацидофілюс* по 1 капсулі за 30 хвилин до їди; препарати сухої культури бацил штаму Jp58832 (флонівін) по дві капсули тричі на день протягом 1-1,5 міс.; *біфідумбактерин* (сухий ліофілізат біфідобактерій) - по 5 доз (1 флакон) 2-3 рази на день протягом 1,5-2 місяців, *А-бактерин* сухий по 5 доз тричі на день.

Широко застосовуються пробіотики, до складу яких входить 2 види бактерій. Це біфікол (висушена суміш біфідобактерій і кишкової палички) по 5 доз (1 флакон) двічі на день, біфіформ (суміш біфідобактерій та ентерококів) по 2 дози тричі на день протягом 1 міс. Одержали визнання препарати біоспорин, споробактерин, субалін, які складаються із ліофілізованих спор *B.subtilis* *B.Bichemifomis*) по 1-2 дози 3-4 рази на день протягом 10-14 днів.

В останній час одержали визнання пробіотики, до складу яких входить 3 і більше видів бактерій. Це *йогурт*, одна таблетка містить 200

млн. активних бактерій 4 видів (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*). Призначають по 3-5 таблеток тричі на добу під час прийому їжі, поступово знижуючи дозу.

Особливо зарекомендував себе пробіотик *лінекс*, до складу якого входить 2 види живих анаеробних бактерій (*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*) та один аероб (*Streptococcus teacium*). Завдяку такому складу лінекс добре регулює фізіологічний баланс кишкової мікрофлори на усіх рівнях тонкої та товстої кишок, виробляє молочну, оцтову та пропіонову кислоти, сприяє ферментативному розщепленню білків та вуглеводів, всмоктуванню електролітів кишечника. Таким чином він створює несприятливі умови для розвитку патогенної мікрофлори, перешкоджає адгезії її на епітелій кишечника, покращує дигестивну та всмоктувальну функції кишечника. У порівнянні з іншими пробіотиками лінекс ефективніший в лікуванні таких гострих інфекцій як сальмонельоз, шигельоз, харчові токсикоінфекції. Призначається по 1-2 капсули 3 рази на добу з кількома ковтками води протягом 3-4 тижнів. Лінекс стійкий до дії антибіотиків груп пеніциліну, лінкоміцину, аміноглікозидів, тетрацикліну, а також сульфаніламідів, що дозволяє використовувати його під час проведення антибактеріальної терапії зазначеними препаратами.

На сучасному етапі монокомпонентні препарати застосовують рідко. Перевагу надають полікомпонентним, комбінованим препаратам та препаратам конкурентної дії.

До складу *комбінованих препаратів* можуть входити вітаміни (тіамін, рибофлавін, піридоксин, ціанокобаламін, нікотинамід, кальцію пантотенат, кислота фолієва), що забезпечують баланс вітамінів в організмі, змінений під дією патогенних бактерій.

У деяких фармацевтичних композиціях бактеріальні компоненти сорбовані на часточках активованого вугілля. Такі штучно створені мікроколонії пробіотичних бактерій перебувають в іншому фізико-хімічному стані, це забезпечує більш інтенсивну їх взаємодію з пристінковим шаром слизової оболонки кишечника, що підвищує їх антагоністичну активність. Об'єднання пробіотичних бактерій у мікроколонії також зумовлює їх високу виживаність при проходженні

через кисле середовище шлунка, дає змогу досягти високих локальних концентрацій на поверхні слизової оболонки кишечника.

Капсули або вміст пакетиків приймають всередину (1-2 капсули або пакетики 2 рази на добу) Ліофілізовані форми (порошок) застосовують одразу після розведення сухого препарату теплою кип'яченою водою з розрахунку 1 чайна ложка на 1 дозу препарату за 20-30 хв до їди.

При гострій діарейі застосовують протягом 3-5 днів, при лікуванні дисбіозу та хронічного діарейного синдрому — 10-14 днів. Для профілактики і лікування діарейі, зумовленої антибіотикотерапією, призначають одночасно з антибіотиками з першого дня антибіотикотерапії.

**Хілак форте** містить продукти життєдіяльності лактобацил. Шляхом введення до складу хілаку форте численних продуктів обміну непатогенних кишкових мікробів зберігаються фізіологічні функції слизової оболонки кишечника та відновлюється його нормальна флора.

При прийманні всередину не всмоктується у кров. Разом з їжею проходить через усі відділи шлунково-кишкового тракту, змінюючи рН незалежно від того, підвищена або знижена кислотність у пацієнта. Створює сприятливі умови для покращання всмоктування важливих електролітів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ). Виводиться через шлунково-кишковий тракт.

Хілак форте випускається в краплях, приймають всередину до або під час їди з невеликою кількістю рідини (за винятком молока), в перші декілька днів хвороби призначають 3 рази на добу від 20 до 60 крапель на прийом. Після покращення стану добову дозу зменшують вдвічі.

**Побічні ефекти** поодинокі у вигляді шкірних реакцій і реакцій слизової оболонки, можливі також окремі скарги на дискомфорт у черевній порожнині.

**Взаємодія.** Під впливом антацидних засобів можлива нейтралізація молочної кислоти, яка входить до складу препарату.

*Інгібітори енкефаліназ, блокатори хлоридних каналів і берберин* теоретично вважаються антидіарейними препаратами, але їх ефективність не доведена.

## Клінічна фармакологія проносних засобів.

Закреп зазвичай розвивається при порушенні моторної функції товстого кишечника, ослабленні природних позивів на дефекацію, органічних змінах товстої кишки або оточуючих її тканин, що перешкоджають нормальному просуванню калу. При закрепах використовують препарати як рослинного, так і синтетичного походження.

ТАБЛИЦЯ 45

### Класифікація проносних засобів

<b>Засоби, що рефлекторно стимулюють перистальтику кишечника</b>	<b>Засоби, що мають осмотичні властивості</b>	<b>Засоби, що пом'якшують калові маси</b>	<b>Засоби, що збільшують об'єм вмісту кишечника</b>	<b>Комбіновані засоби</b>
1. Бісакодил 2. Натрію пікосульфат 3. Плантекс 4. Сенозиди А, В 5. Кора крушини 6. Рицинова олія 7. Ізафенін	8. Лактулоза 9. Макрогол 10. Магнію сульфат 11. Сіль карловарська	12. Олія вазелінова	13. Ламінарід	14. Агіолакс

**Антраглікозиди** - це складні ефіри, під час гідролізу яких утворюються похідні антрахінону і цукру. Вибірково діють на товстий кишечник. 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 закрепу, а також у разі затримки та утруднення дефекації у зв'язку з гемороєм. 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 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 закрепі,

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.** 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, що є результатом подразнення рецепторного апарату цього відрізка кишок. Окрім 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 закрепом по 0,2г на ніч.

**Листя сени** містить антраглікозиди, флавонові глікозиди, органічні кислоти, полісахариди тощо. Його використовують для виготовлення настою, таблеток екстракту сени сухого, порошку кореня солодки складного, зборів; імпорتنі препарати — *сенаде, нафіол, глаксена, регулакс та ін.* Ці препарати мають проносну дію, оскільки стимулюють моторну функцію кишок, особливо товстої кишки. Використовують у випадках хронічного закрепу, післяопераційної атонії кишок, перед хірургічним втручанням.

До складу *порошку кореня солодки складного* 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.

**Ізафенін** - синтетичний проносний засіб. За характером проносної дії подібний до антраглікозидів. Є надійним і порівняно легким проносним засобом. Збуджує перистальтику переважно товстої кишки. Його можна призначати вагітним жінкам і дітям, а також хворим на захворювання нирок.

Призначають усередину по 0,01 г на ніч. Ізафенін входить до складу комбінованих таблеток «Ізаман».

**Натрію пікосульфат** належить до похідних триарилметану. Після перорального прийому він досягає кишечника без істотної абсорбції, тому не зазнає ентерогепатичної циркуляції. Унаслідок бактеріального розщеплення вихідної речовини в товстій кишці утворюється вільний дифенол. Ефект настає через 6-12 год. Призначають перорально, бажано ввечері, по 13-26 крапель (5-10 мг).

**Побічні дії** (див. розділ 6.11).

**Бісакодил** належить до похідних дифенілметану. Він гідролізується в лужному кишковому вмісті з утворенням ацетильних похідних, що чинять подразнювальний вплив на рецептори слизової оболонки кишечника, внаслідок чого розріджується кишковий вміст та збільшується його об'єм і стимулюється моторно-евакуаторна функція кишечника. Може застосовуватись як перорально, так і ректально. Дорослим призначають по 5-15 мг 1 раз на добу. Залежно від бажаного часу настання ефекту приймають або ввечері (ефект досягається через 10 год), або вранці натще (ефект виникає через 5 год).

**Побічні дії** (див. розд. 6.11).

**Олію рицинову** отримують з насіння рицини, яка росте у тропічній Африці. 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 закріп. Як проносний засіб олію рицинову призначають всередину дорослим по 15—30 мл, а дітям по 5-15 мл на прийом, в основному при хронічному закріпі у зв'язку з гемороєм, проктитом, тріщиною прямої кишки. Її застосовують і для підготовки хворих до рентгенологічного дослідження органів черевної порожнини, щоб видалити з кишечника газу і вміст. Оскільки олія рицинова викликає рефлекторне підвищення моторної функції матки, її можна застосовувати у випадках слабкості пологової діяльності.

Застосування олії рицинової як проносного засобу протипоказане у випадках отруєнь жиророзчинними отрутами (бензолом, фосфором та ін.).

**Лактулоза** – це синтетичний полісахарид, знижує концентрацію іонів амонію в крові на 25-50% і послаблює симптоми печінкової енцефалопатії; стимулює розмноження молочнокислих бактерій і перистальтику товстої кишки. У просвіті кишечника лактулоза гідролізується з утворенням молочної та мурашиної кислот, збільшується осмотичний тиск вмісту кишечника з підвищенням його кислотності, розвивається послаблююча дія. Препарат практично не всмоктується в ШКТ (нирками виводиться близько 3% дози). Ефект розвивається через 24-48 годин після прийому препарату. Лактулоза протипоказана при підвищеній чутливості до препарату.

**Побічні ефекти** (див.розд.6.11)



**Макрогол** утворює водневі зв'язки з молекулами води в просвіті кишечника, збільшує в ньому осмотичний тиск, порушує всмоктування води і підсилює перистальтику. Препарат не всмоктується і не піддається біотрансформації, послаблювальний ефект виникає через 24-48 год. При прийомі макроголу можлива поява болю за типом кишкової коліки в нижніх відділах живота та діареї.

**Магнію і натрію сульфат**, а також **сіль карловарська**, яка містить велику кількість натрію сульфату, належать до осмотичних проносних засобів. 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. 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 склянки). За дотримання цих умов проносний ефект настає через 4-6 год. Концентровані розчини цих солей можуть викликати рефлекторний спазм воротаря, що затримує надходження їх у кишечник.

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 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 кишечника (защемлена кіла), захворювання, які супроводжуються кровотечами з матки, травного каналу тощо.

**Олія вазелінова**, розм'якшуючи калові маси, полегшує їх просування по кишечнику. Призначають усередину по 1-2 столових ложки на день, переважно хворим з хронічним закрепом.

**Ламінарид** - суміш полісахаридів з білковим компонентом та солі альгінової кислоти. Отримують з морської капусти. Застосовують в основному при хронічних закрепах з вираженими спазмами кишечника. Призначають всередину після їди по 5-10 г гранул (1-2 чайні ложки) 2-3 рази на добу, запиваючи 1/4-1/2 склянки води.

**Агіолакс** містить порошок і лузги насіння подорожника овального, порошок плодів сени вузьколистої. Слиз та волокна насіння та лузги подорожника овального фізіологічно посилюють відходження вмісту товстої кишки, зв'язуючись з водою, набухаючи, збільшуючи об'єм калових мас і стимулюючи рефлекс розтягнення кишечника. Дія лузги насіння подорожника овального на моторику кишечника посилюється дією глікозидів сени (з плодів сени). Похідний 1,8-дигідроксиантрацену, діюча речовина з плодів сени вузьколистої, пригнічує ритмічні скорочення і стимулює перистальтичні скорочення. Препарат прискорює проходження вмісту через кишечник завдяки скороченню часу, протягом якого калові маси перебувають у товстій кишці. Окрім того, завдяки стимуляції секреції активного хлориду у

просвіт кишечника виділяються вода та електроліти. Спеціальна фармацевтична форма препарату у вигляді гранул уповільнює вивільнення сенозидів з агіолаксу та дозволяють уникнути швидкого накопичення високих концентрацій сенозидів.

Приймають препарат всередину, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини (приблизно 250 мл), переважно ввечері (не раніше ніж через 30–60 хвилин після прийому їжі). Призначають дорослим та дітям віком від 12 років по 1-2 чайні ложки ввечері один раз на добу. Дія препарату настає через 8–12 годин. Препарат переноситься добре.

**Побічні ефекти** (див. розділ 6.11).

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами** (див. розділ 6.10).

## **6.8. Клінічна фармакологія поліферментних ЛЗ**

Виділяють декілька аспектів дії ферментних препаратів:

- 1) первинний – гідроліз харчових субстратів;
- 2) вторинний - зменшення абдомінального болю (при панкреатиті), диспепсії (відчуття тяжкості, метеоризму, відрижки, порушення випорожнення тощо).

Сучасні ферментні препарати ефективні для замісної терапії при гіпо- та антацидних гастритах, хронічному холециститі та хронічному панкреатиті. Другий аспект використання ферментних препаратів - зняття больового синдрому і диспепсії (за ранніми показаннями) - пояснюється тим, що ферментні препарати, так само як і власні панкреатичні ферменти, руйнують регуляторні білки, внаслідок цього зменшуються продукція і вивільнення відповідних гормонів, а це приводить до зниження тиску в протоках і паренхімі органа, зменшення його ішемії, напруги капсули, а отже, зменшення больового синдрому. Основну роль у механізмі зворотного зв'язку відіграють протеази. Для гарантії “включення” цього зворотного зв'язку рекомендують застосовувати безоболонкові таблетовані препарати з достатнім вмістом протеаз.

Залежно від свого складу ферментні препарати можна поділити на декілька груп:

1. екстракти слизової оболонки шлунка, основною діючою речовиною яких є пепсин (абомін, ацидин-пепсин, пепсидил, пепсин);
2. пептичні ензими, які представлені амілазою, ліпазою й трипсином (креон, панкреатин, панцитрат, мезим-форте, трифермент, пангрол, проліпаза, панкурмен, неонпампур);
3. ферменти, які містять у своєму складі, крім панкреатину, компоненти жовчі, геміцелюлозу (дигестал, кадистал, фестал, котазим-форте, мензим, панстал, рустал, ензистал);
4. комбіновані ферменти:
  - комбіцин – комбінація панкреатину і екстракту рисового грибка;
  - панзинорм-форте – комбінація ліпази, амілази, трипсину, хімотрипсину і холевої кислоти, гідрохлориду амінокислот;
  - панкреофлат – комбінація панкреатину і диметикону;
5. ферменти, які містять лактазу (тилактаза, лактраза).

Склад найбільш поширених ФП відображений у таблиці 46. Усі наведені препарати містять ферменти підшлункової залози, але не є взаємозамісними. Кожна із груп має чіткі показання та протипоказання до призначення. Недотримання показань і правил прийняття ФП може призвести до небажаних побічних реакцій.

ТАБЛИЦЯ 46

### Порівняльний склад ферментних препаратів

Назва препарату	Ліпаза	Протеаза	Амілаза	Додаткові компоненти
Мезим-форте	3 500 Од	250 Од	4 200 Од	
Панкурмен	875 Од	63 Од	1050 Од	Екстракт куркуми
Панзинорм-форте	6 000 Од	4500 Од трипсину	7500 Од	Пепсин 50 Од +холева к-та

		+ 1500 Од  хімотрип сину		+НСІ+аміно- кислоти
Фестал	6 000 Од	300 Од	4 500 Од	Компоненти жовчі, геміцелюлоза
Панкреати н (Югославія )	43000 Од	200 Од	3500 Од	
Ораза	Комплекс аміло- та ліполітичних ферментів			
Солізим	20 000 Од			
Креон (1000)ОД	10000 Од	600 Од	8 000 Од	
Креон (25000) Од	25000 Од	1000 Од	18 000 Од	
Пангрол (20000) Од	20000 Од	900 Од	12 000 Од	
Абомін	Комплекс протеолітичних ферментів: в 0,2г 50000 Од			
Панкреофл ат	6 500 Од	400 Од	500 Од	Диметикон

Перша група препаратів спрямована, в першу чергу, на компенсацію порушення діяльності шлунка. Пепсин, катепсин, пептидази, які входять до їх складу, розщеплюють практично всі природні білки. Показані переважно при гіпоацидних гастритах. Протипоказані при

захворюваннях, які пов'язані з підвищеним кислотоутворенням: при виразковій хворобі, гастритах, асоційованих із *Helicobacter pylori* (вивільненням гістаміну під їх впливом супроводжується антагоністичною дією з препаратами, які входять до складу стандартної схеми лікування цих захворювань).

Найбільш універсальними препаратами для нормалізації травлення в травному тракті при будь-якому розладі є препарати другої групи, які містять панкреатин (креон, панкреатин, мезим-форте 3 500, мезим-форте 10 000, пангрол 20 000), до складу якого входять протеази, амілаза, ліпаза. Вони ефективні як замісна терапія для корекції ексекреторної недостатності підшлункової залози.

Для збереження активності таблетованих ферментів у шлунку їх слід вживати одночасно з антацидами, антисекреторними засобами. Таблетовані ФП проявляють активність вже в початкових відділах дванадцятипалої кишки і руйнують релізинг-пептиди. Якщо у пацієнта виражена зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози із зниженням продукції бікарбонатів, відбувається закислення дуоденального вмісту. При цьому двооболонкові (креон) ФП, які відкриваються при  $\text{pH} > 5,5$ , можуть оголити ферменти в нижніх відділах ДПК і верхніх відділах порожньої кишки. У таких умовах ферменти і релізинг-пептиди будуть роз'єднані, і механізм зворотного зв'язку не спрацює. Безоболонкові (мезим) ФП в цьому плані вважають надійнішими – вони обов'язково “спрацюють” в початкових відділах ДПК. Але у разі тяжкої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози з піком концентрації бікарбонатів  $< 50$  ммоль/л протеази не пригнічують панкреатичну секрецію і больовий синдром не знімається.

При вираженій зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози ефективнішими є двооболонкові мікросферичні препарати. Достатньо 1-2 капсул креону 10000 або 1 капсули креону 25000 (за необхідності можливо застосовувати і більшу разову дозу – 2-3 капсули). Креон є “золотим стандартом” ФП для замісної терапії.

Найбільш ефективним ферментним препаратом третьої групи, до складу якого входить жовч, є фестал. Жовчні кислоти підвищують скоротливу функцію жовчного міхура, сприяють виробленню холецистокініну, стимулюють панкреатичну секрецію, активують панкреатичні ферменти в дванадцятипалій кишці, посилюють кишкову перистальтику. Наявність геміцелюлози сприяє зменшенню диспепсії, відчуття тяжкості в правому підребер'ї, покращанню евакуації хімусу з верхніх відділів травного тракту, ліквідації закрепів, дуоденостазу, метеоризму.

Основні показання до призначення таких препаратів:

- порушення шлункової секреції (гіпо- та анацидний гастрит, стан після резекції шлунка);
- гіпомоторна дискінезія жовчевивідних шляхів та солубілізація жиру (жовчні кислоти та солі підвищують скоротливу функцію жовчного міхура, нормалізують біохімічні властивості жовчі);
- синдром подразненого товстого кишечника з порушенням його тону й моторної функції (компоненти жовчі посилюють моторику кишечника і сприяють ліквідації закрепів, геміцелюлоза, що входить до складу, покращує травлення рослинної їжі);
- зняття диспепсичних симптомів після переїдання.

Протипоказання до призначення препаратів, які містять жовч, такі:

- хронічні гепатити, цироз печінки (жовчні кислоти ентерогепатогенним шляхом надходять в печінку, де метаболізуються);
- діарея різного походження, яку вони можуть посилювати;
- виражене загострення хронічного панкреатиту, виразкової хвороби;
- дуоденогастральний рефлюкс;
- ерозивні ураження слизової шлунка та дванадцятипалої кишки (декон'юговані жовчні кислоти пошкоджують слизову оболонку травного тракту).

Наявність у складі комбінованих препаратів, крім ферментів підшлункової залози, компонентів жовчі, пепсину та гідрохлоридів амінокислот (панзинорм), забезпечує нормалізацію процесів травлення у хворих на гіпо- та анацидний гастрит. В останніх порушені також функція підшлункової залози, утворення та виділення жовчі. У хворих

на гіперацидний гастрит, виразкову хворобу використання панзинорму сприяє підвищенню активності протеолітичних ферментів, підвищенню кислотності, що призводить до стійкої печії. Панзинорм, так само як і препарати 1-ї групи, не рекомендується призначати при захворюваннях, які асоціюють з *Helicobacter pylori*. Це пов'язано з тим, що пепсин і соляна кислота, які входять до його складу, можуть знижувати активність кислоторегулюючих препаратів антигелікобактерної терапії.

Препарати, до складу яких входить диметикон (панкреофлат), крім нормалізації функції ПЗ, сприяють зменшенню газоутворення. Обмеження для приймання такі, які притаманні препаратам 2-ї групи (гострий панкреатит, загострення хронічного панкреатиту).

Побічні ефекти: алергічні реакції, тривале застосування у високих дозах може призвести до підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові.

Його з обережністю слід приймати одночасно з антацидами, які містять гідроокис алюмінію й карбонат магнію (послаблюють дію ФП).

## **6.9. Клінічна фармакологія лікарських засобів**

### **для усунення больового синдрому при захворюваннях ШКТ**

Етіотропне і патогенетичне лікування абдомінального болю залежить від діагнозу. Прикладом неспецифічних лікувальних заходів, які впливають на патогенез кислотозалежних захворювань і водночас зменшують вираженість абдомінального болю, є призначення *антисекреторних засобів*. Причому швидше діють антациди. Окрім того, для зменшення болю при пептичній виразці шлунка і дванадцятипалої кишки застосовують препарати, що захищають нервові закінчення від ушкоджуючих впливів, тобто в'язучі, обволікаючі, адсорбуючі засоби.



Для усунення больового синдрому при більшості захворювань органів черевної порожнини широко використовують *спазмолітики*. Спазмолітики ефективні при абдомінальному болю у тому випадку, якщо він зумовлений спазмом гладких м'язів і/або розтягуванням стінок порожнистих органів. При цьому спазмолітики усувають спазм, відновлюють пасаж вмісту порожнистих органів із зменшенням розтягування їх стінок та порушення механо-і барорецепторів. Важливим є те що спазмолітики не впливають безпосередньо на ноцицепцію (не є анальгетиками в прямому сенсі), тому не перешкоджають діагностиці гострої хірургічної патології.

**М-холінолітики** широко використовуються в гастроентерології, оскільки блокують мускаринові рецептори, що містяться в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка та гладких м'язах шлунково-кишкового тракту. До недавнього часу М-холінолітики поділяли тільки на алкалоїди групи атропіну та синтетичні атропіноподібні засоби. На сьогоднішній час з'явилися засоби з більш селективною дією, поділені на підтипи мускаринових рецепторів.

Блокуючи холінорецептори парієтальних, а також гастринопродукуючих клітин, які опосередковують секрецію гастрину, М-холінолітики ліквідують вагусний холінергічний вплив як на базальну, так і на стимульовану секрецію. Виділення шлункового соку зменшується як об'ємом, так і за загальним вмістом НСІ. Разом з цим кислотність соку зменшується менш помітно. У терапевтичних дозах атропіноподібні холінолітики зменшують, але не ліквідують секрецію, викликану гістаміном, алкоголем, кофеїном. Холінолітики суттєво підсилюють і пролонгують дію антацидних засобів. Об'єм і трипсинова активність панкреатичного соку також знижуються, можливо, вторинно за рахунок скидання в дванадцятипалу кишку і зменшення виділення секретину. Знижується також секреція мукоцитів шлунку та продукція бікарбонату. Під впливом холінолітиків помітно змінюється моторна функція ШКТ, знижуються тону́с, амплітуда та частота перистальтичних скорочень, послаблюються сфінктери. Цей ефект

пов'язують з блокадою термінальних холінергічних нейронів інтрамуральних сплетень.

Під впливом атропіну виявляється певний зв'язок між дозою та ефектом холінергічної блокади. Реальна клінічна антисекреторна дія атропіну розвивається при досить високому ступені блокади периферичних холіноблокаторів. Тому зрозуміло, що паралельно з бажаним терапевтичним ефектом звичайно розвиваються супутні небажані ефекти (тахікардія, зниження саливації, зміна акомодатії та ін.). Тому раціонально призначати холінолітики з антацидними засобами для взаємного посилення та пролонгації терапевтичної дії. Виходячи з цього, атропіноподібні препарати не показані при глаукомі, аденомі простати, стенозі воротаря. В останніх двох випадках, знижуючи тonus та скорочувальну здатність непосмугованих м'язів шлунка та сечового міхура, холінолітики можуть викликати декомпенсацію евакуаторної функції. Послаблюючи нижній стравохідний сфінктер, холінолітики можуть погіршувати стан хворого при рефлюксовому езофагіті. Неселективні холінолітики можуть застосовуватися переважно як антисекреторні чи регулюючі моторику засоби. У першому випадку вони призначаються, як правило, за 15—20 хв до їди, що дозволяє отримати найбільший інгібуючий ефект на висоті травної секреції та пролонгувати буферний вплив їжі на кислотність шлункового вмісту. Не менш важливу роль відіграють атропіноподібні холінолітики як регулятори моторики, особливо при гіперкінетичному та спастичному варіантах дисмоторики, при синдромі подразненого кишечника.

За рахунок комплексу секреторно-моторних впливів холінолітики мають заспокійливий ефект і чинять виражену симптоматичну дію при виразковій хворобі та хронічному гастриті з підвищеною секреторною функцією.

Найпоширеніші препарати холінолітиків:

– препарати красавки (настоянка беладони, екстракт беладони сухий);

- комбіновані препарати красавки (бекарбон, беластезін, белалгін);
- препарати природного походження: атропіну сульфат, платифіліну гідротартрат, скополаміну бутилбромід та прифініуму бромід;
- синтетичні препарати: метацин.

На сьогоднішній день найчастіше в схеми лікування виразкової хвороби та хронічного гастриту з підвищеною секреторною функцією включають метацин всередину по 6 мг на добу або по 1 -2 мл 0,1% розчину під шкіру, 1-3 рази на добу.

Ширше застосовують скополаміну бутилбромід та прифініуму бромід.

**Скополаміну бутилбромід** частково абсорбується після перорального прийому (8 %), системна біодоступність — менше 1 %. Незважаючи на низьку концентрацію в сироватці крові, досить високий вміст скополаміну та його метаболітів визначають у місцях дії препарату — органах шлунково-кишкового тракту, в тому числі печінці та жовчних шляхах, а також у нирках. Слабо зв'язується з білками плазми крові, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Період напіввиведення з плазми крові — 1-2 год. Метаболізується в печінці, виводиться з жовчю та сечею переважно у незмінному вигляді. Призначають перорально в дозі 10 мг 3-5 разів на добу, при парентеральному введенні (внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньовенно) — 2-4 мл 2-3 рази на добу.

**Побічні дії та взаємодії** (див у розділах 6.11 і 6.10 відповідно).

**Прифініуму бромід** після перорального та парентерального введення швидко елімінується з сироватки крові. Тривалість періоду напіввиведення становить 2,13 год. Препарат слабо абсорбується шлунково-кишкового тракту, виводиться з калом, а також із сечею (близько 50 % у незмінному вигляді). Антихолінергічні властивості препарату можуть призводити до підвищення внутрішньоочного тиску, тому прифініуму бромід протипоказаний при глаукомі. У пацієнтів з гіперплазією передміхурової залози знижується частота сечовипускань та збільшується максимальний об'єм сечового міхура, що призводить до посилення дизурії. При внутрішньом'язовому та внутрішньовенному

введені в дозі 1-2 мл максимальна добова доза становить 90 мг. Перорально приймають в дозі 15-30 мг 3 рази на день.

**Побічні дії та взаємодії** (див у відповідних розділах 6.11 і 6.10).

Зважаючи на побічні ефекти неселективних М-холіноблокаторів, був синтезований селективний М-холіноблокатор гастроцепін, який блокує тільки М<sub>1</sub>-холінорецептори парієтальних клітин слизової оболонки шлунка.

## Гастроцепін

**Фармакокінетика.** Після приймання всередину лікувальна концентрація утримується в плазмі крові протягом 24 год. Тривалість періоду напіврозкладу складає 11 год; пік концентрації через 2 год. Виводиться з організму головним чином з сечею. Препарат тривалий час знаходиться в сироватці крові. Приймання 2 рази на добу забезпечує достатню рівномірну та високу його концентрацію в крові. Гастроцепін не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

**Фармакодинаміка.** Механізм дії гастроцепіну, що пригнічує базальну та стимульовану шлункову секрецію, пов'язаний з селективною блокадою мускаринових рецепторів ацетилхоліну, що знаходяться у клітинах слизової оболонки шлунка, які продукують пепсин.

**Показання.** Гострі та хронічні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит з підвищеною кислотністю.

**Протипоказання.** Перші 3 міс. вагітності, глаукома, гіпертрофія статевої залози.

**Побічні явища і взаємодія** (див у розділі 6.11 і 6.10).

**Спосіб застосування та дози.** Гастроцепін приймають по 1 табл. (25 мг або 50 мг) вранці та ввечері за півгодини до їди. Ампули можуть застосовуватись як для внутрішньом'язових, так і для

внутрішньовенних ін'єкцій. Вміст однієї ампули — свіжоприготовлений розчин — вводять через кожні 12 год.

Класичним представником міотропних спазмолітиків (блокатором натрієвих каналів) є *дуспаталін* (діюча речовина - мебеверину гідрохлорид, похідне метоксибензаміну). Його особливістю є те, що гладком'язові скорочення пригнічуються не повністю, тобто зберігається нормальна перистальтика після пригнічення гіпермоторики. Він має протиспастичний ефект, знижуючи проникність гладком'язових клітин для іонів натрію.

Дуспаталін в 20-40 разів ефективніший, ніж папаверин, за здатністю розслабляти сфінктер Одді. Зокрема, він показаний пацієнтам із синдромом подразненого кишечника, що страждають як запором, так і діареєю, оскільки нормалізує кишкову перистальтику. При прийманні дуспаталіну всередину більше 90% дози його діючої речовини мебеверину всмоктується в кишечнику, але в незміненому вигляді препарат у крові не визначається, оскільки він метаболізується до неактивних продуктів в стінці кишечника та в печінці, тому діє тільки на травний канал. Метаболіти виводяться із сечею. Кумуляції мебеверину в організмі людини не відбувається, тому навіть у людей похилого віку немає необхідності змінювати його дозу. Призначається дорослим – по 1 таблетці 3 р/добу приблизно за 20 хв до їди або по 1 капсулі 2 рази на добу. Мебеверин не володіє антихолінергічною активністю, відповідно, не викликає побічних реакцій, що властиві атропіну. Мебеверин можна призначати при глаукомі і гіперплазії передміхурової залози, коли протипоказані холінолітичні засоби.

Інгібітори фосфодіестерази - *папаверину гідрохлорид*, *дротаверину хлорид* (*но-шпа*), *бенціклан* (*галідор*). Дротаверин відрізняється високою вибірковістю дії, блокуючи переважно фосфодіестеразу IV типу - ізофермент, який міститься в гладком'язових клітинах органів черевної порожнини. Спазмолітична дію дротаверину доповнюється тим, що він є антагоністом кальмодуліну. Зменшує в'язкість крові, агрегацію тромбоцитів, запобігає тромбоутворенню. Неселективний відносно травного каналу, викликає розширення судин і здатний викликати

гіпотензію. Застосування дротаверину обмежено артеріальною гіпотензією. Його з обережністю слід призначати при вираженому атеросклерозі коронарних судин, аритміях, у період вагітності й лактації. При лікуванні но-шпою можуть розвинутися запаморочення, нудота, серцебиття, безсоння, закрєп.

Протипоказаннями до призначення дротаверину вважають гіперчутливість до препарату, глаукому. Призначення дротаверину обмежене при аденомі передміхурової залози і вираженому атеросклерозі коронарних артерій. Папаверину гідрохлорид протипоказаний при гіперчутливості до нього, атріовентрикулярній блокаді, глаукомі, печінковій недостатності, а також у дитячому віці (до 6 міс) і при ризику гіпертермії.

Інгібітори фосфодіестерази показані при органічних і функціональних захворюваннях органів черевної порожнини, що перебігають зі спазмами гладких м'язів (жовчна, кишкова, ниркова коліки, кардіоспазм, панкреатит). В якості допоміжного засобу дротаверин призначають при бронхіальній астмі, деяких гінекологічних захворюваннях.

При абдомінальному болю, пов'язаному з вираженим спазмом гладкої мускулатури порожнинних органів ШКТ, що не знімаються іншими спазмолітиками, у клініці використовують наркотичні анальгетики. Найчастіше призначаються синтетичні і напівсинтетичні наркотичні анальгетики (*етилморфіну гідрохлорид, меперидин, промедол, фентаніл, трамадол, піритрамід*). 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 больового сприймання.

Потрібно пам'ятати, що наркотичні анальгетики можуть викликати серйозні побічні ефекти: запаморочення, ейфорія, дезорієнтація, нудота,

блювання, пригнічення дихального центру, звикання, фізична залежність.

При одночасному застосуванні з іншими препаратами, що чинять депресивний вплив на центральну нервову систему, можливе взаємне посилення ефектів.

## **6.10. Підходи до раціонального вибору ЛП при захворюваннях ШКТ та підшлункової залози**

Вибір найефективнішого і найбезпечнішого препарату при патології ШКТ визначають наступні чинники: нозологічна форма захворювання; стан основних функцій ШКТ; наявність супутніх захворювань; частота виникнення і вираженість побічних ефектів; функціональний стан органів виведення та метаболізму.

Функціональна диспепсія має здатність самотійно минати, але для пригнічення кислотності препаратами вибору є інгібітори протонного насоса, блокатори  $H_2$ -рецепторів гістаміну та антациди.

Для лікування диспепсії неуточненого походження у молодих пацієнтів використовуються блокатори  $H_2$ -рецепторів гістаміну, але для літніх пацієнтів необхідна обережність, оскільки у них симптоматика диспепсії може бути обумовлена раком шлунка.

Вибираючи антацидний засіб, потрібно враховувати, що препарати у вигляді суспензії та гелю діють швидше таблетованих форм, але тривалість дії їх менша. Антациди, що містять сполуки алюмінію або магнію, полегшують симптоми при виразковій диспепсії і при гастроєзофагеальному рефлюксі. Їх також іноді використовують при функціональній диспепсії.

Антациди, що містять магній, мають послаблюючий ефект, тому є препаратами вибору у пацієнтів, схильних до закрепів. Антациди, що містять алюміній, призначають пацієнтам зі схильністю до проносів.

Терапія інгібіторами протонного насоса і блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну може сприяти загоєнню НПЗП-індукованих виразок (особливо дуоденальних).

При хронічних гастритах типу В та виразковій хворобі антихелікобактерна терапія є терапією вибору. Ерадикацію *H. pylori* можна проводити в стадії загострення хвороби та у стадії ремісії. При загостренні неускладненої дуоденальної виразки у хворих без супутніх захворювань допустимо проводити тільки курс ерадикації *H. pylori* без подальшої монотерапії інгібітором протонного насоса, що скорочує терміни лікування і знижує його вартість. Мінімальна тривалість курсу лікування - 7 днів, доцільніше призначити лікування на 10 або 14 днів.

Лікування важких проявів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби на початку лікування проводиться інгібіторами протонного насоса, а потім терапію підбирають відповідно до тяжкості захворювання і відповіддю на проведену терапію.

До призначення проносного засобу важливо встановити наявність закрепку у пацієнта і його причину (визначити, чи порушення не є наслідком інших, невиявлених процесів). У цілому слід уникати проносних, за винятком тих випадків, коли натужування може призвести до загострення захворювання, наприклад стенокардії, або збільшує ризик кровотечі із прямої кишки при геморої. Проносні використовуються при закрепах, викликаних лікарськими засобами, для елімінації паразитів після протиглисної терапії і для очищення травного тракту перед проведенням хірургічних втручань і рентгенологічних процедур. Необхідність тривалого лікування закрепів зустрічається рідко, крім поодиноких випадків у людей похилого віку, препаратами вибору для яких будуть проносні препарати рослинного походження.

При гіпертонусі кишечника препаратами вибору будуть М-холінолітики, лікарські трави, що володіють спазмолітичною та протизапальною діями (ромашка, м'ята, календула); при зниженому тонусі кишечника - холіноміметики прямої і непрямої дії. При вираженій антиперистальтиці слід застосовувати церукал, еглоніл.



Раціональна терапія діареї визначається перш за все терапією основного захворювання. Вибір препарату залежить від виду діареї:

- при секреторній гострій бактерійній - антибактеріальні засоби з урахуванням чутливості збудника, ентерол (при неможливості призначити антибіотики);
- при секреторній гормональній (карциноїд, гастринома, медулярна карцинома щитоподібної залози) - аналоги соматостатину;
- при осмотичній - елімінаційна дієта при ферментопатіях, целиакії - відмова від послаблюючих з осмотичною дією;
- при моторній - інгібітори кишкової моторики (лоперамід);
- при ексудативній – протизапальні, в'язучі препарати.

### **Спільне застосування ЛП, які впливають на функцію ШКТ та підшлункової залози**

Останнім часом при лікуванні гастроентерологічних хворих часто використовують комбіновані препарати для посилення лікувального ефекту та з метою нівелювання побічної дії препаратів, які застосовуються окремо.

До таких препаратів належать антациди, що містять гідроксид магнію та гідроксид алюмінію - *альгельдрат магнію гідроокис* (алмагель, аламаг; алмафіл, алюмаг-тева анацид тощо). Їх дія визначається не стільки нейтралізацією соляної кислоти, скільки її адсорбцією. Крім того, ці препарати знижують протеолітичну активність шлункового соку, мають обволікаючі властивості, зв'язують лізолецитин і жовчні кислоти (що чинять несприятливу дію на слизову оболонку стравоходу чи шлунка). Антацидні препарати за рахунок алюмінію в їх складі оберігають слизову оболонку шлунка від дії агресивних факторів, підвищуючи вміст простагландинів і посилюючи секрецію бікарбонатів у слизовій оболонці шлунка, а також збільшуючи вироблення глікопротеїнів шлункового слизу. Така комплексна дія сприяє швидкому усуненню болю, печії та інших диспепсичних явищ при кислотозалежних захворюваннях стравоходу, шлунка і

дванадцятипалої кишки, а також прискорює епітелізацію ерозій та рубцювання виразок у травному тракті.

Препарати виявляють швидку, м'яку і тривалу антацидну, адсорбуючу й обволікаючу дію. Крім того, у складі цих препаратів сорбітол виявляє помірний жовчогінний та легкий проносний ефект (а під час тривалого застосування препаратів, особливо у високих дозах, можливий запор). Препарати серії альгельдрат магнію гідроокис можна призначати для симптоматичного та комплексного лікування хворим із пептичною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки, при гіперацидних станах, гострому і хронічному гастриті, гастродуоденіті, діафрагмальній грижі, езофагіті, деяких функціональних захворюваннях печінки і жовчних проток, метеоризмі, ентериті, коліті; для профілактики стресових виразок (наприклад, при великих площах опіків), а також виразок і кровотеч у разі тривалої терапії неспецифічними протизапальними препаратами і глюкокортикоїдами. Крім того, препарати серії альгельдрат магнію гідроокис застосовують у разі диспепсичних явищ, зумовлених порушенням режиму харчування, зловживанням алкоголем, тютюнопалінням.

Якщо домінує больовий синдром, доцільніше приймати *алмагель А*, до складу якого входить бензокаїн (анестезин).

В останні роки до складу антацидних препаратів включають інертні нетоксичні поверхнево-активні речовини — диметикон чи симетикон (активований диметикон) з піногасильними властивостями. Ці речовини, знижуючи поверхневий натяг пухирців газу, що утворюються в кишечнику при метеоризмі, сприяють їх абсорбції та/чи видаленню з травного тракту природним шляхом. *Алмагель нео* містить симетикон і рекомендується для застосування при станах, супроводжуваних підвищеним газоутворенням у травному тракті, зокрема гастроезофагеальній рефлюксній хворобі з явищами езофагіту, недостатності кардії та грижі стравохідного отвору діафрагми. У цих випадках піногасник, запобігаючи газоутворенню, знижує внутрішньошлунковий тиск, що сприяє усуненню симптомів захворювання. Крім того, у препараті *Алмагель нео* підвищений

абсолютний і відносний вміст гідроксиду магнію з метою посилення кислотонейтралізуючої активності препарату, а також для запобігання запору. Таким чином, завдяки комплексній терапевтичній дії препарату (антацидній, абсорбуючій, обволікаючій, вітрогінній) алмагель нео доцільно застосовувати у пацієнтів із захворюваннями травного тракту, супроводжуваних вираженою гіперацидністю та газоутворенням.

**Гідротальцид** належить до антацидних препаратів третього покоління і має унікальну шарово-сітчасту структуру, склад якої характеризується низьким вмістом алюмінію та інших легких металів. Препарат забезпечує швидку й тривалу нейтралізацію хлористоводневої кислоти шлункового соку без надмірного залужування вмісту шлунка з підтриманням рН на природному рівні від 3 до 5 одиниць. Препарат має гастропротекторну дію, захищаючи слизову оболонку шлунка завдяки тривалому зв'язуванню пепсину та хлористоводневої кислоти, а також активуючи власні фактори захисту шлунка. Застосування гідротальциду в терапевтичних дозах не призводить до підвищення концентрації магнію та алюмінію в плазмі крові й сечі, оскільки сполука практично не абсорбується з шлунково-кишкового тракту.

**Бекарбон** містить беладони екстракт густий, натрію гідрокарбонат. Зумовлює спазмолітичний, холінолітичний і антацидний ефекти, поєднуючи спазмолітичну дію алкалоїдів беладони з антацидними властивостями натрію гідрокарбонату. Його призначають при спазмах кишечника, підвищеній кислотності шлункового соку, в тому числі обумовленій розвитком гіперацидних гастритів, і диспепсії.

**Секрепат форте** містить аміноацетат дигідроксиалюмінію, гідроксид алюмінію (сухий гель), карбонат кальцію, трисилікат магнію гідратований. У секретаті форте врівноважуються можливі в'язучі властивості алюмінію та кальцію з послаблюючими магнію.

**Вікалін** містить вісмуту нітрат основний, магнію карбонат основний, натрій двовуглекислий, кору крушини в порошок, кореневище айру в порошок, келін, рутин. Вісмуту нітрат основний,

натрій двовуглекислий, магнію карбонат основний виявляють антацидну і в'язучу дію, кора крушини - послаблюючий ефект, кореневище айру має тонізуючий вплив на шлунок, келін – спазмолітичний ефект, рутин зменшує проникність капілярів. Вживають при хронічних гастритах, невиразковій диспепсії, гастро-езофагеальній рефлюксній хворобі.

**Вікаір** - містить вісмуту нітрат основний, магнію карбонат основний, натрію гідрокарбонат, кору крушини в порошку, кореневище айру в порошку.

Вісмуту нітрат, магнію карбонат, натрію гідрокарбонат мають антацидну дію - утворюють плівку з колоїду, що захищає чутливі нервові закінчення від дії подразнювальних речовин і соляної кислоти на слизову оболонку шлунка; в'язучу дію - викликають дегідратацію або часткову коагуляцію тканинних білків і утворюють альбумінати, що захищають слизову оболонку; кора крушини викликає послаблювальний ефект за рахунок хризофанової кислоти, що стимулює перистальтику товстої кишки та зменшує всмоктування у ній води; кореневище айру вміщує гіркоти, що сприяють покращанню травлення. Застосовують для лікування гіперацидних гастритів, функціональної диспепсії.

Перспективним для лікування гастриту типу В та виразкової хвороби з метою ерадикації хелікобактерій є використання комбінованих протихелікобактерних препаратів, таких як пілобакт (омепразол, кларитроміцин, тінідазол), пілорид, (ранітідину вісмуту цитрат), гастростат (субцитрат вісмуту, метранідазол, тетрацикліну гідрохлорид), хелікоцин (метронідазол, амоксицилін). Результати мікробіологічних досліджень доводять синергічну дію таких комбінацій на *Helicobacter pylori*.

Бактерицидну дію щодо *Helicobacter pylori* має бісмофальк, комбінований препарат, що містить вісмуту субгалат та вісмуту субцитрат. У кислому середовищі шлунка і дванадцятипалої кишки вісмут субгалат і вісмут субнітрат утворюють комплекси з глікопротеїнами, що виділяються з пошкодженої слизової оболонки. Цей преципітат, що містить вісмут, формує захисний шар на поверхні ерозій і виразок, що оберігає їх від дії соляної кислоти і пепсину. Препарат посилює процеси регенерації слизової оболонки шлунка, підвищує вироблення слизу і покращує її захисні властивості.

**Бекарбон** містить екстракт беладони густий та натрію гідрокарбонат. Зумовлює спазмолітичний, холінолітичний і антацидний ефекти, поєднуючи спазмолітичну дію алкалоїдів беладони з антацидними властивостями натрію гідрокарбонату. Бекарбон призначають при спазмах кишечника, підвищеній кислотності шлункового соку, в тому числі обумовленій розвитком гіперацидних гастритів, і диспепсії.

**Беластезін** містить екстракт беладони густий та бензокаїн. Має анагетичну та спазмолітичну дії. Анагетична дія обумовлена активним поверхневим місцевим анестетиком бензокаїном (анестезин); спазмолітична дія – алкалоїдами беладони. Беластезин призначають при спазмах і болях у шлунку, при спазмах гладких м'язів інших органів черевної порожнини.

**Ніковерин** містить папаверину гідрохлорид, кислоту ніотинову. Така комбінація дозволяє посилювати спазмолітичну дію. Знімає больовий синдром, що пов'язаний зі спастичними скороченнями мускулатури шлунка та кишечника.

**Метеоспазміл** містить альверину цитрату та симетикон. Альверин - міотропний спазмолітик, дія якого не супроводжується атропіноподібним ефектом або гангліоплегічною антисекреторною активністю. Він регулює моторику шлунково-кишкового тракту шляхом нейрогенного та міогенного контролю скоротливості кишкової стінки та модуляції парієтальних механорецепторів. Симетикон (диметикон з добавкою 3-7 % кремнезему) – гідрофобна полімерна сполука з низьким поверхневим натягом, знижує газоутворення у кишечнику та покриває захисною плівкою стінки шлунково-кишкового тракту. Застосовують при функціональних розладах травного тракту, що проявляються болем у животі, метеоризмом, відрижкою, нудотою, закрепом, проносом або їх чергуванням.

У гастроентерологічній клініці широко використовують комбіновані поліферментні препарати та пробіотики. Склад препаратів, характер дії покази до застосування (див вище).

## Взаємодія з ЛП інших фармакологічних груп

**Анорексигенні препарати в комбінації** з антигіпертензивними викликають зниження антигіпертензивного ефекту; з інгібіторами МАО – небезпечний підйом АТ; з психостимулюючими засобами – зростання ефекту обох препаратів; з похідними фенотіазину – зниження ефекту анорексигенних препаратів; з циклічними амінами - зростання антивірусного ефекту, можлива надмірна стимуляція і збудження ЦНС.

**Поліферментні препарати** знижують ефект антагоністів вітаміну К, ацетилсаліцилової кислоти, неселективних інгібіторів МАО; зменшують всмоктування препаратів заліза; при поєднанні з М-холіноблокаторами - посилюють антихолінергічний ефект.

**Антациди** знижують ефективність поліферментних препаратів, сприяють виділенню нирками сульфамідів. При тривалому прийомі у великих дозах антацидів може значно підвищитися вміст у крові антигістамінних препаратів і проявитися їх підвищена активність, сповільнюється всмоктування антагоністів вітаміну К, знижується кардіотонічний ефект глікозидів наперстянки, знижується всмоктування антидепресантів (неселективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення моноамінів), знижується ефективність пеніцилінів, тетрациклінів, фторхінолонів, препаратів заліза, збільшується ефективність саліцилової кислоти та її похідних.

**H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори в поєднанні** з антацидами знижують всмоктування H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів; з вітаміном К – посилюють антикоагулянтний ефект; з М-холіноблокаторами – збільшують ефект H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів, посилюють кардіотонічний ефект глікозидів наперстянки.

**Блокатори протонної помпи** посилюють ефект антитромботичних препаратів; сповільнюють виведення діазепаму; змінюють біодоступність та знижують всмоктування кетоконазолу; з кларитроміцином підвищують концентрацію обох препаратів в плазмі

крові; змінюють біодоступність препаратів заліза; сповільнюють елімінацію препаратів, які метаболізуються в печінці; посилюють дію фенітоїну та сповільнюють його виведення.

**Препарати вісмуту** застосовуються з обережністю з антидіабетичними, антитромботичними, протиподагричними засобами; знижують всмоктування тетрациклінів та зменшують їх біодоступність; підвищують ризик розвитку токсичних ефектів саліцилової кислоти та її похідних.

**Препарати красавки в поєднанні** із засобами, що пригнічують ЦНС, викликають різке пригнічення ЦНС (уникати сумісного застосування); з антацидами знижують ефективність препаратів красавки; з антигістамінними засобами небезпечно посилюють седативний ефект; з антагоністами вітаміну К знижують антикоагулянтний ефект; з гормональними контрацептивами знижують контрацептивний ефект; з глюкокортикостероїдами знижують ефективність глюкокортикостероїдів; з НПЗП знижують протизапальний ефект; з органічними нітратами підвищують внутрішньоочний тиск; з гіпохолестеринемічними засобами збільшують ризик розвитку рабдоміолізу та гострої ниркової недостатності; з препаратами калію провокують утворення виразок кишечника.

**Послаблюючі засоби в комбінації** з  $\alpha$ - і  $\beta$ -адреноміметиками зменшують дію послаблюючих засобів; з адреноблокаторами посилюють дію послаблюючих засобів; з антиаритмічними препаратами знижують антиаритмічну дію, оскільки тривале застосування проносних може викликати гіпокаліємію; з діуретиками зменшують вміст в організмі іонів калію, натрію, магнію та ін., можливий розвиток дегідратації організму; з мінералокортикоїдами сприяють розвитку гіпокаліємії; з недеполяризуючими міорелаксантами посилюють їх ефекти. М-холіноблокатори й антигістамінні засоби зменшують дію послаблюючих препаратів, М-холіноміметики й антихолінестеразні препарати – навпаки, посилюють дію послаблюючих засобів.

Всмоктування серцевих глікозидів і їх активність при спільному прийомі з проносними засобами зменшуються; гіпокаліємія, яка розвивається на фоні тривалого приймання послаблюючих засобів, може спричинити прояви токсичних ефектів серцевих глікозидів.

**Сукральфат** зменшує всмоктування жиророзчинних вітамінів, дигоксину, норфлуксацину, офлуксацину, ципрофлоксацину, фенітоїну, теофіліну; сповільнює абсорбцію тетрациклінів.

**Ентеросорбенти** можуть зменшувати ефективність засобів, що застосовуються одночасно з ними, тому ентеросорбенти приймають за 1-1,5 години до або через такий же час після приймання інших ЛЗ.

**Дротаверин** зменшує протипаркінсонічний ефект леводопи і спазмогенну активність морфіну; посилює ефект М-холіноблокаторів і спазмолітиків, особливо при внутрішньовенному введенні; у поєднанні з неселективними інгібіторами МАО, новокаїнамідом, хінідином посилює гіпотензію, а фенобарбітал підвищує спазмолітичний ефект.

**Метоклопрамід у комбінації** з антипсихотичними засобами збільшує ймовірність розвитку екстрапірамідних розладів; з інсуліном дає непередбачувану зміну рівня цукру в крові; з препаратами, що пригнічують ЦНС, посилює депресивний ефект, загальмованість. М-холіноблокатори, анальгетики опіоїдні знижують ефект метоклопраміду, а метоклопрамід знижує ефект бромкриптину. Метоклопрамід посилює всмоктування ацетилсаліцилової кислоти, препаратів літію, тетрациклінів, леводопи, парацетамолу і знижує всмоктування бромкриптину, глікозидів наперстянки, нізатидину.

При одночасному застосуванні *ондансетрону та тропісетрону* з індукторами мікросомальних печінкових ферментів системи цитохрому P<sub>450</sub> (барбітурати, карбамазепін, гризеофульвін, закис азоту, папаверин, фенілбутазон, фенітоїн, гідантоїни, рифампіцин, толбутамід та ін.) можливе зниження клінічної ефективності препаратів.

**Сульпірид** посилює депресивний вплив інших препаратів з депримуєчим типом дії та алкоголю на центральну нервову систему.



Антацидні засоби (сукральфат) при одночасному прийомі та протягом 2 год після застосування порушують всмоктування сульпіриду. Сульпірид не можна застосовувати одночасно з препаратами леводопи (антагонізм дії).

**Тіетилперазин** потенціює дію етанолу, бензодіазепінів, опіоїдних анальгетиків та інших препаратів, що пригнічують функції ЦНС.

При тривалому застосуванні *агіолаксу* у високих дозах можливе посилення дії серцевих глікозидів та вплив на дію антиаритмічних препаратів у зв'язку з можливістю розвитку гіпокаліємії. При одночасному застосуванні з тiazидними діуретиками, глюкокортикоїдами, препаратами кореня солодки збільшується ризик розвитку гіпокаліємії.

### **Особливості використання лікарських засобів для лікування ШКТ при наявності супутньої патології. ЛП, які можуть негативно впливати на стан ШКТ та підшлункової залози**

Сучасному лікарю часто доводиться працювати з пацієнтами, котрі окрім гастроентерологічної патології одночасно страждають від супутніх захворювань. За наявності поліморбідності потрібно враховувати негативний вплив окремих груп лікарських препаратів на ШКТ.

Так, при лікуванні запальних захворювань суглобів використовуються НПЗП, які часто викликають НПЗП-гастропатії. Найменший ризик розвитку гастро- і дуоденопатій, ускладнених кровотечею, мають ібупрофен і диклофенак, а найбільший — азопропазон, кеторолак, піроксикам, аспірин, дифлунізол; напроксен і суліндак займають проміжне положення.

Особливостями використання НПЗП є призначення найменш ульцерогенних НПЗП або селективних (мелоксикам, німесулід) та високоселективних (целекоксиб, рофекоксиб) інгібіторів ЦОГ-2; профілактичне призначення противиразкових препаратів (інгібітори протонної помпи - омепразол, лансопразол; блокатори H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну (циметидин) або аналоги простагландинів (мізопростол); за

неможливості повністю відмовитися від прийому НПЗП варто максимально зменшити дозу й лікування проводити під ендоскопічним контролем; рекомендувати приймання препаратів після їжі.

Профілактика захворювань, які супроводжуються підвищеною агрегацією тромбоцитів: тромбози, емболії, ІХС, порушення мозкового кровообігу, післяопераційний період після аортокоронарного шунтування, черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики, в якості антиагреганта потребують тривалого призначення ацетилсаліцилової кислоти. Для зменшення ульцерогенної дії ацетилсаліцилової кислоти використовують препарат кардіомагніл. Гідроксид магнію, який входить у склад кардіомагнілу, захищає слизову оболонку шлунково-кишкового тракту від безпосереднього подразливого впливу ацетилсаліцилової кислоти.

Причиною звиразкування слизової ШКТ та появи шлунково-кишкових кровотеч може бути прийом глюкокортикоїдів в якості протизапальних, протилергічних, імуносупресивних засобів. Частота і тяжкість ускладнень з боку ШКТ при прийомі глюкокортикоїдів зростає із збільшенням дози препарату та/або тривалості лікування.

*Для профілактики ускладнень* препарати для перорального застосування приймати після їди і перевагу віддавати альтернуючій схемі терапії та місцевому застосуванню препаратів (інгаляційне, нашкірне, внутрішньосуглобове).

Відомо, що при лікуванні гострих та загострень хронічних запальних захворювань бактеріальної етіології ЛОР-органів, пневмоній використовують хіміотерапевтичні препарати, які мають широкий спектр дії (антибіотики, сульфаніламідни тощо). Ці препарати можуть бути причиною виникнення кишкового дисбактеріозу внаслідок пригнічення нормальної кишкової флори і розвитку тих мікроорганізмів, які мають до них стійкість. Тому особливостями використання хіміотерапевтичних препаратів є проведення терапії препаратами в максимальних дозах до повного виздоровлення, краще препарати вводити парентерально; періодична заміна широкоживаних препаратів недавно створеними або такими, що рідко призначаються (резервними); не слід замінювати препарати, якщо між ними існує перехресна стійкість; один раз в рік оцінювати вид антибактеріального препарату і результати його лікування; один раз в рік оцінювати збудник і його стійкість госпітальних штамів.

## **Вплив функціонального стану шлунка, кишечника та підшлункової залози на клінічну ефективність ЛП**

Характер всмоктування лікарських препаратів (швидкість і повнота всмоктування та ін.) у ШКТ може змінюватися при ураженні окремих його ділянок патологічним процесом різного походження. Зазвичай при вираженій патології ШКТ відбувається зниження швидкості і ступеня всмоктування ліків у системний кровоток. Проте в деяких випадках, особливо для препаратів із значним ефектом «первинного проходження», наприклад, для пропранололу, може відбуватися збільшення біодоступності при окремих ураженнях ШКТ. Це явище пояснюється зниженням біотрансформації препаратів у процесі всмоктування, внаслідок чого більша частина незміненого препарату досягає системного кровотоку. Хірургічне видалення частини ШКТ погіршує всмоктування більшості сполук; найбільше зниження біодоступності відбувається спочатку після операції, тому необхідно утриматися від призначення таким хворим препаратів всередину, особливо препаратів з поганим всмоктуванням, таких, наприклад, як дигоксин.

У шлунку більшість лікарських засобів в нормі не всмоктуються або всмоктуються дуже мало. Проте захворювання шлунка іноді істотно впливають на всмоктування препаратів в кишечнику. Наприклад, відмічена затримка всмоктування цефалексину у хворих з перніціозною анемією, у яких була ахлоргідрія і атрофія слизової оболонки шлунка. Разом з тим всмоктування антибіотика не змінювалося у хворих, котрим 3 роки назад була проведена часткова гастроектомія з приводу пептичної виразки шлунка. Деякі зміни у всмоктуванні ампіциліну відмічені у хворих після гастроектомії і після резекції 2/3 шлунка. При загостренні хронічного гастриту і виразкової хвороби спостерігалось уповільнення всмоктування левоміцетину. Разом з цим у хворих з ахілією всмоктування препаратів, що зазвичай руйнуються кислотою шлункового соку, наприклад бензилпеніциліну, підвищується.

Всмоктування прийнятих всередину препаратів порушується при виражених змінах в тонкому кишечнику, де відбувається переважно всмоктування більшості препаратів (при хронічному катаральному запаленні слизової оболонки травного тракту порушується

всмоктування вітаміну В<sub>12</sub>). У хворих з атрофією ворсинок слизової тонкої кишки спостерігалось зниження всмоктування сульфафуразолу, циклосерину і деяких інших препаратів. При патології травного тракту неінфекційної природи спостерігається збільшення всмоктування і зниження ступеня ацетилювання деяких сульфаніламідних препаратів.

Відомі випадки уповільнення і зменшення всмоктування ліків при застійній серцевій недостатності (гідрохлортіазиду, новокаїнамідну, хінідину), при інфаркті міокарда (дизопірамідну), хронічному алкоголізмі (діазепаму) й інших захворюваннях.

### **6.11. Побічна дія ЛП, які застосовуються при захворюваннях ШКТ і підшлункової залози. Прогнозування, клінічні прояви, профілактика і шляхи усунення**

#### **Противиразкові препарати**

Перелік понумерованих препаратів для лікування пептичних виразок поданий в таблиці 47.

<p><b>Блокатори</b> <b>H<sub>2</sub>-гістаміноре-</b> <b>цепторів, M.-</b> <b>холінолітики*,</b> <b>інгі-</b> <b>бітори</b> <b>H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФ-</b> <b>ази**</b></p>	<p><b>Антацидні та</b> <b>обволікуючі</b> <b>засоби</b></p>	<p><b>В'язучі</b> <b>засоби</b></p>	<p><b>Репаранти,</b> <b>комбіновані*</b> <b>та інші</b> <b>проти-</b> <b>виразкові</b> <b>засоби*</b></p>	<p><b>Антихеліко-</b> <b>бактерні</b> <b>засоби</b></p>
--	---	---	---	---

1. Фамотидин	Монокомпонен	13.	15. Мізопро стол	23. Метро- нідазол
2. Циметидин	6. Алюмінію фос-фат	Вісмуту трикалію дицитрат	16. Метилурац ил	24. Хелі- коцин
3. Ранітидин	(Фосфалюгель)		17. Вікаїр*	
4. Пірензепін*	7. Карбальдрат	14.	18.	
5. Омепразол**	8. Симальдрат	Сукральф ат	Гастрофарм*	
	Комбіновані		19.	
	9. Маалокс		Ліквіритон**	
	10. Алюмаг		20. Плантаглю цид*	
	11. Альмагель		21.	
	12. Ренні		Дротаверин	
			22.	
			Бенциклан**	

ТАБЛИЦЯ 47

Типові побічні дії, які викликають вище пронумеровані препарати для лікування виразкової хвороби: диспепсія, закрепи (1-8, 11, 13-17, 23-24); зниження апетиту (1, 22-24); сухість у роті (1, 4, 22, 24); гепатотоксичність (1-3, 24); біль голови, запаморочення (1-3, 5, 14-16, 21-23); стомлюваність (1-3, 5, 11, 22); аритмії (1-3, 21, 22); лейкопенія (1, 3, 22-24); тромбоцитопенія (1-3, 5, 24); агранулоцитоз (1, 2, 21, 23); міалгія, артралгія (1-3, 5, 23, 24); гінекомастія, імпотенція (2, 3, 5, 23); шкірні реакції (1-3, 5, 13, 16, 18, 20-24); анафілактичний шок (3, 5, 18, 20, 24); синдром відміни (1-3, 6-12); фарбування калу в темний колір (13, 14, 17); енцефалопатія (13).

З боку ЦНС: шум у вухах (1, 23); лихоманка (1, 2); зменшення секреції потових залоз (4); відчуття жару, пригнічення дихального

центру, пітливість (21), тремор (22); порушення свідомості, атаксія, периферична нейропатія, судоми (15,23).

З боку серцево-судинної системи і крові: блокада серця (2, 3, 21); зниження артеріального тиску (3, 21); гематурія (5).

З боку шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок: розлади смаку (1, 23, 24); болі в епігастрії (11, 15, 24); псевдомембранозний коліт, дисбіоз (5, 23, 24); підвищення рівня креатиніну, гострий панкреатит (3); гіперкальціємія (12).

Більшість позашлункових побічних ефектів при прийомі фамотидину, циметидину, ранітидину - результат блокади  $H_2$ -гістамінових рецепторів.

Пригнічуючи секрецію водневих іонів і пепсину, блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів стимулюють збільшення продукції гастрину G клітинами антрального відділу шлунка, що може призвести до рецидивів виразки після раптової відміни препарату.

Синдром відміни  $H_2$ -гістамінових блокаторів виникає за рахунок зняття блокади і підвищення чутливості і щільності  $H_2$ -гістамінових рецепторів слизової оболонки шлунка. Синдром відміни антацидних засобів - результат ахлоргідрії, яка підсилює вироблення гастрину. Зв'язування соляної кислоти антацидами веде до швидкого падіння рН-шлункового соку, внаслідок цього посилюється продукція соляної кислоти.

**Фактори, що зменшують побічні дії:** при одночасному прийомі *метронідазолу* з фенобарбіталом знижується його концентрація і зменшується побічна дія. Метронідазол при одночасному застосуванні з дисульфірамом може викликати гострий психоз, тому його слід застосовувати через 2 тижні після відміни дисульфіраму. У процесі лікування метронідазолом необхідний систематичний контроль картини периферичної крові. При застосуванні метронідазолу і хелікоцину можливий розвиток кандидозу шлунково-кишкового тракту, порожнини рота, піхви. У цих випадках доцільне використання

протигрибкових засобів. З обережністю призначають хворим хелікоцин з алергічними захворюваннями та хворобами печінки. Метронідазол проходять через плаценту у високих концентраціях, є дані про дефекти головного мозку, кінцівок і геніталій. Метронідазол можна поєднувати з сульфаніламидами та антибіотиками.

За 30 хвилин до і після прийому *вісмуту трикалію* дицитрату, *сукральфату* не рекомендується приймати їжу, рідину, антацидні препарати. Алюмінію фосфат можна використовувати при вагітності і лактації.

При необхідності застосування *мізопростолу* у жінок дітородного віку слід попередньо проводити сироватковий тест на вагітність, який повинен залишатись від'ємним за 2 тижні до початку лікування препаратом. Протягом всього курсу лікування необхідно застосовувати надійні методи контрацепції. Мізопростол небажано приймати одночасно з протизапальними препаратами.

Слід обережно приймати *фамотидин*, *циметидин*, *ранітидин* пацієнтам з порушеннями функції печінки і / або нирок. Побічні дії у циметидину виражені більше, ніж у ранітидину. При гіперацидному стані доцільно комбінувати пірензепін з блокаторами гістамінових рецепторів. Хворим похилого віку доза ранітидину і фамотидину повинна бути зменшена в 2 рази. Небажано різке припинення прийому фамотидину, циметидину, ранітидину через небезпеку рецидиву виразкової хвороби. Перед початком лікування фамотидином, циметидином, ранітидином, омепразолом необхідно виключити можливість наявності злоякісного захворювання стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки.

При лікуванні *омепразолом* проводиться спеціальний підбір доз людям похилого віку та хворим з порушеннями функцій печінки і нирок. Омепразол підвищує (взаємно) концентрацію кларитроміцину в крові, а також змінює біодоступність препаратів, всмоктування яких залежить від рН (солі заліза, кетоконазол). Інгібітори Н-К-АТФази, а

також блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів в I триместрі вагітності слід призначати з обережністю.

На тлі тривалого застосування *пірензепіну* рекомендується проводити регулярне вимірювання внутрішньоочного тиску; препарат не слід застосовувати пацієнтам з ризиком розвитку відкритокутової глаукоми.

Антациди слід приймати за 1,5-2 години або через 1,5-2 години після прийому інших ліків. До їжі слід приймати фамотидин, циметидин, пірензепін, карбальдрат, препарати вісмуту, сукральфат, плантаглюцид, хелікацин, ліквірітон; після їжі - маалокс, алюмаг, метилурацил, вікаїр; під час їжі - мізопростол, метронідазол, хелікоцин; незалежно від прийому їжі - ранітидин.

ТАБЛИЦЯ 48

### Послаблюючі засоби

Засоби, що реф-латорно стимулюють перистальтику кишечника	Засоби, що мають осмотичні властивості	Засоби, що пом'якшують калові маси	Засоби, що збільшують об'єм вмісту кишечника	Комбіновані засоби
1. Бісакодил 2. Натрію пікосульфат 3. Плантекс 4. Сенозиди А, В 5. Кора	8. Лактулоза 9. Макрогол 10. Магнію сульфат 11. Сіль карловарська	12. Олія вазелінова	13. Ламінарид	14. Агіолакс



крушини				
6.Рицинова олія				
7.Ізафенін				

Типові побічні дії послаблюючих засобів перелічених і пронумерованих у таблиці 48, проявляються позаклітинною дегідратацією (1-14, особливо в дітей молодшого віку до 1 року), колікоподібними болями в животі, тенезмами та метеоризмом (у великих дозах 1-14). При тривалому прийомі великих доз можливі пронос і розлади травлення (1, 2, 6-8). Можливе порушення всмоктування при одночасному застосуванні з ліками (1-14), посилення діурезу (1, 2, 10), мальабсорбція, порушення процесу травлення й зниження всмоктування жиророзчинних вітамінів А і D (при тривалому прийомі), остеомалія; при тривалому застосуванні - при звичаєння і втрата електrolітів (1, 2, 4, 5, 8, 14); подразнювальна дія (4, 5, 10, 11).

Крім того можливі інші побічні дії: рефлекторні скорочення матки (6); м'язова слабкість (1,2); зниження АТ (1, 2, 10); порушення скорочувальної діяльності серця (10); гепатотоксичність (4, 5); неприємний смак (6, 8); протеїнурія, гематурія (4, 14); нудота, блювання, анорексія, ятрогенний коліт (5); нефропатія (1); гіпокаліємія (6, 12); алергічні реакції (4, 14); шкірна висипка (1); фарбування сечі в червоний колір при лужному рН (7); явища йодизму (12).

*Механізми побічної дії.* У малих дозах препарати кори жостеру й сенозиди зменшують перистальтику кишечника за рахунок в'язучої дії. Це обумовлено наявністю в них таноглікозидів, які зв'язуються з білками, осаджують їх, утворюючи осад, що захищає рецептори слизової оболонки кишечника. Порушення реологічних властивостей крові при застосуванні проносних – є результатом підвищення її

в'язкості із-за втрати рідини. М'язова слабкість, дегідратація, зниження АТ - результат втрати рідини й електролітів.

*Протипоказання:* спастичні закрепи, кишкова непрохідність, синдром "гострого живота", апендицит й інші запальні процеси органів ШКТ, защемлена кила, гостра лихоманка, маткові, кровотечі, кровотечі ШКТ (1-14). Гострий проктит, геморой, цистит, захворювання печінки та нирок (1). Виразкові ураження слизової оболонки товстої кишки, болі в животі (4, 9). Виражене зневоднення організму, отруєння жиророзчинними отрутами (фосфор, бензол тощо), гіпокаліємія (6). Нефрит, геморагічний діатез і протипоказання для препаратів йоду (13). Цукровий діабет (14). Вагітність (1, 4, 6, 9); годування грудьми (1, 4, 6); вік до 4 років (2), до 12 років (4).

**Фактори, що сприяють побічній дії проносних засобів** Проносні засоби не бажано застосовувати при закрепах неврогенного й ендокринного генезу. При нирковій і серцевій недостатності у дітей - обережно сольові проносні. Тривале застосування вазелінової олії може порушити процес травлення, а також викликати аспіраційну пневмонію. При одночасному застосуванні препаратів сени із сечогінними засобами, глюкокортикоїдами, препаратами кореня солодки збільшується ризик гіпокаліємії. Морська капуста несумісна із препаратами йоду.

Проносні не рекомендується застосовувати тривало через небезпеку порушення функцій кишечника, а також через розвиток лікарської залежності, коли без прийому проносного засобу самостійного стільця не буде. Похідні антрахінону, виділяючись із молоком матері, викликають діарею у дітей. Одночасно не можна приймати касторову олію та високотоксичні жиророзчинні препарати. При передозуванні сеннадексину розвивається пронос.

Призначення натрію пікосульфату з антибіотиками може викликати зменшення проносної дії. При прийомі ізафеніну не можна вживати лужну мінеральну воду.

**Фактори, що зменшують побічну дію.** Агіолакс не треба вживати з іншими проносними та з інсуліном (підсилює дію інсуліну). Через подразнювальну дію сольові проносні призначають однократно з адекватною кількістю рідини. Наступний прийом можливий через декілька днів.

Проносні, що містять антраглікозиди, зазвичай призначають на ніч. Проносні, які стимулюють скорочувальну функцію матки, при вагітності й менструації призначають обережно. Вони прискорюють моторику ШКТ, зменшуючи всмоктування інших ліків. Касторову олію через неприємний смак треба приймати охолодженою у суміші із фруктовим соком або молоком. При тривалому застосуванні касторової, вазелінової олії та похідних антрахінону треба призначати препарати калію й вітаміни.

При тривалому лікуванні лактулозою треба регулярно контролювати рівень калію, хлору у крові, а з появою діареї припинити її прийом. Не слід застосовувати лактулозу при болях у животі, нудоті, блюванні, у хворих з гастрокардіальним синдромом, обережно при цукровому діабеті. Під час лікування не слід уживати алкоголь.

Препарати сени не рекомендується застосовувати більше 2 тижнів через ризик розвитку "звикання" кишечника, але можна застосовувати під час лактації. При захворюванні нирок перевагу варто віддавати сульфату натрію.

Плантекс призначений тільки для дітей, але при недостатності лактози плантекс варто застосовувати з обережністю.

Натрію пікосульфат треба застосовувати перед сном, а в перші 3 місяці вагітності треба тільки в тому випадку, якщо передбачувана користь перевищує можливий ризик для плода.

Гуталакс не виділяється із грудним молоком, але при необхідності його застосування в період грудного годування варто припинити грудне вигодовування, а грудним дітям призначати тільки за строгими

показаннями. Для зниження побічної дії до їжі приймають сенозиди, ізафенін, магнію сульфат, олію вазелінову, сіль карловарську, макрогол; після їжі – агіолак. Макрогол призначають через 2 год після прийому інших препаратів.

Проносні, що містять антраглікозиди (сенозиди А, В, кора жостеру), не впливають на тонкий кишечник, тому не порушують процеси травлення і всмоктування. При тривалому застосуванні даних препаратів у нервово-м'язовому апараті кишечника можуть відбутися дегенеративні зміни, які призводять до порушення моторної функції кишечника.

Ізафенін виділяється із сечею, потом і молоком й зафарбовує їх у жовто-коричневий (у кислому середовищі) або червоний (у лужному середовищі) колір. Колір сечі відновлюється після припинення лікування. Лактулоза добре переноситься, може призначатися тривало і людям старшого віку.

При прийомі занадто великої дози макроголу можливий пронос, що самостійно припиняється через 1-2 доби після відміни препарату. Потім можна відновити прийом у менших дозах. У період лактації й при цукровому діабеті допускається прийом макроголу (не містить цукор).

Ізафенін можна призначати дітям, вагітним і при захворюваннях нирок.

Магнію сульфат обережно приймати під час вагітності, тому що може викликати пригнічення ЦНС і дихання плода.

Пригнічення панкреатичної секреції *октреотидом* може спричинити стеаторею, що призводить до дефіциту жиророзчинних вітамінів, а зміна гастроінтестинальної моторики — нудоту, підвищення газоутворення та діарею. Зважаючи на пригнічення скоротливої функції жовчного міхура та порушення абсорбції жиру, тривалий прийом може зумовити утворення сладжу або жовчних каменів майже у 50 % хворих, що іноді призводить до розвитку

гострого холециститу. Октреотид порушує баланс між інсуліном та контрінсулярними гормонами (глюкагон та гормон росту), тому може виникати гіперглікемія або легка гіпоглікемія. Тривале лікування октреотидом може спричинити гіпотироз. При застосуванні октреотиду іноді реєструється брадикардія.

**Домперидон і метоклопрамід** зазвичай переносяться добре. В окремих випадках, особливо при використанні метоклопрамід, можливі небажані ефекти з боку нервової системи: депресія; дискінетичний синдром (мимовільні спазматичні рухи, зокрема голови, шиї та плечей) – головним чином у дітей. При тривалій терапії у пацієнтів літнього віку дуже рідкісні випадки паркінсонізму (тремор, ригідність м'язів, акінезія) та пізньої дискінезії. При застосуванні метоклопрамід у вищих дозах можливе виникнення почуття втоми, сонливості, головного болю, запаморочення, відчуття страху, неспокою. Окрім того, при застосуванні метоклопрамід у дозах, вищих за добову, можливе виникнення діареї, нудоти, сухості у роті, закрепу. Домперидон, як і метоклопрамід, внаслідок стимуляції секреції пролактину, може спричинити гіперпролактинемію, гінекомастію, галакторею, порушення менструального циклу.

## **6.12. Сучасні спеціальні лікарські форми, які використовуються при захворюваннях ШКТ і підшлункової залози, їх клініко-біофармацевтичні особливості, правила та умови раціонального застосування**

За останні роки на фармацевтичному ринку з'являються все нові лікарські форми для підвищення ефективності лікування хворих гастроентерологічного профілю. До сучасних спеціальних лікарських

форм, які використовуються в гастроентерології, належать суспензії, гелі для прийому всередину, таблетки для розжовування, капсули з мінімікросферами.

*Основними препаратами, що випускаються у вигляді суспензії, гелю для прийому всередину та таблеток для розжовування, є антацидні засоби - ефективні засоби медикаментозного контролю шлункового кислотоутворення, що дозволяють підтримувати оптимальний рН шлунка протягом доби. Випуск антацидів у різних лікарських формах значно полегшує підбір індивідуальної терапії конкретному хворому, дозволяє найефективніше вирішувати різні клінічні завдання. Так, для таблетованих лікарських форм характерна велика тривалість підтримки шлункової рН середовища на рівні 4,0, а швидкість реакції швидша у препаратів, що застосовуються у вигляді суспензії та гелю. Окрім того, лікарська форма препарату у вигляді суспензії та гелю забезпечує рівномірніший розподіл препарату по поверхні слизової оболонки і нейтралізацію соляної кислоти на більшій площі ураженого органу, володіє додатковою обволікуючою дією. За необхідності частого застосування антацидів найптимальнішими є рідкі лікарські форми - суспензії та гелі. При застосуванні твердої лікарської форми препарату ефект пролонгується при розжовуванні таблетки. Препарати мають приємний лимонний чи апельсиновий смак, доступні за ціною.*

### **Препарати**

**Фосфалюгель** містить в 1 пакетіку 8,8 г колоїдного фосфату алюмінію, гель пектину і агар-агару. Призначають по 1-2 пакетики 4 рази на день через 1 годину після їжі та перед сном. Форми випуску: гель в пакетиках по 16 г.

**Альмагель** містить в 5 мл суспензії 300 мг гідроксиду алюмінію і 100 мг гідроксиду магнію. До складу альмагелю А додатково входять анестезин (100 мг на 5 мл суспензії) і сорбітол (800 мг). Призначають по 10-15 мл 4-6 разів на день. Альмагель А призначають тільки при болях, тривалість його застосування не повинна перевищувати 3-4 днів. Форми випуску: суспензія у флаконах по 170 і 200 мл.

**Маалокс** - комбінація гідроокису алюмінію і гідроксиду магнію у таких кількостях: в 1 таблетці для жування - відповідно, 400 мг та

400 мг; в 100 мл суспензії у флаконі - 3,49 та 3,99 г; в 15 мл суспензії у пакетиках - 523,5 мг і 598,5 мг. Призначають по 1-2 таблетки (розжовувати або розсмоктувати у роті) або по 15 мл суспензії (1 пакетик або 1 столова ложка) 4 рази на день через 1 годину після їди і на ніч. Форми випуску: таблетки для жування, суспензія у флаконах по 250 мл і пакетиках по 15 мл.

**Оральні дезінтегровані таблетки (ОДТ)** - відомі в зарубіжній англійській літературі як “orally disintegrating tablets”, відносяться до лікарських форм з швидким вивільненням діючої речовини, їх не потрібно запивати водою або жувати, вони за секунди (як правило, до хвилини) дезінтегруються, розчиняються, вивільняють діючу речовину в порожнині рота. Раніше лікарські форми з вивільненням діючої речовини в ротовій порожнині переважно використовували для місцевого лікування. В останні роки лікарські форми з вивільненням діючої речовини з подальшою абсорбцією тканинами ротової порожнини стали частіше використовуватися для доставки лікарських речовин системної дії.

Для лікування захворювань ШКТ використовують 2 таких препарати: ондансетрон та лансопризол. Перевагами ОДТ, призначених для системної дії, перед традиційними таблетками і капсулами є те, що частина дози ліку абсорбується слизовою оболонкою ротової порожнини, минаючи нижні відділи шлунково-кишкового тракту з усіма наслідками, що випливають звідси, в тому числі уникаючи ефекту першого проходження через печінку й метаболізм діючої речовини в стінці кишечника. Таким чином, для досягнення еквівалентного терапевтичного ефекту за допомогою ОДТ, у порівнянні з традиційними таблетками і капсулами, може бути використана менша доза діючої речовини. При цьому сумарна кількість неактивних метаболітів також зменшується, що може змінити співвідношення користь / ризик у кращу сторону, тобто зменшити частоту й інтенсивність проявів побічних ефектів, пов'язаних з метаболітами діючої речовини на тлі еквівалентного терапевтичного ефекту. Швидкість настання терапевтичного ефекту після абсорбції препарату тканинами ротової порожнини та надходження у системний кровотік,

аналогічна до внутрішньовенного і інгаляційного шляхів введення, і значно вища, ніж для традиційних пероральних ЛЗ. Така лікарська форма забезпечує менш варіабельний і швидший транзит діючої речовини через шлунок. Це досягається за рахунок швидкої дезінтеграції лікарської форми на початку шлунково-кишкового тракту та проходження воротаря шлунка, тоді як час транзиту традиційних пероральних лікарських форм залежить від їх геометричних розмірів, часу дезінтеграції і розчинення в шлунку.

Новою спеціальною лікарською формою, що використовується для замісної терапії при недостатності екзокринної функції підшлункової залози, є *капсули з мінімікросферами*. Завдяки впровадженню нової технології екстракції панкреатину та його подрібнення до мінімікросфер діаметром 0,7-1,25 створений препарат *креон*. Стійка до впливу шлункового соку оболонка мінімікросфер дозволяє зберігати 98% активності ферментів при дії кислоти протягом 2-х годин. Висока терапевтична ефективність креону досягається за рахунок широкого розподілу мінімікросфер в шлунковому вмісті і одночасного вступу разом з хімусом в 12-типалу кишку. Препарат забезпечує швидке вивільнення понад 90% ферментів протягом 45 хвилин при рН 5,5 і вище, в чому перевершує інші аналоги. Це забезпечує фізіологічний процес травлення і дозволяє уникнути втрати ферментативної активності.

Креон показаний до застосування при всіх станах, що супроводжуються порушенням травлення при екзокринній недостатності підшлункової залози: хронічних панкреатитах, гастроектомії, захворюваннях печінки, пухлинах підшлункової залози і фатерова сосочка, спадкових та алкогольних панкреатитах. Дозування креону базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня порушення травлення та складу їжі. Дорослим і дітям креон призначають на початку лікування по 1-2 капсули під час кожного прийому їжі. Ефективна доза коливається від 5 до 15 капсул на добу. Рекомендовано приймати половину або третину усієї дози на початку прийому їжі і залишок протягом їжі. Капсули і мінімікросферичні



гранули слід ковтати цілими, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю рідини (приблизно 100 мл). Якщо капсулу не можливо проковтнути (діти і особи похилого віку), її можна розкрити і додати мінімікросферичні гранули до рідкої їжі, що не вимагає розжовування, або до рідини. Таку суміш слід приймати негайно і не зберігати. Розжовування мінімікросферичних гранул і змішування їх з їжею, яка має рН більше за 5,5, руйнує захисну оболонку.

Форми випуску: капсули по 150 мг (1 капсула має ферментативну активність 10000 ОД ліпази, 8000 ОД амілази, 600 ОД протеази); 300 мг (1 капсула має ферментативну активність 25000 ОД ліпази, 18000 ОД амілази, 1000 ОД протеази).

Частота побічних дій, пов'язаних з прийомом креону, дуже низька (<1%). У окремих випадках - пронос, закреп, болі у шлунку, нудота і шкірні реакції. Однак, схожість цих симптомів із звичайними симптомами екзокринної недостатності підшлункової залози, а також прийом протягом лікування інших препаратів не дозволяють чітко встановити зв'язок цих побічних дій з прийомом панкреатину.

### **6.13. Критерії ефективності та безпеки лікарської терапії в гастроентерології**

**Критеріями ефективності лікарської терапії при лікуванні хронічних гастритів та дуоденітів є:** ліквідація клінічних симптомів; досягнення ендоскопічної ремісії; ерадикація *H.pylori*; профілактика ускладнень.

**Критеріями ефективності лікарської терапії при лікуванні пептичної виразки шлунку та 12-типалої кишки є:** досягнення стійкої клініко-ендоскопічної ремісії; повне знищення *H.pylori*. Враховують динаміку больового синдрому (зняття чи послаблення болю) й інших симптомів – тошнота, печія, болючість при пальпації живота

Ефективність лікування при виразковій хворобі контролюють ендоскопічним чи рентгенологічним методом через 2 тижнів, а при необхідності і через 4 тижні від початку лікування. Терміни контрольної езофагальної фіброгастродуоденоскопії при виразковій хворобі шлунка – через 4 і 8 тижнів.

Для контролю успішності проведеного лікування, окрім оцінки клінічного та ендоскопічного поліпшення, застосовується уреазний тест з біопсійними фрагментами з дослідженням 2-3 біоптатів з антрального відділу шлунка і 2-3 біоптів з тіла шлунка і гістологічне дослідження препаратів слизової оболонки шлунка.

**Критерії ефективності лікарської терапії при лікуванні хронічного панкреатиту є:** ліквідація клінічних проявів зниження активності запального процесу; поліпшення загального стану; позитивна динаміка результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження.

**Критеріями ефективності лікарської терапії при лікуванні дисбактеріозу кишечника є:** зникнення симптомів основного захворювання або зменшення їх інтенсивності; нормалізація випорожнень; усунення больового синдрому та метеоризму; нормалізація кишкової флори.

**Критеріями безпеки фармакотерапії при лікуванні патології ШКТ є:** контроль за виникненням побічних ефектів і їх профілактика, указаних у розділі 6.10.

#### **6.14. Принципи фармацевтичної опіки хворих гастроентерологічного профілю**

Захворювання органів травлення широко розповсюджені серед всіх контингентів населення і у різних вікових групах, що пов'язано з нерациональним харчуванням, несприятливими екологічними умовами,

низькою фізичною активністю, високою інфікованістю *Helicobacter pylori*.

До провізора такі пацієнти звертаються для закупівлі ліків, призначених для симптоматичної терапії абдомінального болю, печії, закрепку, діареї, здуття живота (метеоризм). Всі перераховані симптоми, за винятком больового, можуть лікуватися ОТС-препаратами (після виключення „загрозливих” симптомів). Абдомінальний біль може бути симптомом патологічних станів і захворювань, які можуть призвести навіть до летального кінця. Тому для встановлення точного діагнозу больовий синдром не знімають, щоб не „змазати картину захворювання”.

### **Фармацевтична опіка при вживанні антацидів**

1. Антациди I покоління на основі алюмінієвої солі здійснюють ефект повільно, дають закрепи.

2. Алюмінієво-магнієві антациди мають ефект швидший і триваліший, діють послаблююче.

3. Препарати III покоління мають в додаток альгінінову кислоту і зв'язують кислі шлункові протеази.

4. Алюмінійвмісні препарати порушують всмоктування фосфору, що проявляється м'язовою слабкістю, остеопорозом. Надлишок алюмінію викликає енцефалопатію, накопичення в клубочках дає ниркову недостатність.

5. Антациди, що не всмоктуються, гальмують всмоктування багатьох препаратів, а ті, що всмоктуються – дають синдром „рикошета”, системні метаболічні реакції.

6. Хворим на ГХ, СН, НН, ЦП протипоказані антациди з гідрокарбонатом натрію (натрій затримує воду).

7. Хворі з СКХ не повинні приймати антациди з кремнієм (трисилікат магнію), оскільки він сприяє утворенню каменів.

8. При тривалому вживанні знижується захисна роль соляної кислоти.

9. Всі антациди приймаються тільки per os – при виникненні печії або через 1 год після їди.

10. Антациди не поєднувати з де-нолом і сукральфатом (фармакодинамічна несумісність).

## **Фармацевтична опіка при вживанні блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів**

1. Дози блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів, дозволені для безрецептурного продажу, в 2 – 4 рази нижчі. Тому не використовувати рецептурні форми для лікування печії.
2. Якщо печія не проходить через 3 дні, слід звернутися до лікаря.
3. Звернутися до лікаря для виключення злякисних новоутворів перед тим, як лікувати самостійно печію.
4. Не поєднувати H<sub>2</sub>-блокатори з одночасним прийомом антацидів. Інтервал повинен бути – 1- 2 год.
5. Циметидин і ранітидин можуть сповільнювати виведення ліків, що метаболізуються печінкою. Тому в'яснити, що приймає пацієнт одночасно, оскільки препарат може кумулюватися.
6. Можливі побічні ефекти: м'язевий біль, закреп, головокружіння, втома, тахікардія , серцева недостатність (у похилі віці).

## **Фармацевтична опіка при симптоматичному лікуванні проносними засобами**

1. Послаблюючі бажано призначати натще, з антраглікозидами – перед сном (діють 8-12 год.).
2. Тривалий прийом послаблюючих дає гіпокаліємію (тому поєднувати з препаратами калію).
3. Послаблюючі похідні антрахіноліну (сенна, крушина, ревені) можуть забарвлювати кислу сечу в жовтий колір, лужну – в червоний.
4. Дітям молодшого і середнього віку можна призначати препарати лактулози.
5. Лактулозу не призначати хворим з гострими колітами.
6. Рицинова олія протипоказана при отруєннях жиророзчинними отрутами.

## **Фармацевтична опіка при лікуванні діареї (див. розділ III)**

### **Безрецептурні препарати для лікування гастроентерологічних захворювань**

#### **1. Антиперистальтичні засоби**

Уцара міжнародна: 1 мл містить 45-55 мг сухого екстракту кореня уцари розчин 30 мл; 1 драже містить 45-55 мг сухого екстракту кореня уцари драже № 20.

## **2. Антидіарейні мікробні препарати**

1. Бактисубтил: спори бактерій, капсули 35 мг № 20;

2. Біоспорин: 1 доза- $1-10 \cdot 10^9$  живих мікробних клітин, ліофілізований порошок № 10;

3. Біфідумбактерин сухий: ліофілізат живих біфідобактерій 2-5-10 доз., 2-5-10 доз., суха речовина № 10;

4. Біфікол сухий, Біфіформ: ліофільно висушена мікробна маса, суха речовина;

5. Вагілак: 1 капсули – 4 млрд. активних клітин лактобацил, капсули № 10;

6. Йогурт: 1 капсули – 2 млрд. активних клітин, капсули. 2 млрд. таблетки 200 млн;

7. Колібактерин сухий: ліофілізат живих бактерій кишкової палички 3 дози, суха речовина

3 дози;

8. Лактобактерин сухий Ацидофілус: лактобактерії живі, суха речовина 3 дози капсули. № 75;

9. Лінекс: 1,0 порошка містить по 300 мг різних лактобактерій, капсули. 280 мг;

10. Хілак Хілак-форте: продукти життєдіяльності лактобацил, капс. флакон 30, 100 мл;

## **3. Сольові склади для пероральної регідратації**

1. Гастроліт: NaCl 0,35г + KCl 0,3г + NaHCO<sub>3</sub> 0,5г декстроза 2,9г + екстракт ромашки 0,1г, порош пакет № 15;

2. Регідрон: NaCl 3,5г + Na цитат 2,9г + KCl 2,5г + декстроза 10,0г, порошок пакет № 20;

#### **4. Інші групи**

1. Смекта: пор. 3,0 пакетів № 10, 30;

#### **5. Ферментні препарати**

1. Гранули орази: ферменти, культури, гриба, гранули 0,1/1,0;

2. Дигестин: папаїн, пепсин, санзим, сироп 120 мл таблетки, драже 0,25; 05;

3. Панкреатин: панкреатин 300мг, капсули № 20, 50, 100;

Креон 10000, панкреатин 150 мг, капсули № 20

Креон 25000 панкреатин 300 м, капсули № 20, 50, 100

Лікреаз панкреатин 370 мг, капсули № 12, 24

3. Мезим-форте 20 000, 3 500: ліпаза 20 000 ОД, амілаза 12 000 ОД, протеаза 900 ОД;

Пангрол 10 000. 25 000

Панзінорм: амілаза, ліпаза, трипсин, хімотрипсин, кислота холева, пепсин, гідрохлориди амінокислот, к-та HCl, др. № 30;

4. Солізим: таблетки кишково-розчинні № 10, 50;

5. Фестал: панкреатин;

Ензистал: екстракт бичачої жовчі, геміцелюлоза, драже № 100;

6. Форте ензим

7. Ензимтал: амілаза, папаїн, активоване вугілля, симетикон, нікотинамід, драже № 100;

#### **Антациди і H<sub>2</sub>-блокатори**

1. Альмагель: гідроксид (Al і Mg) 3:1, суспензія 170, 200 мл

Альмагель А: гідроксид (Al і Mg) + бензакаїн,

Анацид: гідроксид (Al і Mg) 1:1, флакон 300 мл.

Альмапур: гідроксид (Al і Mg) 2:1, табл. № 30, фл. 250,0.

Алюмаг: гідроксид (Al і Mg) 1:1, табл. № 30, № 60.

Гастал: гідроксид (Al і Mg) 4,5:3, табл. № 40.

Маалокс: гідроксид (Al і Mg) 1:1 3,5:4, суспензія 100 мл, пакет 15,0 № 30

Ріволокс: гідроксид (Al і Mg), суспензія флакон. 100, 250 мл.

2. Альфогель:  $AlPO_4$  + гель, пакет 16,0 № 20

Фосфалюгель:  $AlPO_4$ .

Гастерин:  $AlPO_4$  + пектин, гель 16,0 № 20.

3. Алюгастрин: карбольдрат, табл.. № 40.

4. Гелусил: симальдрат, табл. 500 мг № 40.

5. Гестид: альгельдрат, Mg трисилікат, Mg гідрооксид, симетикон, табл. жув № 20, № 100.

6. Гідрооксид алюмінію Ріво: альгельдрат, табл. 500 мг № 20, № 50, № 60, № 100.

7. Мегалок: алмазілат, оксетакаїн, сусп. 250 мл.

8. Ренні: (Ca і Mg) карбонат, табл. жув. № 12, 24.

9. Зантак: ранітидин 75 мг, табл. 75 мл № 12.

10. Кора дуба, пакет 50; 100г.

11. Квіти ромашки, пакет 50; 100г.

12. Трава звіробою, пакет 50; 100г.

13. Трава череди, пакет 50; 100г.

14. Листя шавлії, пакет 50; 100г.

15. Вікаїр, табл. № 10.

16. Вікалін, табл. № 10.

## **7. Репаранти**

1. Метилурацил, табл. 0,5 № 10, № 20, мазь по 15, 30г.

2. Солкосерил, желе по 20г, мазь 20г, дентальна паста 5г.

## **8. Антихелікобактерні**

1. Де-нол: вісмуту субцитрат, табл. 120 мг № 56 , № 112.

## **9. Проносні**

1. Бісакоділ, табл. 5 мг № 10, 20, 40, 400.

Дульколак: Бісакоділ, табл. № 10, 30, супоз. 10 мг № 6.

Лаксатин: Бісакоділ, табл., супоз.

Лаксбене: Бісакоділ, табл., супоз.

Пірілак: Бісакоділ, драже. № 50, 100.

Стадалак: Бісакоділ, супоз. 0,01 № 5.

2. Гутгалакс: натрію пікосульфат, краплі. 7,5 мг/мл флакон 15 мл, 30 мл.

Лаксігал: пікосульфат, краплі 10 мл, 20 мл, 50 мл.

Регулак: пікосульфат, краплі.

3. Депурафлукс Послаблюючий чай: плоди крушини аніс,тмін, коріандр (всього 9 рослин), розчин. чай 150 мл

Збір послаблюючий: кора крушини, листя кропиви, трава тисячолісника, збір 8,0; 50,0; 100,0.

4. Дуфалак: лактульоза, сироп 200,300, 500 мл, порошок 10,0 № 10, 20, 30, порошок 150, 200 мг,



Лактулоза: лактульоза, сироп 200 мл

Нормазе: лактульоза, сироп 200 мл

5. Канадські послаблюючі табл. (сеносайд): сенозіди А+В, табл. 12 мг № 50.

Листя сени: сенозіди А+В, пачка 50,0; 100,0 + по 13,5 мг.

Сенадекс, сенналакс: сенозіди А+В, пачка 50,0; 100,0 + по 13,5 мг.

Сенаде, сеналде: сенозіди А+В,

6. Кора крушини: пачка 100,0

Сироп крушини: флакон 50 –100 мл.

7. Магнію сульфат: порошок 25,0.

8. Олія вазелінова: флакон 25,50 мл.

9. Олія рицинова: флакон 30, 40, 50, 100г, капс. 1,0 № 15.

10. Мукофальк: Волокна з насіння подорожника, порошок 5,0 № 300,0, гранули 300,0.

астойка стальника: фл. 100 мл.

11. Норгалакс: Докузат натрій, метилцелюлоза, гліцерол, гель рект., туба-капюля 10,0

12. Нормакोल: стеркулія, гранули 10,0 № 30.

Нормакोल-клізма: флакон 60 і 130 мл.

14. Плоди жостера послаблюючого: 100,0 в пачці.

15. Форлакс Фортранс: Макрогол +  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ , порошок 10,0 № 10, 20; порошок 74г в пакеті.

## Тести для самоконтролю

1. Які лікарські засоби збуджують рецептори слизової оболонки порожнини рота і рефлекторно підвищують чутливість харчового центру?

- A. Анорексигенні
- B. Гіркоти
- C. Гастропротектори
- D. Антациди

2. В яких випадках використовують гістамін?

- A. При анорексії
- B. При гострому панкреатиті
- C. Для лікування виразкової хвороби шлунка
- D. У разі недостатньої секреції залоз шлунка з діагностичною метою

3. Зазначте механізм дії циметидину:

- A. Блокує M-холінорецептори слизової оболонки шлунка
- B. Блокує H<sub>2</sub>-гістамінчутливі рецептори слизової оболонки шлунка
- C. Посилює утворення жовчі і прискорює її виведення з жовчного міхура

4. Визначте препарат, який безпосередньо збуджує блювотний центр:

- A. Етаперазин
- B. Апоморфіну гідрохлорид
- C. Метоклопрамід
- D. Блювотний корінь

5. Зазначте механізм дії контрикалу:

- A. Посилює протеоліз білків їжі
- B. Посилює утворення жовчі і прискорює її виведення з жовчного міхура
- C. Пригнічує протеоліз білків їжі
- D. Є інгібітором протеолітичних ферментів підшлункової залози та крові

6. Який проносний засіб не можна призначити після застосування протигельмінтних засобів?

- A. Олію рицинову
- B. Бісакодил
- C. Сенаде
- D. Екстракт кори крушини
- E. Магнію сульфат

7. Які проносні засоби застосовують при хронічних закрепах?

- A. Магнію сульфат
- B. Натрію сульфат
- C. Олію рицинову
- D. Бісакодил

8. Хвора А., 40 років, скаржиться на біль у надчеревній ділянці, який виникає після їди, печію, закрепи, відрижку кислим. Хворіє протягом 2-х років, для полегшення стану вживала соду і анальгін. Хвора астеничної будови тіла, значно зниженого харчування. Результат езофагогастродуоденоскопії – на передній стінці шлунка – виразка з несвіжими краями, трохи кровоточить. Яке захворювання можна запідозрити у хворой?

- A. Виразкова хвороба шлунка
- B. Цукровий діабет
- C. Неспецифічний виразковий коліт
- D. Панкреатит

9. Один з найефективніших противиразкових засобів із групи інгібіторів протонної помпи. Пригнічує  $H^+/K^+$ -АТФазу секреторної мембрани парієнтальних клітин, припиняє доступ іонів водню в

*порожнину шлунка. Виявляє гастроцитопротекторну дію. Призначають препарат усередину по 1 таблетці на день увечері при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, пептичних виразках. Визначте препарат.*

- A. Де-нол
- B. Омепразол
- C. Гастроцепін
- D. Солкосерил

*10. Препарат відносять до групи нейролептичних засобів. Виявляє виражену центральну протиблювотну дію. Призначають як протиблювотний засіб у разі отруєння лікарськими засобами, при променевої хворобі, блюванні вагітних, після операцій. Визначте препарат.*

- A. Гастроцепін
- B. Альмагель
- C. Активоване вугілля
- D. Дроперидол
- E. Мотиліум

*11. Лікарські засоби яких груп знижують апетит:*

- A. Анорексигенні
- B. Гіркоти
- C. Гастропротектори
- D. Антацидні

*12. Зазначте показання до застосування денолу:*

- A. Ахілія
- B. Диспепсія
- C. Холецистит
- D. Виразкова хвороба шлунка

13. *Зазначте механізм дії ранітидину:*

- A. Блокує М-холінорецептори слизової оболонки шлунка
- B. Блокує H<sub>2</sub>-гістамінчутливі рецептори слизової оболонки шлунка
- C. Посилює утворення жовчі і прискорює її виведення з жовчного міхура.
- D. Нейтралізує протеолітичні ферменти підшлункової залози

14. *Визначте антисекреторний засіб з групи М-холіноблокаторів:*

- A. Альмагель
- B. Гастроцепін
- C. Омепразол
- D. Вікалін

15. *Визначте показання до застосування антацидних засобів:*

- A. Диспепсія
- B. Ахілія
- C. Печія
- D. Атонія кишечника

16. *Визначте інгібітор протонної помпи:*

- A. Омепразол
- B. Гастроцепін
- C. Фамотидин
- D. Платифілін

17. *При симптоматичній діарейі застосовують:*

- A. Лоперамід
- B. Левоміцетин
- C. Ніфуроксазид
- D. Смекта

18. *Який з проносних засобів ефективний при печінковій енцефалопатії?*

- A. Лактулоза
- B. Рицинова олія
- C. Вазелінова олія
- D. Магнію сульфат

19. З препаратами йоду несумісний:

- A. Гуталакс
- B. Ламінарид
- C. Ізафенін

20. Який з вітрогонних препаратів показаний дітям наймолодшого віку?

- A. Плантекс
- B. Форлакс
- C. Кора крушини

21. Для захворювань стравоходу характерні симптоми:

- A. Нудота, блювота, головокружіння
- B. Біль та важкість в епігастрії
- C. Метеоризм, бурчання
- D. Дисфагія, печія

22. До групи прокінетиків не належать:

- A. Метоклопрамід (церукал)
- B. Домперидон (мотиліум)
- C. Лоперамід (іmodіум)

23. Криваве блювання та рідкий чорний стілець у хворого можуть бути зумовлені:

- A. Виразкою дванадцятипалої кишки
- B. Тривалим прийомом нестероїдних протизапальних середників
- C. Варикозним поширенням вен стравоходу

D. Все перераховане вірно.

24. *Біль в епігастрії не виникає:*

- A. При захворюваннях шлунка
- B. При інфаркті міокарда
- C. При захворюваннях печінки
- D. При патології кишечника

25. *Головні клітини шлунка виробляють:*

- A. Соляну кислоту
- B. Гістамін
- C. Пепсиноген
- D. Муцин

26. *Основним гормоном, що регулює моторно-евакуаторну функцію жовчного міхура, є:*

- A. Інсулін
- B. Адреналін
- C. Холецистокінін
- D. Глюкагон

27. *Жовчні кислоти беруть участь у перетравлюванні:*

- A. Білків
- B. Жирів
- C. Полісахаридів
- D. Харчових волокон

28. *Які з перерахованих захворювань можуть ускладнюватися кровотечею?*

- A. Хронічний панкреатит
- B. Синдром подразненого кишечника
- C. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки

29. Для демпінг-синдрому не характерно:

- A. Тахікардія
- B. Артралгія
- C. Головокружіння
- D. Відчуття жару

30. До якої групи препаратів належить рабепразол?

- A. М-холіноблокатори
- B. Блокатори протонної помпи
- C. Цитостатики

**Еталони відповідей**

1B, 2D, 3B, 4B, 5D, 6A, 7D, 8A, 9B, 10E, 11A, 12D, 13D, 14B, 15C, 16A, 17C, 18A, 19B, 20A, 21D, 22C, 23D, 24D, 25C, 26C, 27B, 28C, 29B, 30C.

## **Глава 6. Клінічна фармація в гастроентерології**

### **6.1. Симптоми та синдроми при основних захворюваннях ШКТ і підшлункової залоз**



При захворюваннях ШКТ спостерігаються такі симптоми: порушення апетиту, відрижка, печія, нудота, блювання, закреп, діарея, метеоризм.

**Апетит** - емоційне відчуття, яке пов'язане з потребою споживання їжі, залежить від багатьох факторів і, зокрема, від відчуття голоду. Порушення апетиту відноситься до важливих симптомів хвороб шлунка і дванадцятипалої кишки, хоча і не є їхньою патогномонічною ознакою, оскільки може зустрічатися при захворюваннях інших органів і систем організму. Апетит може як знижуватися, так і підвищуватися.

**Анорексія** (відсутність апетиту) і зниження апетиту спостерігаються при інфекційних захворюваннях, різних інтоксикаціях, анеміях, авітамінозах, нервово-психічних і ендокринних розладах, у хворих на хронічний гастрит зі зниженою секреторною функцією.

Від зниження апетиту слід відрізнити страх перед прийомом їжі через побоювання наступного виникнення або посилення болю, що часто зустрічається у хворих на виразкову хворобу.

**Підвищений апетит, поліфагія або булімія** спостерігається найчастіше при хронічному панкреатиті, цукровому діабеті, тиреотоксикозі, органічних ушкодженнях головного мозку, гельмінтозах (ураженні стрічковими глистами), у реконвалесцентів після тяжких виснажливих інфекцій та ін. Посилення апетиту при захворюваннях шлунка і дванадцятипалої кишки відзначається рідко. Характерне для хворих на виразкову хворобу посилення апетиту часто представляє собою не справжнє його підвищення, а потребу часто приймати їжу, що зазвичай буває взаємопов'язано з пізними і голодними болями.

Рідше зустрічається порушення апетиту у вигляді **відрази** до окремих продуктів, наприклад, відраза до м'яса при раку шлунка.

**Відрижка** – вихід через рот проковтнутого повітря чи газів, які потрапили в шлунок під час їжі (фізіологічна) або утворилися в шлунку внаслідок бродильних чи гнільних процесів. Фізіологічна відрижка

виникає після прийому великої кількості їжі, вживання газованих напоїв, зазвичай однократно.

Патологічна відрижка, як правило, багаторазова. Рідше буває відрижка з'їденої їжею (*regurgitatio*). Гучна, чутна на відстані відрижка найчастіше є проявом своєрідного функціонального розладу шлунка (*аерофагія*). Відрижка тухлим (сірководнем) вказує на розвиток хронічного гастриту з секреторною недостатністю, а також на затримку харчових мас у шлунку. Кисла відрижка спостерігається при гіперсекреції шлункового соку. Гірка відрижка обумовлена закиданням жовчі з 12-типалої кишки в шлунок і далі в стравохід. Відрижка згірклим маслом може вказувати на зниження секреції соляної кислоти і розвиток бродильних процесів у порожнині шлунка. Відрижка з гнильним запахом спостерігається у хворих на рак шлунка.

**Печія** - своєрідне відчуття жару та паління в надчеревній ділянці і за грудиною, яке виникає внаслідок закидання вмісту шлунка у стравохід, що викликає подразнення його слизової оболонки.

Зазвичай печія виникає при підвищеній кислотності шлункового соку, але може спостерігатися і при зниженій кислотності внаслідок особливої чутливості слизової оболонки стравохода та шлунка, а також при холециститі, грижі стравохідного отвору діафрагми, іноді при вагітності. Може виникати і на нервовому ґрунті (через деякий час після їди).

Печія у здорових людей може бути проявом підвищеної чутливості до певних харчових продуктів або при зловживанні гострими приправами, жирними продуктами, алкогольними напоями.

Печія часто поєднується з відрижкою (особливо кислою). Це може бути ознакою хронічного гастриту з підвищеною секреторною функцією або виразкової хвороби шлунку та 12-типалої кишки.

**Нудота** - своєрідне обтяжливе відчуття в епігастральній ділянці, грудях, порожнині рота, яке часто передує блюванню і супроводжується загальною слабкістю, пітливістю, гіперсалівацією,

похолоданням кінцівок, блідістю шкіри, зниженням артеріального тиску.

Нудота спостерігається при багатьох патологічних станах, у тому числі при різних інтоксикаціях, захворюваннях внутрішніх органів, ЦНС, дисфункції вестибулярного апарату (рухова нудота), порушеннях метаболізму.

Патогенез нудоти пов'язаний зі збудженням блювотного центру, яке ще недостатнє для формування акту блювання, але вже супроводжується антиперистальтичними скороченнями шлунка, з якими пов'язують відчуття нудоти.

Шлункова нудота зустрічається найчастіше, нерідко виникає при ослабленні секреції шлункового соку, тонуусу і перистальтики шлунка; настає після прийому їжі і часто пов'язана з її характером (жирна їжа, алкоголь та ін.).

**Блювання** – складний рефлексорний акт, в якому бере участь та ж мускулатура, що і в акті ковтання, але при цьому її перистальтика протилежно спрямована. Особливостями механізму блювання є, зокрема, скорочення шлунка при закритому воротарі, антиперистальтичні рухи стравоходу з розкриттям кардії; окрім того, важливу роль грають скорочення діафрагми і м'язів передньої черевної стінки. Блювання необхідно відрізнити від зригування і регургітації.

Найчастіше блювання розвивається за нервово-рефлексорним шляхом і є наслідком збудження блювотного центру під впливом імпульсів, що надходять по чутливих волокнах блукаючого нерва із стравоходу, шлунка, кишечника, жовчних і сечовивідних шляхів, матки, очеревини у відповідь на розтягнення стінок цих органів або вплив деяких речовин (наприклад, сульфату міді, серотоніну, простагландинів, вільних радикалів).

До захворювань шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються нудотою і блюванням нервово-рефлексорного походження, відносяться гострі та хронічні гастрити, виразкова хвороба та її ускладнення

(стенози воротаря), езофагіти, гострі токсикоінфекції, хронічна кишкова непрохідність, жовчнокам'яна хвороба (печінкова коліка), хронічний панкреатит, злякисні ураження шлунка та підшлункової залози, післяопераційні синдроми при При гострих гастритах пацієнта турбує відчуття тяжкості, повноти в епігастрії, нудота і блювання. Ці симптоми розвиваються на фоні спостерігаються розладів моторики шлунка: спазму воротаря і гіпотонії тіла.

При хронічному гастриті типу В і виразковій хворобі патогенетичну роль у розвитку больового синдрому та блювання відіграє кислотнопептичний чинник. Блювання, як правило, виникає на висоті болю і приносить полегшення. Механізм блювання сприяє видаленню подразнювального фактора - шлункового соку.

При стенозі воротаря і еозинофільному гастриті з ураженням вихідного відділу шлунка спостерігається нечасте блювання (1 раз на кілька днів, в залежності від вираженості стенозу). У цих умовах воно обумовлене механічним розтягуванням стінок шлунка.

Блювання натще з виділенням великої кількості шлункового і стравохідного слизу спостерігається при хронічному гастриті, особливо в алкоголіків (ранкове блювання). Швидко після приймання їжі настає блювання у випадку виразки кардіального відділу шлунка (через 15–20 хв після їди).

При хронічному гастриті та виразковій хворобі блювання спостерігається в розпал травлення – через 2–3 год після приймання їжі.

Різкий кислий запах блювотних мас та їх пінистий вигляд вказує на бродильну диспепсію. Неприємний, гнилісний запах блювотних мас свідчить про рак шлунка з розпадом, спиртний запах блювотних мас – на отруєння алкоголем. Аміачний запах блювотних мас є ознакою хронічної ниркової недостатності. Калові блювотні маси характерні для кишкової непрохідності.

З домішок до блювотних мас діагностичне значення має слиз, жовч, гній, кров. Особливо багато жовчі домішується до блювотних мас при

пілоростенозі, нападах печінкової (жовчної) коліки, жовтяницях (гемолітичній, паренхіматозній, але не механічній).

Домішка в блювотних масах крові або блювання чистою кров'ю спостерігається при кровоточивих виразках гастродуоденальної системи, розриві варикозних вузлів стравоходу, при цирозі печінки, раку шлунка, септицемії, тромбозі селезінкової вени.

Якщо кровотеча з ураженої судини при виразці або раку шлунка неінтенсивна, то блювання настає не відразу, і кров поступово нагромаджується в шлунку. Гемоглобін крові під впливом шлункового соку встигає змінитись, і блювотні маси набувають кольору кавової гущі.

Блювання може виступати в якості проявів побічної дії медикаментів. Механізми розвитку подібних небажаних ефектів неоднакові для різних препаратів - внаслідок гастропарезу (хлорпромазин, трициклічні антидепресанти, опіоїди, антихолінергічні препарати) або подразнення рецепторів слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (кортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби, колхіцин, цитостатики, антибіотики, препарати заліза, передозування магнійвмісних антацидів, послаблюючих). При цьому нудота і блювання мають характер нервово-рефлекторних.

Блювання - один з радикальних шляхів видалення шкідливих речовин з організму і є доцільним, якщо викликане вживанням або проковтуванням подразнюючого або отруйного агента.

Повторне або нестримне блювання призводить до серйозних метаболічних порушень: дегідратації і втрати електролітів (калію, натрію, хлоридів і йонів водню), розвитку гіпохлоремії, алкалозу і коматозного стану.

**Закреп** — це хронічна затримка випорожнення кишечника більше ніж на 48 годин, яка супроводжується хоча б однією з наступних ознак, що спостерігається не менше, ніж протягом 3 місяців: відчуття

неповного випорожнення, невелика кількість (менше 100г) і густа консистенція калу, натужування не менше четвертини часу дефекації.

Закрепи можуть розвиватися при функціональних розладах і органічних ураженнях як кишечника, так і інших органів травлення і систем організму. Виділяють два основних механізми розвитку закрепів: сповільнення транзиту вмісту по кишечнику внаслідок дискінезії товстої кишки або механічної перепони (пухлина, флегмона, стриктура тощо) і порушення акту дефекації.

Дискінезія товстої кишки — це розлад кишкових скорочень або (і) порушення тонусу кишки, спричинені порушенням нервової і гуморальної регуляції кишечника внаслідок вегетативних дисфункцій, рефлексорних впливів при захворюваннях різних органів, особливо — спинного і головного мозку, запальних захворюваннях кишечника, зокрема аноректальної зони, посилення або послаблення гормонального впливу при ендокринопатіях, різних токсичних впливів, прийому деяких медикаментозних засобів, розладу кровообігу в судинах кишечника.

Розлад дефекації може бути обумовлений психогенним гальмуванням цього акту, підвищенням тонусу внутрішнього анального сфінктера, ослабленням соматичних м'язів, які беруть участь в акті дефекації, зниженням чутливості рецепторного апарату прямої кишки і м'язів тазового дна.

Має значення також і невідповідність між ємкістю товстої кишки і об'ємом кишкового вмісту (мегаколон, зменшення кількості калових мас, їх підвищена твердість і в'язкість). Крім того, закреп може бути обумовлений пухлинами та стриктурами, що перешкоджають нормальному просуванню калу.

Залежно від причинного фактора і особливостей розвитку виділяють такі типи закрепів: аліментарний, неврогенний, рефлексорний, психогенний, гемодинамічний, запальний, проктогенний, механічний, внаслідок аномалій розвитку товстої кишки, токсичний,

медикаментозний, ендокринний, внаслідок порушень водно-електролітного обміну, дисбіотичний.

Залежно від стану моторної функції кишечника закрепи поділяють на гіпокінетичні, гіперкінетичні та змішані.

Аліментарні закрепи розвиваються внаслідок нераціонального і неповноцінного харчування, обмеження рослинної клітковини, використання хімічно очищених, повністю розчинних у воді продуктів, що призводить до порушення шлунково-кишкового рефлексу, який стимулює високоамплітудні перистальтичні хвилі. У літній період, коли вживається багато свіжих овочів і фруктів, частота аліментарних закрепів, як правило, зменшується.

Неврогенні закрепи виникають при порушенні нервової регуляції кишкової моторики. Причиною їх появи може бути психічна перенапруга, тривала психічна депресія тощо.

Рефлекторні закрепи виникають при захворюваннях різних відділів системи травлення (шлунка, дванадцятипалої кишки, жовчних шляхів, підшлункової залози), при патології сечостатевої системи. Рефлекторні впливи з уражених органів (вісцero-вісцeralьні рефлексии) можуть призводити до порушень моторики товстої кишки, викликати парези або спазми кишкових м'язів, розлад координації окремих видів руху кишечника (зниження тонусу товстої кишки і підвищення тонусу дистальних відділів сигмовидної і прямої кишки при послабленні пропульсивної активності).

Психогенні закрепи можуть бути наслідком подавлення позивів на дефекацію (звичні закрепи), несприятливих умов для випорожнення кишечника, негативних емоцій при необхідності здійснити акт дефекації в незвичній обстановці тощо. У разі частого пригнічення дефекації позиви поступово зникають і розвивається закреп.

Гіподинамічні закрепи часто проходять. Вони розвиваються у хворих, які тривалий час дотримуються ліжкового режиму, у осіб, які

страждають на різні хронічні захворювання, що супроводжуються виснаженням, особливо в похилому і старечому віці.

Запальні закрепи спостерігаються при запальних захворюваннях товстої і тонкої кишок, дивертикулітах товстої кишок.

Окремо виділяють дисбіотичні закрепи, які розвиваються внаслідок порушення балансу кишкової мікрофлори, що має місце при запальних захворюваннях кишечника та інших органів системи травлення, тривалому застосуванні антибактеріальних препаратів, нераціональному харчуванні. Дисбіотична мікрофлора порушує нормальну діяльність кишечника і є джерелом токсичних речовин, які знижують дезінтоксикаційну функцію печінки, гальмують регенерацію кишкового епітелія, порушують моторну функцію кишечника.

Проктогенні закрепи розвиваються у хворих з патологією аноректальної ділянки (геморой, тріщини і стриктури прямої кишки, проктит, періанальні абсцеси, випадіння прямої кишки) внаслідок розладу акту дефекації через його болючість, послаблення чутливості нервових рецепторів ампули прямої кишки та підвищення тону анальних сфінктерів.

Механічні закрепи виникають у хворих з пухлинами кишечника, при запальних і рубцевих звуженнях товстої кишки, дивертикуліті, виразковому коліті.

Закрепи при аномаліях розвитку товстої кишки виникають внаслідок дефекту вегетативних гангліїв і втрати рідини в подовженій і розширеній кишці, що послаблює пропульсивну діяльність кишечника.

Токсичні закрепи найчастіше зустрічаються при хронічних професійних отруєннях свинцем, ртуттю, талієм, при отруєнні нікотином у злісних курців, при зловживанні харчовими продуктами з великим вмістом дубильних речовин.

Медикаментозні закрепи є результатом впливу фармакологічних засобів. Так, наркотичні анальгетики підвищують тонус кругових м'язів кишечника і зменшують силу перистальтичних скорочень; холінолітики



знижують рухальну активність кишки, блокуючи мускариноподібну дію ацетилхоліну на гладкі м'язи, сприяють порушенню моторної активності товстої кишки; препарати для лікування паркінсонізму і трициклічні антидепресанти (наприклад, амітриптилін) гальмують моторну діяльність кишечника; вживання сечогінних препаратів супроводжується зменшенням води в калових масах, що призводить до зменшення їх об'єму і ствердіння; зловживання проносними засобами, особливо у осіб похилого віку, безпосередньо порушує моторику товстої кишки або викликає розлади кишкової абсорбції.

Так звані "ендокринні закрепи" можна спостерігати при багатьох ендокринних захворюваннях.

Закрепи, що виникають внаслідок порушень водно-електролітного обміну можуть виникати через втрату організмом рідини після проносів, при підвищеній пітливості у хворих з лихоманкою, при форсованому діурезі, дефіциті калію, серцевій недостатності, захворюваннях нирок, асциті різної етіології, холестазі, муковісцидозі.

**Діарея** – збільшення частоти (понад 3 рази на добу) виділення рідких випорожнень, пов'язане з прискореним проходженням вмісту кишечника внаслідок посилення його перистальтики, порушенням всмоктування води в товстому кишечнику і виділенням кишковою стінкою значної кількості запального секрету або трансудату.

У більшості випадків діарея є симптомом гострого або хронічного коліту, ентериту. Інфекційні проноси відзначаються при дизентерії, сальмонельозі, харчових токсикоінфекціях, вірусних хворобах (вірусна діарея), амебіазі та ін. Аліментарні проноси можуть бути при неправильному харчуванні або при алергії до тих чи інших харчових продуктів. Диспепсичні проноси спостерігаються при порушенні перетравлювання харчових мас внаслідок секреторної недостатності шлунка, підшлункової залози, печінки або недостатнього виділення тонкою кишкою деяких ферментів. Токсичні проноси супроводжують уремію, отруєння ртуттю, миш'яком. Медикаментозні проноси можуть бути наслідком пригнічення фізіологічної флори кишечника, розвитку

дисбактеріозу. Неврогенні проноси спостерігаються при порушенні нервової регуляції моторної діяльності кишечника (наприклад, проноси, що виникають під впливом хвилювання, страху).

Частота стільця буває різною, випорожнення - водянистими або кашкоподібними. Характер випорожнень залежить від захворювання.

**Метеоризм** - надлишкове скупчення газу в ШКТ внаслідок його підвищеного утворення або порушення виведення. Газ міститься головним чином в шлунку і товстій кишці. Більшість гастроентерологічних хворих скаржаться на метеоризм час від часу, а частина хворих постійно.

Залежно від причини метеоризм можна поділити на аліментарний, дигестивний, дисбіотичний, механічний, динамічний, циркуляторний, психогенний.

Аліментарний метеоризм виникає внаслідок вживання продуктів, процес перетравлювання яких супроводжується підвищеним виділенням газів в кишечнику. Це продукти, що містять підвищену кількість грубої клітковини, целюлози, пектинів, геміцелюлози та ін. Причиною аліментарного метеоризму можуть бути також газовані напої, продукти, що викликають бродильні процеси (бараняче м'ясо, чорний хліб, родзинки), квас, пиво, в яких самотійно відбувається бродіння внаслідок ферментативних процесів.

Дигестивний метеоризм є наслідком порушення процесів травлення: при ферментативній недостатності, розладах всмоктування, порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот.

Дисбіотичний метеоризм розвивається внаслідок порушення складу мікрофлори в товстій кишці. Надлишок мікрофлори в тонкій кишці призводить до розщеплення продуктів у верхніх відділах останньої з виділенням великої кількості газів. При цьому в нижніх відділах травної системи значно активізуються процеси гниття і бродіння також з виділенням підвищеної кількості газів і ароматичних сполук. Це, у свою чергу, сприяє посиленому розмноженню патогенної мікрофлори.

Механічний метеоризм настає внаслідок механічних порушень евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту, які призводять до порушень пасажу, - злук, стенозів, пухлин. У даних випадках він часто носить локальний характер.

Динамічний метеоризм виникає як наслідок порушення рухової функції ШКТ. При цьому підвищеної кількості газу зміненого складу може не бути, але його транзит по кишечнику сповільнений. Даний варіант можливий при парезі кишечника в післяопераційному періоді, інотоксикації, перитоніті, після ваготомії, а також при синдромі подразненої кишки, що супроводжується порушеннями моторики та координування діяльності різних відділів кишечника.

Циркуляторний метеоризм є наслідком порушення місцевого або загального кровообігу. Прикладом можуть слугувати ішемічні коліти, венозний застій у великому колі кровообігу, портальна гіпертензія. У результаті порушуються моторна та евакуаторна функції кишечника, розвивається дисбіоз, посилюється дифузія газів з плазми крові в просвіт кишки внаслідок підвищення тиску в кровоносному руслі.

Основою психогенного метеоризму є порушення моторної та евакуаторної функцій кишечника.

### **Основні клінічні синдроми**

**Синдром шлункової диспепсії** - це симптомокомплекс, що виникає внаслідок некомпенсованої недостатності секреторної функції шлунка і проявляється відчуттям важкості, тиску або розпирання в надчеревній ділянці, неприємним смаком у роті, зниженням апетиту, відрижкою повітрям, їжею з тухлим запахом, нудотою, блюванням, проносами. Диспепсія шлункова спостерігається при ахлоргідрії і ахілії, тривалих декомпенсованих стенозах воротаря, атрофічному гастриті, раку шлунка.

**Синдром кишкової диспепсії** - це симптомокомплекс, що виникає внаслідок неповного розщеплення харчових речовин і порушення

пасажу хімусу в тонкому кишечнику. Проявляється здуттям живота, бурчанням і переливанням в кишечнику, проносами з гнильним або кислим запахом калових мас, інколи бувають закрепи. Найчастіше спостерігається при гострих та хронічних запальних захворюваннях тонкого кишечника.

**Синдром зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози** - це симптомокомплекс, що виникає внаслідок недостатнього надходження в кишечник панкреатичної ліпази, амілази та трипсину, що призводить до порушення травлення і проявляється болем в животі, особливо в правому підребір'ї, здуттям живота, відчуттям бурчання і переливання в кишечнику, проносами ("жирний кал"). Спостерігається при хронічному панкреатиті, раку підшлункової залози.

**Синдром недостатності травлення (мальдігестії)** – це ряд ознак, що характеризують порушення порожнинного або пристінкового травлення в ШКТ. Найчастіше синдром мальдігестії має місце при різних захворюваннях шлунково-кишкового тракту. При цьому спостерігається неповноцінне розщеплення харчових інгредієнтів (в залежності від рівня ураження травного каналу), бурхливе розмноження бактеріальних асоціацій із заселенням флорою не тільки дистальних, але й проксимальних відділів тонкого кишечника, дисбактеріоз.

Бактеріальна флора значно активніше, ніж у нормі, бере участь у ферментації непереверлених нутрієнтів, що призводить до утворення токсичних речовин (індол, скатол, аміак, низькомолекулярні жирні кислоти та ін.). Токсичні продукти бактеріальної ферментації спричиняють подразнення слизової оболонки тонкої кишки, викликаючи посилення перистальтики. Після всмоктування і надходження в кров вони призводять до загальної інтоксикації організму.

Пацієнти з синдромом недостатності травлення скаржаться на відчуття бурчання і переливання в кишечнику, здуття живота, виражений метеоризм, проноси з виділенням великої кількості неперетравлених

калових мас з кислим або гнильним запахом. Зазвичай виявляються стеаторея, креаторея, амілорея.

**Синдром порушеного всмоктування (мальабсорбції)** - це комплекс симптомів, який розвивається в силу різних причин, що порушують процес всмоктування нутрієнтів в тонкому кишечнику. Нерідко синдром порушеного всмоктування поєднується з синдромом недостатності травлення.

Розрізняють первинний і вторинний характер синдрому мальабсорбції.

Етіологія первинного синдрому мальабсорбції пов'язана зі спадковими змінами будови слизової оболонки тонкого кишечника і вродженими кишковими ферментопатіями. При вторинному синдромі недостатнього всмоктування мають місце набуті порушення структури та функції слизової оболонки тонкої кишки.

При хронічних захворюваннях основне значення у розвитку синдрому недостатності всмоктування мають такі ж атрофічні або дистрофічні процеси в кишкочній стінці, як при синдромі недостатності травлення.

Синдром мальабсорбції розвивається при хронічному ентериті, злоякісних новоутвореннях тонкого кишечника, дифузних хворобах сполучної тканини, глистних інвазіях (лямбліоз, стронгілоїдоз), харчовій алергії. Має значення і тривалий прийом цитостатиків, бігуанідів, деяких антибіотиків. При всіх перерахованих станах і захворюваннях причиною розвитку синдрому є порушення структури і функції ентероцитів.

**Синдром полігіповітамінозу** - це симптомокомплекс, що розвивається в наслідок недостатнього всмоктування водо- та, особливо, жиророзчинних вітамінів внаслідок порушення рухової функції (дискінезія) тонкої кишки, а також розладів порожнинного і пристінкового (мембранного) травлення з розвитком бродильної і гнилісної диспепсії.

Клінічна прояви будуть формуватися в залежності від недостачі тих чи інших вітамінів. Так, нестача вітамінів групи В (В<sub>12</sub>) і фолієвої кислоти може формувати залізо-В<sub>12</sub>-фолієводефіцитну анемію. При недостатньому всмоктуванні жиророзчинних вітамінів (А, К) спостерігаються глосити, стоматити (в тому числі ангулярні), кровоточивість ясен, парестезії та болі в кінцівках, трофічні порушення шкіри і нігтів. Інколи можуть розвинутися ураження шкіри за типом екземи, нейродерміт, тріщини шкіри.

**Астено-невротичний синдром** - це виснаження нервової системи. Відноситься до групи неврозів. Людина, що страждає неврастенією, водночас відчуває сильну втому і, водночас, підвищену нервову збудливість.

Розрізняють три стадії астено-невротичного синдрому. Початкова стадія характеризується дратівливістю і збудливістю. Вона зустрічається найчастіше. На цьому етапі більшість хворих вважають, що вони здорові. У друга стадії до дратівливості додається втома. Третя стадія - це гіпостенічна неврастенія. Хворі сонливі, апатичні, пригнічені.

Причин виникнення астено-невротичного синдрому досить багато. Однією з них є хронічні запальні захворювання ШКТ – хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка та 12-типалої кишки, хронічний ентероколіт, хронічний холецистит, хронічний панкреатит, гепатит та цироз печінки.

Основними симптомами астено-невротичного синдрому при вказаних захворюваннях є швидка стомлюваність; підвищена дратівливість; перепади настрою; запаморочення; знижена працездатність; порушення сну; загальною слабкість.

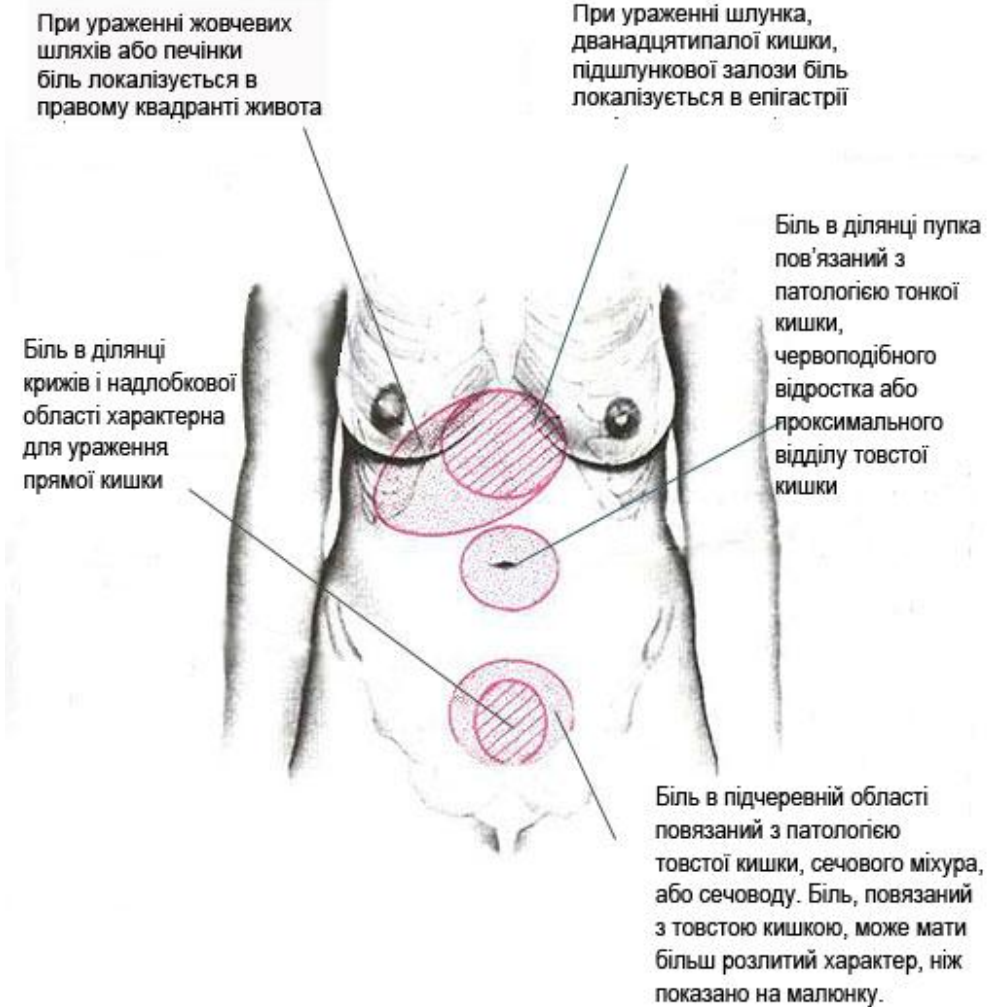
**Больовий синдром.** Біль - це складне відчуття, в якому сприймання організмом сильних (пошкоджуючих) стимулів – ноцицепція – поєднується з суб'єктивним досвідом, який включає сильний суб'єктивний компонент. Абдомінальний біль в більшості випадків є

проявом патологічних процесів у черевній порожнині. Розрізняють такі типи абдомінального болю: вісцеральний; парієтальний; іррадіюючий.

Вісцеральний біль виникає внаслідок спастичних скорочень або перерозтягнення порожнистих органів, таких, як кишечник і жовчні протоки. Біль у паренхіматозних органах з'являється при перерозтягнення їх капсули. Вісцеральний біль не має чіткої локалізації, але частіше відчувається хворим в ділянці серединної лінії на рівні, відповідному розташуванню ураженого органу. Схематично найбільш типова локалізація вісцерального болю показана на малюнку 11.

Поява вісцерального болю часто поєднується з рефлекторними вегетативними реакціями (блюванням, що не приносить полегшення, зміною АТ і пульсу та ін.).

Парієтальний біль, як правило, носить гострий характер, чітко локалізований, супроводжується напруженням м'язів черевної стінки, посилюється при зміні положення тіла, кашлі. Даний тип болю найчастіше є проявом перитоніту.



**Мал. 11** Схема розміщення болю в ділянцях живота в залежності від патологічного процесу

Іррадіюючий біль є відображенням больових відчуттів при інтенсивному вісцеральному імпульсі у вигляді зон підвищеної шкірної чутливості (зони Захар'їна-Геда). Частіше він є результатом запального процесу, ніж функціонального розладу. Іррадіація спостерігається як при парієнтальному, так і при вираженому вісцеральному болю.

**За типом біль розрізняють:**

– постійний (ниючий біль викликається подразненням нервових елементів, закладених в слизовій оболонці і підслизовому шарі при запальних процесах);



- періодичний (в певні години - наприклад, біль натщесерце, нічний та ін.) біль - внаслідок гіперсекреції шлункового соку, спазму воротаря;
- переймоподібний біль виникає при спастичних скороченнях гладкої мускулатури порожнистих органів (печінкова, кишкова коліки та ін.);
- сезонні болі, поява яких пов'язана з певною порогою року (весна та осінь при виразковій хворобі);
- зв'язок больового синдрому з прийомом їжі (зменшення, збільшення, без змін), антацидних і спазмолітичних засобів, з хвилюванням та фізичним навантаженням.

**Анемічний синдром** – це стан, що характеризується зменшенням кількості еритроцитів (норма у чоловіків  $4-5,1 \times 10^{12}/л$ , у жінок  $3,9-4,7 \times 10^{12}/л$ ) і зниженням вмісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові (норма у чоловіків 130-160 г/л, у жінок - 120-140г/л).

Основною причиною розвитку анемічного синдрому при патології ШКТ є як дефіцит заліза та недостатність вітамінів, причетних до гемопоезу ( $B_{12}$  та фолієвої кислоти), так і аутоімунний гемоліз еритроцитів.

Анемічний синдром спричиняють наступні захворювання ШКТ: хронічної атрофічний гастрит; гострий та хронічний ерозивні гастрити; виразкова хвороба шлунка та 12-типалої кишки, ускладнена кровотечею; запальні захворювання кишечника (хронічний ентерит, хронічний неспецифічний виразковий коліт); хронічний гепатит та цироз печінки; пухлини ШКТ.

Клінічно анемічний синдром проявляється постійною втомою, слабкістю, задишкою, болем в ділянці серця тощо, тому анемія має істотний вплив на якість життя хворих.

**Дисбактеріоз** – це якісна зміна нормального видового складу бактерій (мікробіозу) кишечника. Він виникає унаслідок порушення рівноваги кишкової мікрофлори через низку можливих причин: вживання антибактеріальних препаратів, зокрема антибіотиків, неправильного харчування, порушення функції імунітету тощо. При цьому відбувається порушення конкурентних взаємин нормальної мікрофлори кишечника, її місце часто займають патогенні

мікроорганізми, наприклад, гриби кандиди. Існує 4 стадії дисбактеріозу: *I стадія* характеризується помірним зменшенням чисельності облигатних бактерій у порожнині кишечника (симптоми відсутні); *II стадія* характеризується критичним зниженням чисельності біфідобактерій та лактобактерій/лактобацил кишечника (облігатна мікрофлора). При цьому відзначається стрімкий розвиток популяції патогенних бактерій. На цій стадії дисбактеріозу проявляються перші порушення роботи кишечника: пронос, біль у животі, метеоризм. *III стадія* характеризується запаленням стінок кишечника під впливом патогенної флори. На цьому етапі дисбактеріозу пронос має стійкий хронічний характер. У дітей може з'явитися затримка у розвитку. *IV стадія* передуює гострій кишечній інфекції. На цьому етапі дисбактеріозу облигатна флора кишечника майже відсутня або присутня у малих кількостях. Переважна маса мікробів - умовно патогенні й патогенні бактерії та гриби. Виникає загальне виснаження організму, анемія, авітаміноз.

## **6.2. Захворювання ШКТ та підшлункової залози, які вимагають обов'язкового нагляду лікаря**

**Гастрит і дуоденіт.** *Гастрит* - це збірне поняття, яке використовується для позначення різних за походженням і перебігом запальних або запально-дистрофічних змін слизової оболонки шлунка. *Дуоденітом* називають запалення слизової дванадцятипалої кишки. Ураження слизової оболонки може бути первинним, таким, що розглядається як самостійне захворювання, і вторинним, обумовленим іншими інфекційними і неінфекційними захворюваннями або інтоксикацією.

Залежно від інтенсивності і тривалості дії уражаючих чинників, патологічний процес може бути гострим, що перебігає переважно із запальними змінами, або хронічним — таким, що супроводжується структурною перебудовою і прогресуючою атрофією слизової оболонки. Відповідно виділяють дві основні форми: *гострий* і *хронічний гастрит чи дуоденіт*.

**Гострий гастрит** - гостре запалення слизової оболонки шлунка, викликане нетривалою дією сильних подразників. Гострий гастрит часто розвивається унаслідок попадання в шлунок хімічних

подразнюючих речовин, прийому деяких лікарських препаратів, вживання недоброякісної їжі. Окрім того, гострий гастрит може виникати і на тлі інших загальних захворювань, часто — при гострих інфекціях або порушеннях обміну речовин.

Залежно від характеру пошкодження слизової оболонки шлунка і особливостей клінічної картини розрізняють катаральний, фібринозний, корозивний і флегмонозний гастрити.

**Хронічний гастрит** – це тривало перебігаюче рецидивуюче запальне ураження слизової оболонки шлунка, що характеризується її структурною перебудовою і порушенням функцій шлунка.

Етіологія розвитку хронічного гастриту — це насамперед інфекція *Helicobacter pylori*. Менше значення має аутоімунне ураження слизової оболонки, а також рефлюкс жовчі з 12-типалої кишки.

Виділяють дві основні форми хронічного перебігу захворювання: поверхневий та атрофічний гастрит.

**За етіологією** хронічний гастрит ділять на три основні форми:

- *тип А* (аутоімунний) — фундальний гастрит; запалення, викликане антитілами до парієтальних клітин шлунка;

- *тип В* (бактерійний) — антральний гастрит, пов'язаний з обсіменінням слизової оболонки шлунка бактеріями *Helicobacter pylori*, - складає до 90% всіх випадків хронічного гастриту;

- *тип С* (хімічний) — розвивається унаслідок закидання жовчі при дуоденогастральному рефлюксі.

**Хронічний гастрит (ХГ)** - це запальний процес у слизовій оболонці шлунка, що характеризується її структурною перебудовою з прогресуючою атрофією залозистого епітелію, порушенням секреторної, інкреторної та моторної функцій шлунка.

ХГ є найпоширенішим захворюванням внутрішніх органів, основними етіологічними факторами якого є: аутоантитіла до парієтальних клітин (гастрит тіла); інфікування слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori* (HP) та іншими (рідше) мікроорганізмами (*Gastrospirillum hominis*, вірусом герпесу, цитомегаловірусом, грибової флорою) (антральний гастрит); пошкоджувальна дія дуоденального вмісту (жовчних кислот, лізолецитину) на слизову шлунка при його рефлюксі. Мають значення порушення режиму харчування, паління, алкоголь і захворювання інших органів – залізодефіцитні анемії, цукровий діабет, дифузний токсичний зоб, ожиріння,

подагра та ін.

Останньою класифікацією ХГ є Х'юстонська (1994 рік), яка передбачає поєднання в діагнозі етіології, топографії і морфології гастриту, де виділяють морфологічні типи гастриту - неатрофічний, асоційований з хелікобактерною інфекцією, поверхневий, антральний, гіперсекреторний (тип В) і атрофічний, який, в свою чергу, ділиться на аутоімунний, дифузний гастрит тіла шлунка, чи мультифокальний, в етіології якого лежать хелікобактерії, аліментарні та фактори зовнішнього середовища, локалізований в тілі шлунка (тип А). Виділяють також особливі форми ХГ – хімічний, який виникає внаслідок дії нестероїдних протизапальних засобів; радіаційний та інші.

**Основними типами ХГ, що потребують обов'язкового нагляду лікаря є:**

3) Гастрит типу А - аутоімунний атрофічний фундальний гастрит, який зустрічається в кілька разів рідше, ніж гастрит типу В. Він характеризується прогресуючою атрофією залоз, ахлоргідрією, гіпергастринемією, утворенням антипаріетальних антитіл і розвитком В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії.

4) Гастрит типу В - антральний гастрит, асоційований з НР (бактеріальний гастрит). *Helicobacter pylori* (НР) - мікроаерофільна, грамнегативна бактерія, відкрита 15 років тому австралійськими вченими Б. Маршалом і Д. Уорреном. На сьогодні доведена роль НР у патогенезі гострого та хронічного гастритів, виразкової хвороби шлунка, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки і навіть раку шлунка.

**Клінічна картина хронічного хелікобактероного гастриту** зустрічається частіше в молодому віці (до 80% хворих ХГ), ХГ типу А переважно в середньому і літньому віці.

Основними в клінічній картині хелікобактероного неатрофічного гастриту типу В є больовий синдром і синдром ацидизму (кислої диспепсії). Болі при гастриті В є подібні до болю при виразковій хворобі, вони достатньо інтенсивні, частіше локалізуються в правій половині епігастрію, виникають натще або через 1-1,5 години після їди, зменшуються після прийому їжі. Синдром кислої диспепсії проявляється печією, відрижкою кислим і наявністю кислого присмаку

в роті, відчуттям пекучого болю в епігастральній ділянці, схильністю до закріпів, обкладанням язика білим налетом.

Для гастриту А (атрофічного, мультифокального) характерні наступні синдроми і симптоми:

1. Синдром шлункової диспепсії, який проявляється відчуттям важкості та розпирання в епігастрії після прийому їжі, нудотою, відрижкою повітрям, їжею, тухлими яйцями, неприємним смаком в роті, зниженням апетиту, інколи блюванням їжею.

2. Синдром недостатності травлення і всмоктування (кишкової диспепсії), для якого характерні здуття живота, надмірне бурчання та переливання, схильність до проносів, а при тривалому розвитку захворювання – помірним і поступовим схудненням, гіпопротеїнемією і гіпоальбумінемією.

3. Анемічний синдром з розвитком  $V_{12}$ -дефіцитної анемії, для якої характерні загальна слабкість, біль голови, головокружіння, яскраво-червоний язик із згладженими сосочками, зниження в крові рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, підвищення колірного показника, лейкопенія.

4. Синдром гіповітамінозу, що проявляється дефіцитом різних вітамінів, частіше групи В, а клінічно – сухістю шкіри, заїдами в кутах рота, погіршенням зору, кровоточивістю і запаленням ясен, дерматитами, ламкістю нігтів.

5. Диселектролітний синдром проявляється як наслідок проявів синдрому порушення перетравлювання і всмоктування при дифузній атрофії слизової оболонки шлунка і проявляється дефіцитом в організмі різних іонів. Зокрема, дефіцит іонів калію може викликати зниження сегмента ST нижче ізолінії та появу від'ємного зубця T; іонів кальцію – остеодистрофії, іонів заліза – помірно вираженої залізодефіцитної анемії.

6. Астеноневротичний синдром, для якого характерні слабкість, парестезії, холод в кінцівках, порушення сну. Останні 5 синдромів

характерні для тривало перебігаючого атрофічного гастриту, пангастриту.

При пальпації живота в фазу загострення захворювання визначається незначна болючість в епігастрії при ХГ типу А або локальна болючість в правій половині епігастрію в зоні проекції воротаря у випадках ХГ типу В.

## Діагностика

1. Гіпоацидність аж до анацидності (ахлоргідрія) при ХГ типу А; гіперацидність або нормаацидність в більшості випадків ХГ типу В.

2. Антитіла до паріетальних клітин і внутрішнього фактора при ХГ типу А і до НР при гастриті типу В.

3. Для діагностики НР-інфекції проводять гістологічне дослідження біоптатів з фарбуванням препаратів, визначення активності уреазі в гастробіоптатах (НР єдиний мікроорганізм, що володіє високою уреазною активністю).

4. Ознаки В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії при дослідженні периферичної крові (високий колірний показник, макроанізоцитоз з наявністю мегалоцитів і мегалобластів, пойкилоцитоз, гіперсегментація ядер нейтрофілів) і пунктів кісткового мозку (різка гіперплазія червоного ростка з переважанням мегалобластів) у хворих на ХГ типу А і дифузною формою ХГ типу В (у випадках різкої атрофії слизової тіла шлунка).

За допомогою рентгенологічного дослідження не можна виявити основні форми ХГ, можлива діагностика виразкової хвороби, виключення виразки, поліпів, раку та інших захворювань шлунка, виявлення порушень моторної функції органа.

Гастроскопія визначає локалізацію ураження шлунка (антральний відділ і/або тіло шлунка) і ознаки, притаманні поверхневому (гіперемія слизової) і атрофічному (стоншення слизової) гастриту.

Морфологічне дослідження гастробіоптатів має вирішальне значення в діагностиці різних форм ХГ, бо дозволяє встановити гістологічні типи ХГ і передракові зміни слизової оболонки шлунка.

**Дуоденіт** – тип ентериту; запальне дистрофічне захворювання слизової оболонки 12-типалої кишки. При цьому відбувається структурна перебудова елементів слизової оболонки 12-типалої кишки, поступова атрофія її залозистого апарату. Залежно від терміну існування та характерних симптомів поділяється на гострий дуоденіт та первинну і вторинну форми хронічного дуоденіту.

**Хронічний дуоденіт** - поліетіологічне запальне захворювання 12-палої кишки. Найчастішою причиною первинного хронічного дуоденіту є нерегулярне харчування зі споживанням подразнюючої грубої та гострої їжі, міцних алкогольних напоїв.

Вторинний хронічний дуоденіт спостерігається в хворих на хронічний гастрит, виразкову хворобу шлунка та 12-типалої кишки, хронічний панкреатит та інші захворювання органів черевної порожнини. Серед патогенетичних механізмів захворювання, окрім безпосереднього впливу шкідливих факторів на слизову оболонку 12-типалої кишки, необхідно виділити протеолітичну дію на неї шлункового соку та розлади нервово-гуморальної регуляції її функцій.

За захворювання супроводжується болем у епігастральній ділянці, відчуттям наповненості або розпирання у верхніх відділах живота після їжі, зниженням апетиту, нудотою, іноді блюванням. За характером перебігу цих симптомів захворювання виділяють виразкоподібну, панкреатитоподібну та змішану клінічні форми хронічного дуоденіту.

Клінічна картина дуоденіту різноманітна й неспецифічна, крім того, ізольований дуоденіт зустрічається дуже рідко, зазвичай, він поєднується з іншими захворюваннями (хронічним гастритом, виразковою хворобою, ентеритом, панкреатитом, захворюваннями жовчовивідних шляхів). Тому достовірна діагностика хронічного дуоденіту можлива тільки за допомогою інструментальних методів дослідження

**Пептична виразка (ПВ) шлунка та 12-палої кишки (виразкова хвороба)** - це хронічне рецидивуюче захворювання, яке має схильність до прогресування і залучення у патологічний процес разом зі шлунком та дванадцятипалою кишкою інших органів системи травлення та виникнення ускладнень, що загрожують життю хворого.

## **ПВ є поліетіологічним захворюванням і має наступні основні чинники:**

конституційно-спадкові особливості (0 група крові, HLA-B5 антиген, зниження активності  $\alpha_1$ -антитрипсину), інфікування *Helicobacter pylori*, стресові впливи, куріння, алкоголь, приймання ліків (нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди та ін.).

У патогенезі захворювання важливе місце займають розлади нервової та ендокринної регуляції секреторної, моторної, інкреторної функцій шлунка і дванадцятипалої кишки, кровопостачання в слизовій цих органів, що, в кінцевому результаті, викликає порушення рівноваги між «агресивними» (соляна кислота, пепсин, прискорення спорожнення шлунка) і «захисними» (регенерація епітелію, продукція слизу, бікарбонатів, простагландинів, мікроциркуляція) факторами слизової оболонки. Її звиразкування виникає як наслідок переважання «агресивних» або послаблення «захисних» факторів.

**Клінічна картина.** ПВ зустрічається у 5% дорослого населення, в 3-7 разів частіше у чоловіків, ніж у жінок. Переважають хворі віком 35-64 років. Відзначається спадкова схильність: пептична виразка спостерігається в 2-5 разів частіше в родичів хворих. Відношення виразок дванадцятипалої кишки та виразок шлунку 4:1.

Локалізація виразки визначає основні клінічні ознаки. Для ПВ кардіального відділу і тіла шлунка характерні ранні (через 10-30 хв після їжі) звичайно несильні болі в епігастрії, під мечовидним відростком з можливою ірадіацією за грудину, в ліву половину грудної клітки або в ліве підребер'я, а також печія, відрижка, нудота, іноді блювання. Для виразок пілоричного відділу властиві сильні нападаподібні без чіткого ритму або нерізкі, нерідко постійні болі в правій половині епігастральної ділянки, які не залежать від їжі. Характерні нудота, блювання після їжі, схуднення. Виразки антрального відділу і дванадцятипалої кишки характерні різної інтенсивності «голодними», пізніми (через 1-3 години після їжі), нічними болями в правій половині епігастрію, біля пупка з ірадіацією в



спину (виразки задньої стінки), праву половину грудної клітки і в праве підребір'я, блювання на висоті болю, закрепи, виражена сезонність загострень.

Для діагностики ПВ суттєвим є виявлення резистентності (але не напруження) правого або лівого прямого м'яза живота, точкової болісності при пальпації живота в зонах проекції шлунка і дванадцятипалої кишки (в дуоденальній точці, розташованій на середині лінії, що з'єднує пупок і точку перетину правої серединно-ключичної лінії з реберною дугою).

**Діагностика.** У крові помірний еритроцитоз, анемія; позитивна реакція на приховану кров у калі.

При декомпенсованому стенозі пілородуоденального відділу у крові визначаються гіпохлоргідрія, гіпокаліємія, азотемія й алкалоз.

Діагностичне значення дослідження шлункової секреції невелике. Майже у половини хворих з дуоденальною виразкою відзначаються нормальні показники секреції соляної кислоти. У хворих на виразку шлунка бувають різні варіанти секреції соляної кислоти. Виявлення гістаміностійкої ахлоргідрії у цих хворих вимагає проведення обстеження для диференціації з виразковими формами раку шлунка.

Частота інфікування НР хворих з виразкою шлунка становить 50-70%, а при дуоденальній виразці - 80-100%.

Точною діагностикою ПВ є інструментальна - ендоскопічна (95%) і значно рідше рентгенологічна (60-75%). При відсутності протипоказань ендоскопічному методу дослідження потрібно віддавати перевагу перед рентгенологічним.

При рентгенівському дослідженні виявляють: симптоми «ніші» і «депо» контрастної речовини, запальний вал, конвергенцію складок, прояви гіперсекреції, спазм воротаря та інші порушення тонуусу і перистальтики; ознаки стенозу пілородуоденального відділу.

**Хронічний панкреатит (ХП)** – це хронічне запально-дистрофічне ураження підшлункової залози тривалістю більше 6 місяців, прогресування якого призводить до розвитку фіброзу органа і недостатності його функцій.

Хронічний панкреатит є поліетіологічним захворюванням. Основні етіологічні чинники, що призводять до виникнення даної патології – це зловживання алкоголем, вживання у великій кількості жирної, смаженої, м'ясної їжі, наявність перешкоди в кінцевому відділі загальної жовчної протоки, хронічні захворювання дванадцятипалої кишки, хірургічні втручання на органах черевної порожнини, гострі кишкові інфекції, паразитарні ураження, вплив деяких медикаментів, недостатність  $\alpha$ -антитрипсину.

У механізмі розвитку ХП на перший план виступає ураження протоків підшлункової залози за рахунок згущення секрету, утворення білкових пробок та закупорення ними протоків, відкладання солей кальцію. Розвиток панкреатичної гіпертензії при перешкоді пасажу панкреатичного соку чи при патологічному рефлюксі вмісту дванадцятипалої кишки в жовчні та панкреатичні протоки призводить до передчасної внутрішньопротокової активації панкреатичних ферментів. Внаслідок окисного стресу пошкоджуються ацинозні клітини залози, підвищується активність лізосомальних ферментів, знижується активність каталаз. Спостерігається аутоліз підшлункової залози.

### **Клінічна картина хронічного панкреатиту характерна:**

– больовим синдромом пов'язаним з прийомом їжі, що виникає та посилюється після їжі. Це обумовлено стимулюючим впливом їжі на панкреатичну секрецію, посиленням кровонаповнення залози і розвитком набряку. У залежності від локалізації патологічного процесу в підшлунковій залозі біль може бути у правому підребір'ї, де знаходиться головка підшлункової залози, в лівій половині надчеревної ділянки та в ділянці лівого підребір'я, де знаходиться хвіст підшлункової залози. При об'єктивному обстеженні – локальна болючість при пальпації живота в «панкреатичних точках»: проекції

головки, тіла чи хвоста підшлункової залози, болючістю в гіпогастрії справа;

– диспепсичним синдромом, який проявляється зниженням чи відсутністю апетиту, слинотечею, нудотою, блюванням (яке не приносить полегшення), метеоризмом, порушенням стільця (переважають проноси чи чергування проносів та закрепів);

– синдромом порушеного всмоктування (мальабсорбції), пов'язаним із порушенням екзокринної функції підшлункової залози, що призводить до зміни процесів внутрішньопорожнинного гідролізу й всмоктування в тонкій кишці. Клінічно проявляється частою дефекацією (3-10 разів на добу) з поліфекалією, втратою ваги тіла. Випорожнення із неприємним запахом, із видимими краплями жиру після змивання унітазу. При вираженій екзокринній недостатності підшлункової залози у хворих спостерігається біль в кістках, гіпокальціємія, ознаки остеопорозу (зниження мінеральної щільності кісток при денситометричному дослідженні) внаслідок надлишкового виведення кальцію та дефіциту жиророзчинного вітаміну Д. Можливе порушення адаптації зору до темряви (дефіцит вітаміну А). При порушенні відщеплення вітаміну В<sub>12</sub> від гастромукопротеїну панкреатичними протеазами у хворих виявляють клінічні ознаки В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії. Дефіцит вітамінів в організмі обумовлює у хворих сухість і злущування шкіри, наявність глоситу та стоматиту. Про порушення екзокринної функції підшлункової залози свідчить рівень в сироватці крові біологічно активних речовин, в першу чергу, панкреатичних протеаз – трипсину, хімотрипсину, еластази, а також амілази та ліпази. Для визначення ферментативної активності підшлункової залози у дуоденальному вмісті використовують двохканальний зонд. Дослідження проводять після відсмоктування шлункового вмісту, проводять забір як базальної секреції підшлункової залози, так і після введення прямих (секретин-панкреозимін) чи непрямих стимуляторів (харчова проба) екзокринної функції підшлункової залози. При копрологічному дослідженні виявляють стеаторею, креаторею, амілорею.

– синдромом функціональної недостатності інсулярного апарату з характерною недостатністю як інсуліну, так і глюкагону. Це пояснює особливість перебігу панкреатичного діабету: схильність до гіпоглікемій, потребу в низьких дозах інсуліну, рідко супроводжується появою кетоацидозу та судинними порушеннями. Для дослідження внутрішньосекреторної функції підшлункової залози проводять

радіоімунологічне визначення панкреатичних гормонів. Визначають як вихідний рівень глюкози в крові та сечі, так і після навантаження глюкозою (глюкозотолерантний тест).

При рентгенівському дослідженні при проведенні релаксаційної дуоденографії можна виявити наступні ознаки хронічного панкреатиту: атонію дванадцятипалої кишки, збільшення розмірів цибулини дванадцятипалої кишки, наявність втиснення на внутрішньому її контурі 12-типалої кишки та на великій кривизні антрального відділу шлунка, розгорнутість петлі дванадцятипалої кишки.

За допомогою ендоскопічної ретроградної холецистохолангіопанкреатографії можна встановити дилатацію чи звуження головної панкреатичної протоки, сповільнення евакуації контрасту із протоків залози.

Комп'ютерна томографія дозволяє виявити кальцифікати, оцінити розміри залози, структуру, наявність кіст, пухлин.

За допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) підшлункової залози отримують уявлення про форму, розміри, особливості ехоструктури підшлункової залози, стан панкреатичної протоки, наявність кальцифікатів, кіст чи пухлин. До переваг УЗД відносять можливість провести дослідження в динаміці, оцінити ефективність лікування.

**Диспепсія** - збірний термін, що включає групу функціональних розладів травлення, при яких порушуються процеси ферментативної обробки білкової або вуглеводної їжі. У першому випадку створюються умови для посилення процесів гниття під впливом гнилісної флори, переважно у товстому кишечнику, у другому - значно збільшуються бродильні процеси під дією флори, що посилено розмножується, як у товстому, так і в тонкому кишечнику. При тривалій або частій диспепсії розвивається ентерит або ентероколіт.

**Диспепсія гнилісна** проявляється вздуттям, тяжкістю та тупим болем у животі, проносами з гнилісним запахом випорожнень, слабкістю, швидкою втомлюваністю та зниженням апетиту внаслідок загальної інтоксикації продуктами гниття, що утворюються та всмоктуються у кишечнику (індол, скатол, диметилмеркаптан, сірководень та ін.). При дослідженні калу виявляється креаторея.

**Диспепсія бродильна** характеризується метеоризмом, бурчанням у животі, виділенням великої кількості газів, частим, слабозабарвленим пінистим стільцем з кислим запахом. В калі визначається велика

кількість крахмальних зерен, кристалів органічних кислот, клітковини, йодофільних мікроорганізмів.

**Неінфекційний хронічний гастроентероколіт (НХГЕК)** - це хронічне поліетіологічне запальне захворювання шлунку та кишечника з переважним ураженням тонкого чи товстого відділів, характеризується порушенням їх функцій (травної, всмоктувальної, секреторної, моторної), структурними змінами слизової оболонки з розвитком атрофії.

Причин, що сприяють розвитку ХГЕК багато. Це мікробні ураження (шигели дизентерії, сальмонельоз, стафілококова інфекція), найпростіші, інвазія гельмінтами, вплив різних токсичних речовин (ртуть, цинк, фосфор, свинець), зловживання алкоголем, токсичний дисбактеріоз, медикаментозне ураження, ендогенна інтоксикація (уремія) й інші.

Внаслідок дії різних етіологічних факторів у слизовій оболонці кишечника виникає запальний процес. Це призводить до зниження активності мембранних ферментів, порушення порожнинного та пристінкового травлення. Порушення процесів травлення в кишечнику викликає дисбактеріоз. Змішана за складом флора товстої кишки піднімається вгору у тонку кишку. Починають переважати процеси гниття та бродіння, виникає сенсibilізація організму до аутомікрофлори.

### ***Клінічні та лабораторно-інструментальні критерії ХЕК***

#### ***А. Переважне ураження тонкої кишки (ентерит) характерне:***

– синдромом малдигестії (місцеві прояви). Хворий скаржиться на здуття живота, біль, спастичні явища в кишечнику, розріджений, частий стілець. При пальпації живота визначається метеоризм і болючість в навколо пупковій ділянці, “шум плескоту” в ділянці сліпої кишки;

– синдромом недостатнього всмоктування (синдром мальабсорбції, загальний ентеральний синдром). Проявляється слабкістю, пониженням маси тіла, поганим апетитом, болем голови, головокружінням, пітливістю після прийому їжі, серцебиттям, випадінням волосся, болем в кістках, суглобах, порушенням ходи (порушення всмоктування кальцію), відчуттям пекучості та повзання мурашок в ногах (дефіцит вітаміну В<sub>1</sub>). При огляді - схуднення, зниження тургору та еластичності шкіри, її сухість, ламкість нігтів, при значному дефіциті білків

гіпопротеїнемічні набряки, ангулярний стоматит, хейліт, дерматит крил носа, носогубних складок (дефіцит вітаміну В<sub>2</sub>), пігментація відкритих ділянок тіла, глосит (дефіцит вітаміну РР), сухість, лущення шкіри, куряча сліпота (дефіцит вітаміну А); при тяжкому перебігу – ендокринні порушення (наднирникову недостатність: пігментація, гіпотонія; гіпофункція статевих залоз), залізодефіцитна чи В<sub>12</sub>-фолієводефіцитна анемія.

У крові – протеїнемія, гіпокальціємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія, зниження вмісту заліза.

У копрограмі – поліфекалія, колір – світло-жовтий чи зелено-жовтий, шматки неперетравленої їжі, слиз, стеаторея, креаторея, амилорея, пухирці газу, реакція кисла при бродильній диспепсії. При бактеріологічному дослідженні виявляють дисбактеріоз.

При рентгенологічному дослідженні спостерігається нечітке зображення складок, нерівномірність проміжків між складками, прискорена евакуація барієвої суміші по сегментах тонкої кишки.

При фібродуоденоскопії з прицільною біопсією виявляють хронічний запальний процес без атрофії чи з різним ступенем атрофії, значне зниження вмісту ферментів в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки.

## **Б. Переважне ураження товстої кишки (коліт) характерне:**

– синдромом порушення стільця – закрепамі, проносами, чергуванням проносів з закрепамі, синдромом недостатнього випорожнення кишечника – виділенням невеликої кількості кашоподібного чи оформленого калу, інколи з домішками слизу. При дослідженні калу при коліті встановлюють, що колір не змінений, консистенція щільна у вигляді овечого калу, мікроскопічно – слиз в помірній кількості, неперетравлена їжа відсутня;

– больовим синдромом – біль локалізується в нижніх та бокових відділах живота, посилюється після їжі і зменшується після дефекації і відходження газів. При пальпації товстої кишки – болючість різних її відрізків;

– бродильною диспепсією – кал жовтого чи світло-коричневого кольору, реакція різко кисла, консистенція кашоподібна, піниста, слизу

небагато. Мікроскопічно - велика кількість неперетравленої клітковини, крохмалю, невелика кількість змінених м'язових волокон, нерозщепленого жиру, мила. При диспепсії, зумовленої гниттям, калові маси темно-коричневого кольору, реакція лужна, консистенція рідка, слизу небагато. Мікроскопічно – помірна кількість неперетравленої клітковини, небагато крохмалю, змінених м'язових волокон ;

– астеноневротичним синдромом – слабкістю, швидкою втомлюваністю, болем голови, погіршенням працездатності, поганим сном.

Діагностика: у загальному аналізі крові під час загострення можливий лейкоцитоз, прискорення ШОЕ. Рентгенологічне дослідження (ірригографія) встановлює нерівномірність заповнення барієм товстої кишки, зменшення кількості складок. При ректороманоскопії та колоноскопії визначається картина запалення та різного ступеня атрофії слизової оболонки уражених відділів товстої кишки.

## Ускладнення захворювань органів ШКТ

Ускладнення найчастіше бувають у хворих на пептичну виразку – кровотечі з виразок 12-палої кишки, пенетрації й перфорації з виразок тіла шлунка, стеноз воротаря при локалізації виразок біля виходу з шлунка і малігнізації й В12-дефіцитна анемія у хворих з атрофічними гастритами.

**а. Кровотеча** відзначається у 15-20% хворих з тривалістю ПВ від 15 до 25 років, частіше при виразках дванадцятипалої кишки, ніж при виразках шлунка. Масивна кровотеча проявляється раптовою слабкістю, рясним потом, блідістю шкіри, похолоданням кінцівок, м'яким прискореним пульсом, зниженням артеріального тиску. При швидкому наповненні шлунка кров'ю, що вилилася, виникає блювання чистою кров'ю. При незначній кровотечі блювання з'являється не відразу, а блювотні маси набувають колір «кавової гущі». Дьогтеподібний кал є пізнім симптомом крововтрати, оскільки проявляється через 1-3 дні. Іноді при кровотечі зникають больові відчуття. Прихована крововтрата

проявляється ознаками залізодефіцитної анемії і позитивною реакцією калу на кров.

**б. Пенетрація** характерна проникненням виразки до серозної оболонки та за її межі в сусідні з шлунком або дванадцятипалою кишкою органи (печінка, підшлункова залоза, кишечник та ін.). Для неї характерними є тривалий анамнез ПВ, постійні болі з ірадіацією в спину, підребір'я; неефективність лікування. Пенетруючі виразки нерідко кровоточать.

**в. Перфорація** у 25% хворих може бути клінічним дебютом ПВ. Виникає частіше при локалізації виразки на передній стінці антрального, препілоричного відділів, дванадцятипалій кишці. Перфорації нерідко передують посилення болю, нерізке напруження м'язів черевної стінки.

Головні ознаки: раптова поява надзвичайно гострого «кинджального болю» у верхній половині живота з швидким розповсюдженням по всьому животі, блювання, уповільнення пульсу, підвищення температури, «дошкоподібний» живіт, зникнення печінкової тупості. Після гострого початку можливе короткочасне поліпшення стану хворого з подальшим розвитком картини розлитого перитоніту.

**г. Стеноз пілородуоденального відділу** характеризується схудненням, сухістю шкіри і слизових, відчуттям тяжкості в епігастрії, відрижкою із запахом сірководню, нудотою, блюванням у другій половині дня і ввечері (у блювотних масах залишки їжі, яку хворий з'їв напередодні), «шумом плескоту», видимою судомною перистальтикою. При субкомпенсованому стенозі названі ознаки виражені незначно.

**д. Малігнізації виразки шлунка (у 2-10% випадків)** властиві слабкість, зниження апетиту, схуднення, зміна характеру болю, який стає постійним і не зменшується від прийому їжі або антацидів, прояви анемічного синдрому. Це основні клінічні признаки, що дозволяють припустити ракове переродження виразки.



**е. Вітамін В<sub>12</sub>-дефіцитна анемія** виступає як ускладнення хронічного атрофічного гастриту, рака шлунка (порушений синтез внутрішнього фактору Касла), при порушенні всмоктування у тонкій кишці вітаміну В<sub>12</sub> у хворих літнього віку. Характерна класична тріада – ураження системи кровотворення, травної і нервової систем. Крім загального анемічного синдрому, для В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії характерні затерпання і біль у кінцівках, відчуття «повзання мурашок». Іноді виникають психічні розлади – депресія, порушення пам'яті. Є ознаки атрофічних змін у травній системі: погіршення апетиту, розлади стільця, біль у язиці. Шкіра бліда, дещо жовтянича, сосочки язика згладжені – «лакований» язик. Печінка і селезінка збільшені.

Ознаки В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії при дослідженні периферичної крові (високий колірний показник, макроанізоцитоз з наявністю мегалоцитів і мегалобластів, пойкилоцитоз, гіперсегментація ядер нейтрофілів) і пунктів кісткового мозку (різка гіперплазія червоного ростка з переважанням мегалобластів) дифузною формою ХГ типу В (у випадках різкої атрофії слизової тіла шлунка).

### **Розлади травлення, які можуть самостійно лікуватися за допомогою ОТС-препаратів при консультативній допомозі провізора**

8. Печія, що супроводжується болем в епігастрії, спровокована прийомом гострої їжі.
9. „Голодна” і „нічна” печія.
10. Печія з болем в правому підребер'ї, спровокована смаженою або жирною їжею, без підвищення температури чи жовтушності.
11. Хронічний закреп, очевидно, гіподинамічний, без підвищеної температури, болю, здуття живота, схуднення, блювання.
12. Пронос, пов'язаний з вживанням антибіотиків, сульфаніламідів, антацидів, антикоагулянтів, серцевих глікозидів, препаратів калію.
13. Пронос, спричинений стресом.
14. Пронос, спричинений зміною раціону харчування, вживанням великої кількості води, їжі, недозрілих фруктів.

## Підходи до медикаментозного лікування захворювань ШКТ та підшлункової залози

### – Хронічні гастрити

#### *А) Хронічний атрофічний гастрит*

- препарати, що стимулюють секреторну функцію шлунка (лимонтар, пентагастрин, глюконат кальцію);
- замісна терапія (шлунковий сік, пепсидил, пепсин, ацидин-пепсин, абомін, панзинорм, соляна кислота);
- при наявності болю і диспепсичних розладів - церукал, еглоніл, но-шпа, галідор;
- протизапальна терапія (листя подорожника, плантаглюцид, вентер);
- ферменти (солізим, ораза, фестал, мезим-форте).

#### *Б) Хронічний хелікобактерний гастрит*

- ліквідація гелікобактерної інфекції (де-нол, амоксицилін, кларитроміцин, метронідазол);
- протизапальна терапія (вентер, сукральфат);
- антисекреторні засоби (ранітидин, омепразол);
- антациди (альмагель, маалокс, фосфалюгель, гавіскон);
- репаранти (солкосерил, рибоксин, ретаболіл, пентоксил, гастрофарм);
- засоби, що нормалізують моторну діяльність шлунка (церукал, еглоніл, мотиліум).

#### *В) Хронічний дуоденіт* лікують як пепептичну виразку.

### – Пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки

- Антихелікобактерна терапія (потрійна або квадротерапія)

Терапія першої лінії - омепразол + кларитроміцин + амоксицилін;  
омепразол+ кларитроміцин+ метронідазол; ранітидин + вісмуту цитрат  
+ кларитроміцин + амоксицилін; ранітидин + вісмуту цитрат +  
кларитроміцин + метронідазол.

Терапія другої лінії при неефективності першого курсу лікування – омепразол + субцитрат/субсаліцилат вісмуту+метронідазол+ тетрациклін;

- М-холінолітики: неселективні (атропін, метацин, платифілін); селективні (гастроцепін);
- блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин, нізатидин, роксатидин);
- антациди (маалокс, фасфалюгель, гавіскон);
- гастроцитопротектори (енпростил, сайтотек, сукральфат);
- засоби, що нормалізують моторну діяльність шлунка (церукал, еглоніл, мотиліум);
- репаранти (гастрофарм, солкосерил, пентоксил);
- засоби центральної дії (седативні, транквілізатори).

– **Хронічний панкреатит**

- зняття больового синдрому:

7. М-холінолітики (платифілін, гастроцепін, бускопан);

8. міотропні спазмолітики (папаверін, но-шпа);

9. ненаркотичні аналгетики (метамізол, трамал);

10. H<sub>2</sub>-блокатори (фамотидин, нізатидин);

11. інгібітори протонної помпи (омепразол, пантопразол);

12. соматостатин (сталамін).

- замісна ферментна терапія (панкреатин, лікреаз).

- ліквідація дуоденостазу, дискінетичних порушень панкреатичних протоків (домперидон, препульсид).

- антимікробна терапія (фуразолідон, нітроксолін, інтетрикс, ніфуроксазид).

– **Диспепсія**

При шлунковій та панкреатогенній диспепсії - замісна терапія ферментними препаратами (ацидин-пепсин, абомін, панкреатин, панзинорм, фестал, дигестал, панкурмен та ін.). Лікування основного захворювання (хронічний гастрит, хронічний панкреатит).

Відповідна дієта. При аліментарних диспепсіях - голод упродовж 1-1,5 діб. При гнилісній диспепсії у добовому раціоні збільшують кількість вуглеводів, при бродильній - білків (одночасно зменшують кількість низькомолекулярних вуглеводів). При жировій диспепсії обмежують жири.

– **Хронічний гастроентерит**

- корекція білкового обміну (альвезин, альбумін);
- корекція електролітного обміну (панангін, кальцію глюконат, натрію бікарбонат, калію хлорид);
- комплексна вітамінотерапія - вітаміни групи В, вітаміни А, D, Е,

К, С;

- антидіарейні препарати (лоперамід)

– **Хронічний коліт**

- антибактеріальна терапія (салазопіридазин, месалазін, фуразолідон);

- антидіарейні препарати (лоперамід), адсорбенти (ентеросгель) при хронічному коліті з переважанням проносів;

- прокінетики (метоклопрамід), проносні (лактолоза) при гіпо- й атонічному варіантах порушення моторної функції кишечника.

### **12.3. Клінічна фармакологія ЛП, які використовуються при гіпоацидних станах. ЛП замісної і стимулюючої терапії**

Розвиток гіпоацидних станів пов'язаний з недостатністю секреторної функції шлункових залоз у зв'язку з їх функціональними (нервово-психічні, аліментарні та ін.) станами або органічними ураженнями (гіпо- та анацидний хронічний гастрит, стан після резекції шлунку).

При гіпо- та анацидних хронічних гастритах ферментна недостатність шлунка виникає зазвичай пізніше від недостатності продукції соляної кислоти. У більшості випадків недостатність секреторної функції залоз шлунка є стійкою, особлomu при хронічному аутоімунному гастриті, тому потребує замісної терапії натуральним шлунковим соком або препаратами, які містять основні його компоненти (хлороводневу кислоту, пепсин).

**Кислота хлористоводнева** 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 розведена*. 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 розведена при введенні в шлунок до їди, стимулює секрецію шлункового соку, перетворює неактивний пепсиноген, який виділяється головними клітинами слизової оболонки, на активний пепсин; зменшує перистальтику шлунка. 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, гальмує перехід недостатньо перетравленої їжі в кишечник, зменшує процеси бродіння в шлунку, внаслідок чого зникає відрижка 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. Кислота хлороводнева розведена також сприяє абсорбції заліза із шлунка і тонкої кишки.

**Показання** (часто в поєднанні з пепсином): ахілія, гіпоацидні стани, диспепсія, гіпохромна анемія. ротипоказання: 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 розведеною.

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 компонентами 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, В<sub>12</sub>-дефіцитна анемія, похилий вік, стан після оперативних втручань на шлунку.

Призначають ензинорм по 1/2 столової ложки або 1-2 драже перед кожним прийманням їжі.

**Панзинорм** містить у своєму складі пепсин, гідрохлориди амінокислот, компоненти жовчі та ферменти підшлункової залози. Природне співвідношення основних складників препарату сприяє збалансованому засвоєнню всіх видів їжі. Спеціальна технологія виготовлення таблеток в оболонці дає змогу кожному окремому інгредієнту надходити саме в ту частину шлунково-кишкового тракту, де він дасть максимальний ефект та допоможе перетравлюванню жирів, вуглеводнів та білків. Оболонка таблетки розчиняється в шлунку, де вивільнюються пепсин та гідрохлориди амінокислот. Внутрішня частина таблетки остаточно розчиняється лише в тонкому кишечнику, де вивільнюються ферменти підшлункової залози (ліпаза, амілаза, трипсин, химотрипсин та жовчна (холієва) кислота). Ліпаза необхідна для перетравлювання жирів, амілаза – вуглеводів, а трипсин та

химотрипсин беруть участь у перетравлюванні білків. Жовчна (холієва) кислота емульгує жири і створює сприятливі умови для дії ліпази.

Панзинорм призначається під час прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи і не ламаючи їх. Зазвичай, одна або дві таблетки протягом основного прийому їжі (3 рази на день) є достатніми.

**Побічні ефекти** спостерігаються дуже рідко, інколи спостерігаються алергічні реакції у вигляді висипки на шкірі, блювання, біль у животі, закреп, діарея.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Ферменти підшлункової залози можуть зменшити всмоктування фолієвої кислоти.

## 12.4. Клінічна фармакологія антацидних та анти секреторних лікарських засобів

**Антацидні засоби** – це лікарські засоби, що знижують кислотність шлункового вмісту шляхом нейтралізації соляної кислоти.

Для сучасних антацидних препаратів характерні не тільки їх висока кислотонейтралізуюча активність, але також здатність адсорбувати жовчні кислоти, лізолецитин і пепсин, високі буферні властивості, швидкий початок і значна тривалість дії, хороші органолептичні властивості при мінімальній можливості будь-яких побічних ефектів. Окрім того, практично всі вони володіють цитопротективним ефектом, а також стимулюють процеси клітинної регенерації.

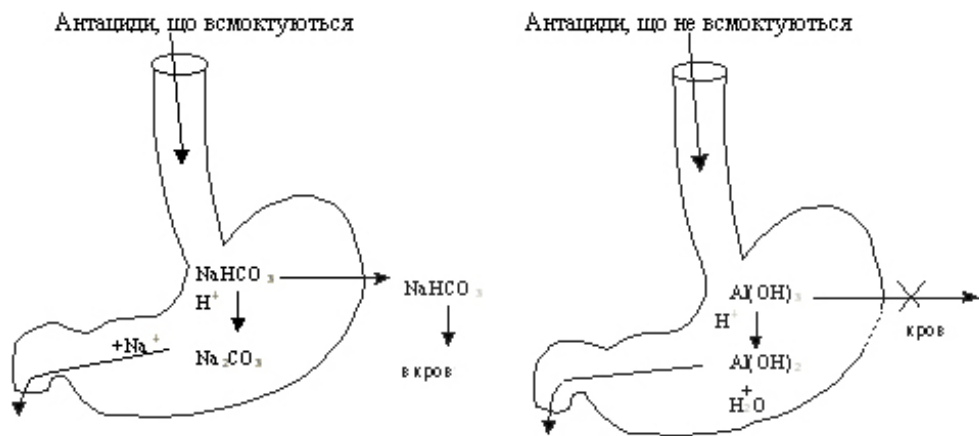
**Класифікація.** Традиційно в групі антацидних препаратів виділяють антациди, що всмоктуються (гідрокарбонат натрію, карбонат кальцію, оксид магнію), і антациди, що не всмоктуються з ШКТ (гідроокис алюмінію, фосфат алюмінію, гідроокис магнію, трісилікат магнію).

Антациди, що всмоктуються, рідко застосовуються в клінічній практиці, що пояснюється великою кількістю небажаних реакцій. Вступаючи в пряму реакцію нейтралізації з соляною кислотою, ці препарати дають швидкий, але дуже нетривалий ефект, після чого показники внутрішлункового рН знов знижуються. Вуглекислота, що

утворюється при цьому, викликає відрижку і здуття живота, описаний випадок розриву шлунка після прийому великої кількості гідрокарбонату натрію.

Прийом антацидів, що всмоктуються (зокрема, карбонату кальцію) може призвести до виникнення феномена "рикошету", тобто вторинного - після початкового олузжувального ефекту - підвищенню секреції соляної кислоти. Цей феномен пов'язаний як із стимуляцією гастринпродукуючих клітин, так і з безпосередньою дією катіонів кальцію на парієтильні клітини слизової оболонки шлунка.

**Гідрокарбонат натрію і карбонат кальцію майже повністю всмоктуються в шлунково-кишковому тракті і змінюють кислотно-лужну рівновагу організму, призводячи до розвитку алкалозу. (мал.12)**



**Мал.12 Порівняння антацидів, що всмоктуються і не всмоктуються**

Гідрокарбонат натрію здатний негативно впливати на водно-сольовий обмін. Наприклад, у дозі 2 г він може затримувати рідину в такій же мірі, як і 1,5 г хлориду натрію. Тому у хворих, особливо літнього віку, можуть з'являтися набряки, підвищуватись артеріальний тиск, наростатимуть ознаки серцевої недостатності.

Численні недоліки антацидів, що всмоктуються призвели до практично повної втрати ними свого значення в лікуванні виразки. В даний час при використанні терміну "антациди" мають на увазі лише



антацидні препарати, що не всмоктуються: маалокс, фосфалюгель, альмагель, гастал та ін.

**Фармакодинаміка.** Антацидні препарати, що не всмоктуються, відрізняються один від одного за хімічним складом та активністю. Для нейтралізації соляної кислоти можуть бути використані карбонатний, бікарбонатний, цитратний і фосфатний аніони, однак найчастіше застосовуються гідроокиси. Більшість сучасних антацидів містять також катіони магнію і алюмінію. Антацидні препарати, що не всмоктуються, позбавлені багатьох недоліків антацидів, що всмоктуються. Їх дія не зводиться до простої реакції нейтралізації з соляною кислотою і тому не супроводжується виникненням феномену "рикошету", розвитком алкалозу і молочно-лужного синдрому. Вони реалізують свій ефект, в основному, адсорбуючи соляну кислоту. Розчинність гідроокису магнію дуже низька, тому вміст іонів  $\text{OH}^-$  не досягає високих концентрацій. Незважаючи на це, гідроокис магнію активно взаємодіє з іонами  $\text{H}^+$  і діє найшвидше за інші антациди.

**Гідроокис алюмінію (альмагель)** також погано розчиняється у воді, діє повільніше гідроокису магнію, але триваліше.

Тому, *комбінація гідроксиду магнію та гідроксиду алюмінію (маалокс)* є оптимальною з точки зору досягнення швидкого (протягом декількох хвилин) і досить тривалого (до 2-3 годин) олужнявального ефекту. Маалокс діє вдвічі швидше і довше, ніж альмагель.

Антациди, що не всмоктуються, проявляють й інші позитивні властивості. Вони зменшують протеолітичну активність шлункового соку (як за допомогою адсорбції пепсину, так і за рахунок підвищення рН середовища, тому пепсин стає неактивним), мають обволікаючі властивості, зв'язують лізолецитин і жовчні кислоти, які чинять несприятливий вплив на слизову оболонку шлунку.

В останні роки опубліковані дані про цитопротективну дію антацидів, що містять гідроокис алюмінію, зокрема, їх здатність запобігати в експериментальних та клінічних умовах виникненню пошкоджень слизової оболонки шлунка при прийомі етанолу та нестероїдних протизапальних препаратів. Цитопротективний ефект алюмінійвмісних антацидів (зокрема, маалоксу) обумовлений підвищенням вмісту простагландинів у стінці шлунка, посиленням секреції бікарбонатів і збільшенням вироблення глікопротеїнів шлункового слизу. Цитопротективні властивості антацидів гельної структури можуть бути пов'язані з утворенням захисної плівки на поверхні шлунка. Виявлено також, що антациди здатні зв'язувати епітеліальний фактор росту і фіксувати його в ділянці виразкового дефекту, стимулюючи тим самим клітинну проліферацію, ангиогенез і регенерацію тканин.

### **Показами до застосування антацидів є:**

- лікування і профілактика загострень виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки;
- лікування пептичних виразок стравоходу, рефлюкс-езофагітів, гастритів з підвищеною шлунковою секрецією, симптоматичних виразок (шлунка, дванадцятипалої кишки та інших відділів шлунково-кишкового тракту);
- профілактика шлунково-кишкових кровотеч при тривалому лікуванні, НПЗП, глюкокортикоїдами;
- усунення синдромів гіпертонусу воротаря при різкому підвищенні шлункової секреції;
- профілактика стресових виразок при інтенсивної терапії.

**Побічні дії** (див розділ 6.11.)

**Взаємодія з іншими ліками** (див розділ 6.10.)

**Форми випуску та спосіб застосування.** Антацидні препарати застосовуються у вигляді суспензії, гелю та таблеток. Більшість лікарів та пацієнтів віддають перевагу рідким формам антацидів, які приємніші на смак і зручніші для застосування. Істотних відмінностей між цими формами немає і, більш того, таблетовані форми мають перевагу за

тривалістю дії, оскільки евакуюються зі шлунка повільніше, ніж рідкі антациди.

Антациди призначаються зазвичай 4 рази на день, по 10-15 мл суспензії або гелю, або по 1-2 таблетки. Таблетки слід розжовувати або розсмоктувати, не ковтати цілими. У деяких інструкціях із застосування антацидів даються рекомендації приймати їх до їди. Однак при цьому вони дуже швидко евакуюються зі шлунка, до того ж їх ефект нівелюється буферними властивостями самої їжі. Більшість гастроентерологів вважає за доцільне приймати антациди через 1 годину після їжі і на ніч. В особливих випадках, наприклад, при значних інтервалах між прийомами їжі, можна рекомендувати і додатковий прийом антацидів через 3-4 години після їди.

Випускаються багато комбінованих антацидних препаратів: алугастрин, гастралюгель, гастал, гелусіл, гелусіл-лак, компенсан, ренні, тісацид та ін.

**Неселективні М-холінолітики.** При захворюваннях органів травлення застосовують препарати беладони (настоянку беладони, екстракт беладони сухий), комбіновані препарати беладони (наприклад, бекарбон, беластезін, белалгін), препарати природних і синтетичних речовин з М-холіноблокуючими властивостями (атропін, платифілін, гіосциамін, гіосциаміну бутилбромід, скополамін, пірензепін).

**Механізм дії та основні фармакодинамічні ефекти.** Препарати цієї групи блокують М-холінорецептори, внаслідок знижують секреторну функцію травних і бронхіальних залоз, тонус і перистальтичні рухи гладких м'язів стравоходу, шлунка і кишечника, сечового міхура, чинять бронхорозширювальну дію, збільшують ЧСС, покращують передсердно-шлуночкову провідність, викликають розширення зіниць і параліч акомодатії.

Основним ефектом, що дозволяє використовувати їх в гастроентерологічній практиці, є зниження ними базальної та нічної

секреції шлункового соку, а також стимульованої секреції (але в меншій мірі). Зменшуючи кількість і загальну кислотність шлункового соку (особливо при переважанні холінергічної регуляції секреції), вони пригнічують вироблення муцину, знижують можливість травматизації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

При передозуванні препаратів розвиваються психічне збудження, галюцинації, судоми, параліч дихального центру, розширення зіниць (мідріаз), параліч акомодативної очей, підвищення внутрішньоочного тиску. У токсичних дозах вони блокують також Н-холінорецептори у вегетативних гангліях і скелетній мускулатурі.

**Атропін** має виражену М-холіноблокуючу дію, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. При введенні у вену максимальний ефект розвивається через 2-4 хв, при прийомі всередину - через 30 хв. З білками плазми зв'язується приблизно 18% дози. Препарат метаболізується в печінці, частково виводиться нирками у незміненому вигляді.

**Скополамін** - четвертинна азотиста сполука, практично не проникає через гематоенцефалічний бар'єр; менше, ніж атропін збільшує частоту серцевих скорочень.

**Платифілін** за дією близький до атропіну, але менш ефективний.

**Показання.** М-холіноблокатори показані при хронічних гастритах з підвищеною секреторною функцією, гострих і хронічних виразках шлунка і дванадцятипалої кишки, особливо з супутнім пілороспазмом.

**Побічні ефекти** (див. розділ 6.11.)

**Протипоказання:** глаукома, гіпертрофія передміхурової залози.

**Селективні М<sub>1</sub>-холінолітики** При захворюваннях органів травлення застосовують препарати синтетичних речовин з селективною М<sub>1</sub>-холіноблокуючою властивістю (пірензепін).

**Пірензепін** - представник підгрупи специфічних блокаторів  $M_1$ -холінорецепторів. Він вибірково пригнічує секрецію соляної кислоти й пепсиногену і лише незначно блокує  $M$ -холінорецептори слинних залоз, серця, гладких м'язів ока та інших органів. Препарат має більшу спорідненість до  $M_1$ -холінорецепторів в нервових сплетеннях шлунка, ніж до парієтальних клітин і гладких м'язів, тому чинить переважно антисекреторну, а не спазмолітичну дію. Пірензепін на 50% знижує базальну секрецію шлунка при прийманні всередину і на 80-90% при внутрішньовенному введенні. При прийманні всередину всмоктується 20-50% дози, максимальну концентрацію реєструють через 2 год. Препарат добре зв'язується з білками крові, незначно метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів, виводиться в основному нирками.  $T_{1/2}$  дорівнює 11 год

**Показання.** Пірензепін стимулює загоєння виразок шлунка, його застосовують по 50-150 мг на добу протягом 3-4 тижнів. Препарат застосовують також при хронічних гастритах з підвищеною секреторною функцією, особливо з супутнім пілороспазмом.

**Побічні ефекти** (див. розділ 6.11.)

**Протипоказання:** паралітична непрохідність кишечника, вагітність, період годування груддю, дитячий вік.

**Блокатори  $H_2$ -рецепторів гістаміну** почали застосовуватися в клінічній практиці з середини 70-х років, в даний час належать до найпоширеніших антисекреторних препаратів. Відомо кілька поколінь цих ліків. Після циметидину були послідовно синтезовані ранітин, фамотидин, а дещо пізніше - нізатидин і роксатидин.

**Фармакодинаміка.** Основним ефектом  $H_2$ -блокаторів є антисекреторний: за рахунок конкурентного блокування  $H_2$ -гістамінових рецепторів у слизовій оболонці шлунка вони пригнічують вироблення соляної кислоти. Цим і обумовлюється їх висока антисекреторна активність. Препарати нових поколінь перевершують

циметидин за ступенем пригнічення нічної і загальної добової секреції соляної кислоти, а також за тривалістю антисекреторного ефекту. Крім того, вони пригнічують базальне та стимульоване вироблення пепсину, збільшують продукцію шлункового слизу і бікарбонатів, посилюють синтез простагландинів у стінці шлунка, поліпшують мікроциркуляцію в слизовій, стимулюють репаративні процеси.

**Фармакокінетика.** При прийманні всередину  $H_2$ -блокатори добре всмоктуються в проксимальних відділах тонкої кишки, досягаючи пікових концентрацій у крові через 30-60 хвилин. Біодоступність циметидину становить 60-80%, ранітидину - 50-60%, фамотидину - 30-50%, нізатидину - 70%, роксатидину - 90-100%. Екскреція препаратів здійснюється через нирки, причому 50-90% прийнятої дози - у незміненому вигляді. Період напіввиведення циметидину, ранітидину і нізатидину становить 2 години, фамотидину - 3,5 години, роксатидину - 6 годин.

**Показання** - хронічний гастрит з підвищеною та збереженою секреторною функцією, дуоденіт, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, симптоматичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, стероїдні виразки, рефлюкс-езофагіт.

**Побічні реакції** (див. розділ 6.11.)

**Взаємодії** (див. розділ 6.10.)

### **Дозування та форми випуску препаратів**

*Циметидин* при загостренні виразки призначається зазвичай по 200 мг 3 рази на день перед їдою і 400 мг на ніч (1000 мг на день). При нирковій недостатності дозу зменшують до 400-800 мг на день. Підтримувальна доза становить 400 мг на ніч. При виразкових кровотечах - внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 200 мг 8-10 разів на добу. Випускається в таблетках по 200 і 400 мг, ампулах по 200 мг / 2 мл.

*Ранітидин* застосовується в лікувальній дозі 150 мг 2 рази на день (вранці і ввечері) або 300 мг на ніч. Підтримувальна доза - 150 мг на ніч. При ХНН лікувальну дозу знижують до 150 мг, підтримувальну - до 75 мг на добу. При кровотечах - внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 50 мг кожні 6-8 годин. Випускається в таблетках по 150 і 300 мг, ампулах по 50 мг / 2 мл.

*Фамотидин* призначається по 20 мг 2 рази на день або по 40 мг перед сном. Підтримувальна доза - 20 мг на ніч. При ХНН лікувальну дозу зменшують до 20 мг на день або збільшують інтервали між прийманнями (до 36-48 годин). Внутрішньовенно - по 20 мг кожні 12 годин (у 5-10 мл ізотонічного розчину хлориду натрію). Випускається в таблетках по 20 і 40 мг, ампулах по 20 мг.

*Нізатидин* призначають по 150 мг 2 рази на день або по 300 мг на ніч. Підтримувальна доза - 150 мг на добу. При ХНН - по 150 мг на добу або через день. При кровотечах - внутрішньовенно крапельно тривало зі швидкістю 10 мг/год або по 100 мг протягом 15 хв. 3 рази на день. Випускається в капсулах по 150 і 300 мг, флаконах по 100 мг / 4 мл.

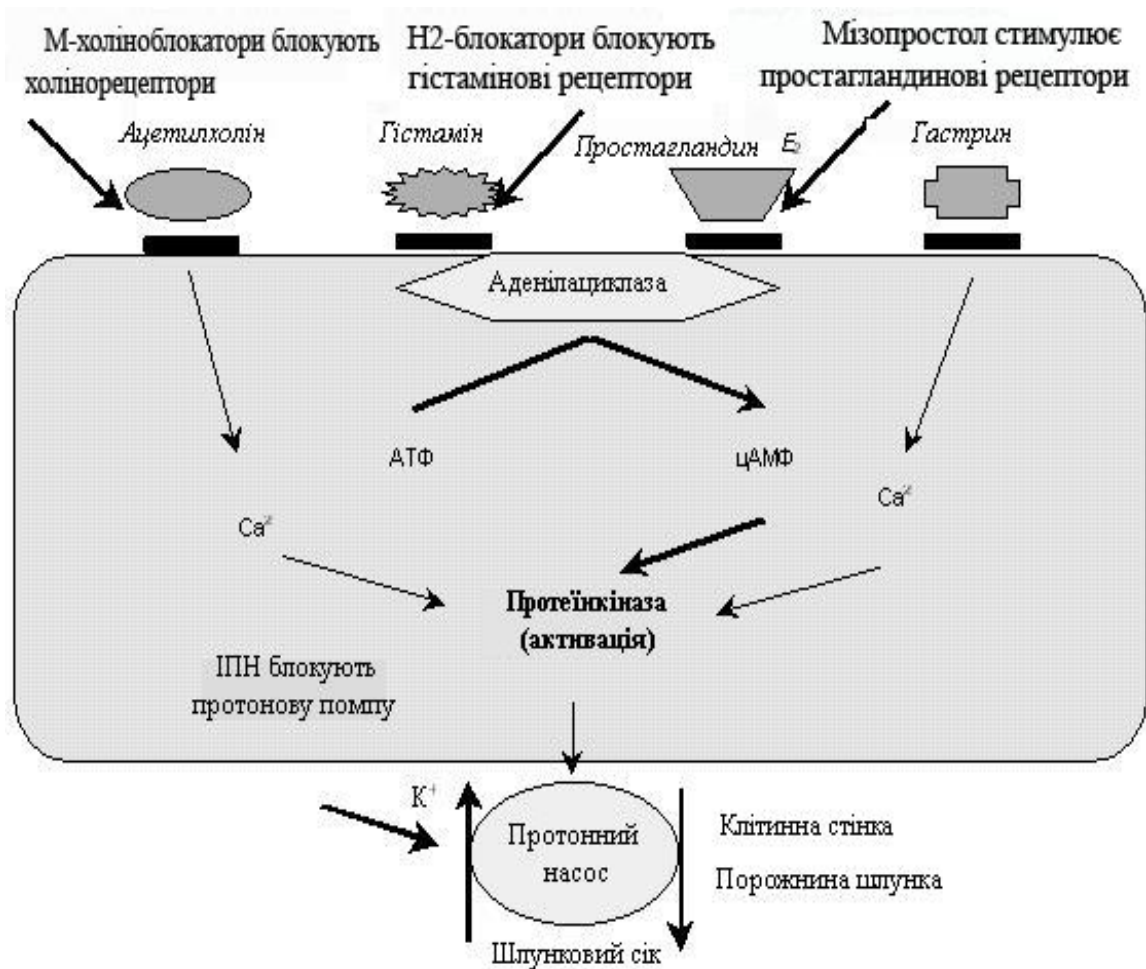
*Роксатидин* призначають по 75 мг 2 рази на день або 150 мг на ніч, при підтримувальній терапії - по 75 мг на добу. При ХНН - 75 мг 1 раз на день або через день.

Випускається в таблетках по 150 мг.

**Інгібітори  $H^+,K^+$ -АТФази** або інгібітори протонного (кислотного) насоса (ПН) займають центральне місце серед антисекреторних лікарських засобів. Це пов'язано з тим, що за антисекреторною активністю і клінічною ефективністю вони значно перевершують інші препарати. ПН створюють сприятливе середовище для антихелікобактерної дії антибактеріальних засобів, у зв'язку з чим вони включаються в якості невід'ємного компонента в більшість схем

ерадикації *H. pylori*. З препаратів цієї групи в клініці в даний час використовуються *омепразол*, а також *пантопразол* і *лансопразол*.

**Фармакодинаміка.** Інгібування протонного насоса досягається за рахунок пригнічення  $H^+,K^+$ -АТФази парієтальних клітин. Антисекреторний ефект у даному випадку реалізується не за допомогою блокування будь-яких рецепторів ( $H_2$ -гістамінових,  $M$ -холінергічних), що беруть участь в регуляції шлункової секреції, а шляхом прямого впливу на синтез соляної кислоти. Функціонування кислотного насоса є заключним етапом біохімічних перетворень всередині парієтальної клітини, результатом яких вироблення соляної кислоти (мал.13). Впливаючи на цей етап, ПН викликають максимальне гальмування кислотоутворення.





## Мал.13 Парієнтальна клітина, регуляція її діяльністю і вплив ЛП на її функцію

За хімічною природою вони є слабкими основами, і накопичуючись в секреторних каналцях парієтальних клітин, під впливом соляної кислоти перетворюються у речовини, які утворюють ковалентні дисульфідні зв'язки з цистеїном  $H^+, K^+$ -АТФази, інгібуючи даний фермент. Для відновлення секреції парієтальна клітина змушена синтезувати новий білок фермента, на що потрібно близько 18 годин.

Висока терапевтична ефективність ППН обумовлена їх вираженою антисекреторною активністю, в 2-10 разів вищою, ніж у  $H_2$ -блокаторів. При прийманні середньої терапевтичної дози 1 раз на день (незалежно від часу доби) шлункове кислотовиділення протягом доби пригнічується на 80-98%, водночас як при прийомі  $H_2$ -блокаторів - на 55-70%.

По суті, ППН на сьогодні є єдиними препаратами, що здатні підтримати показники інтрагастрального рН на рівні вище 3 більше 18 годин, і є ідеальними противиразковими засобами.

**Фармакокінетика.** При прийомі всередину ППН, потрапляючи в кисле середовище шлункового соку, можуть передчасно перетворитися на речовини, які погано всмоктуються у кишечнику. Тому вони застосовуються в капсулах, стійких до дії шлункового соку. Біодоступність омепразолу в такій лікарській формі складає близько 65%, пантопризолу - 77%, у лансопризолу вона варіабельна. Препарати досить швидко метаболізуються в печінці, екскретуються нирками (омепразол, пантопризол) і шлунково-кишковому тракті (лансопризол). Період напіввиведення омепразолу - 60 хвилин, пантопризолу - 80-90 хвилин, лансопризолу - 90-120 хвилин. При захворюваннях печінки і нирок ці величини суттєво не змінюються.

**Покази до застосування.** Основне показання ППН - гастродуоденальні виразки, резистентні до терапії  $H_2$ -блокаторами. ППН

застосовуються також для протирецидивної терапії виразкової хвороби, для лікування виразкових уражень, викликаних прийомом НПЗП.

**Побічні ефекти** (див. розділ 6.11.)

**Взаємодії** (див. розділ 6.10). Омепразол і лансопразол помірно інгібують цитохром P<sub>450</sub> в печінці і, внаслідок цього, сповільнюють елімінацію деяких лікарських препаратів - діазепаму, варфарину, фенотоїну. Водночас, метаболізм кофеїну, теофіліну, пропранололу, хінідину при цьому не порушується. Пантопразол практично не чинить впливу на цитохром P<sub>450</sub>.

**Дозування та форми випуску препаратів.**

*Омепразол* призначається зазвичай всередину в дозі 20 мг 1 раз на день вранці натщесерце. При виразках, що важко рубцюються, а також при проведенні антихелікобактерної терапії - по 20 мг 2 рази на день. При підтримуючій терапії доза зменшується до 10 мг на день. При виразковій кровотечі, при "стресових" виразках - внутрішньовенно крапельно 42,6 мг омепразолу натрію (відповідає 40 мг омепразолу) в 100 мл 0,9% розчину хлориду натрію або 5% розчину глюкози. Випускається в капсулах по 10 і 20 мг, у флаконах по 42,6 мг омепразолу натрію.

*Пантопразол* призначають всередину по 40 мг 1 раз на день перед сніданком. При антихелікобактерній терапії - 80 мг на день. Внутрішньовенно крапельно 45,1 мг пантопразолу натрію (відповідає 40 мг пантопразолу) в ізотонічному розчині хлориду натрію – при кровотечах. Випускається в капсулах по 40 мг, флаконах по 45,1 мг пантопразолу натрію.

*Лансопразол* призначають всередину по 30 мг 1 раз на день (вранці або ввечері), при антихелікобактерній терапії - 60 мг на день. Випускається в капсулах по 30 мг.

## 6.5. Клінічна фармакологія лікарських препаратів, які підвищують захисні властивості слизової оболонки шлунка та сприяють її регенерації

До гастропротекторів відносять лікарські засоби, що підвищують резистентність слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки до впливу агресивних чинників. Гастропротективна дія може бути здійснена шляхом активації природних механізмів захисту слизової оболонки або створенням додаткового захисного бар'єру в ділянці ерозії або виразки.

Фармакологічні механізми захисту слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки наступні:

- підвищення стійкості клітин до впливу агресивних факторів (власне цитопротекція);
- підвищення секреції слизу і підвищення його стійкості до кислотно-пептичної агресії;
- стимуляція секреції клітинами слизової оболонки бікарбонатів; підвищення стійкості капілярів до несприятливих впливів і нормалізація мікроциркуляції в слизовій оболонці;
- стимуляція регенерації клітин слизової оболонки;
- механічний захист дефектів слизової оболонки.

Виділяють 5 груп гастропротекторів: *плівкоутворювальні* - препарати колоїдного вісмуту (вісмуту трикалію дицитрат), сукральфат; *адсорбенти і обволікуючі* – сімалдрат; *цитопротективні* – мізопростол; *стимулятори регенерації* - метилурацил, пентоксил, етаден, нандролон, калію оротат, препарати, що містять АТФ, біогенні стимулятори (алое, сік каланхое, прополіс), олія обліпихи, олія шипшини, препарати коренів оману високого, креон, гастрофарм та ін.; *стимулятори утворення слизу* - препарати кореня солодки голої, сік капусти білокачанної та ін.

**Препарати колоїдного вісмуту** в кислому середовищі шлунка утворюють глікопротеїнівмісмутовий комплекс, концентруючись переважно в діянці ерозій і виразок. Утворюється захисний бар'єр, що перешкоджає зворотній дифузії  $H^+$ , прискорюючи тим самим загоєння уражень. Препарати вісмуту слабо впливають на агресивні фактори виразкоутворення, але попереджають ураження слизової оболонки шлунка хімічними подразниками (наприклад, етанолом, оцтовою кислотою). При застосуванні препаратів колоїдного вісмуту на 50% підвищується синтез ПГЕ<sub>2</sub> у слизовій оболонці шлунка або дванадцятипалій кишці.

При лікуванні виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки важливе значення має також пригнічуючий вплив препаратів вісмуту на *Helicobacter pylori*.

Біодоступність препаратів вісмуту дуже низька. При курсовому лікуванні концентрація вісмуту в плазмі крові досягає 50 мкг/л приблизно через 1 міс. При цьому концентрація препарату в шлунковому соку складає 100 мкг/л. Вісмут, що всмоктався, концентрується в нирках і виділяється з сечею. Та частина дози, що не всмокталася, виводиться кишечником у вигляді сульфідів.  $T_{1/2}$  дорівнює 4-5 діб. При прийманні препаратів вісмуту іноді можлива поява болю голови, головокружіння, діареї. При концентрації в крові, що дорівнює 100 мкг/л, може розвинутися вісмутова енцефалопатія.

Препарати вісмуту погіршують всмоктування тетрациклінів, препаратів заліза, кальцію. Не рекомендується застосування вісмуту з саліцилатами, антикоагулянтами, протиподагричними засобами та антидіабетичними препаратами.

**Сукральфат** - комплексний препарат сульфатованих дисахарид, що містить алюміній. Біодоступність сукральфату низька (приблизно 2%), тобто при прийманні всередину він практично не всмоктується. У кислому середовищі шлунка сукральфат полімеризується; утворюється поліаніон, що міцно зв'язується з позитивно зарядженими радикалами білків слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, особливо в

ділянці ерозій і виразок (концентрація препарату в 5-7 разів вища, ніж у неуражених ділянках слизової оболонки). Захисний шар у шлунку зберігається до 8 год, у дванадцятипалій кишці - до 4 годин.

Сукральфат не має виражених антацидних властивостей, але приблизно на 30% гальмує пептичну активність шлункового соку. Він адсорбує жовчні кислоти, пепсин і підвищує синтез простагландинів.

Препарат гальмує всмоктування тетрациклінів, фенітоїну, дигітоксину, циметидину.

Побічні ефекти розвиваються рідко, препарат може викликати порушення стільця, сухість у роті, неприємні відчуття в шлунку, нудоту, почервоніння та свербіння шкіри.

Сукральфат не рекомендований для застосування вагітним, при порушенні функцій нирок і дітям до 4 років.

**Мізопростол** – це синтетичний аналог ПГЕ<sub>2</sub>. Відомо, що гастропротективні властивості простагландинів парієтальних клітин пов'язані з їх здатністю попереджувати ураження слизової оболонки шлунка при впливі агресивних факторів, наприклад, нестероїдних протизапальних засобів, етанолу та ін.

Мізопростол зв'язується з рецепторами простагландинів парієтальних клітин, пригнічує базальну, стимульовану та нічну секрецію. Ефект препарату розвивається через 30 хвилин після приймання всередину та триває не менше 3 год. У дозі 50 мкг препарат має короткочасну дію, в дозі 200 мкг - сильнішу та тривалішу. Максимальна концентрація в крові досягається через 12 хвилин після приймання. 90% дози зв'язується з білками плазми крові. T<sub>1/2</sub> дорівнює 20-40 хв. Препарат не кумулюється і виводиться нирками у основному у вигляді метаболітів.

**Побічні ефекти** - діарея, болі в животі, порушення менструального циклу, при прийомі під час вагітності - загроза її переривання.

**Метилурацил** - аналог піримідинових основ, стимулює синтез білка, прискорює регенерацію клітин, сприяє швидшому загоєнню виразок, опіків.

Препарати *анаболічних гормонів* (нандролон) стимулюють синтез білка, зменшують виведення сечовини, іонів калію, сірки, фосфору, викликають підвищення апетиту, збільшення маси тіла, прискорюють загоєння виразок, ран, опіків. Препарати показані для лікування виснажених виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки пацієнтів.

**Солкосерил** відноситься до біогенних стимуляторів. Це небілковий екстракт крові телят, прискорює регенерацію тканин при виразкових ураженнях, опіках, відмороженнях, пролежнях та ін.

**Алое, сік каланхое, прополіс** також відносять до біогенних стимуляторів.

**Олія обліпихи, олія шипшини** містять велику кількість каротинів, каротиноїдів, вітамінів С, Е, фолієвої кислоти та ін. Олія обліпихи має антиоксидантну дію.

**Коріння оману високого** містять ефірну олію, кристалічна частина якого (геленін) складається з суміші лактонів алантолактону, його ізо-і дигідроаналогів і алантонової кислоти. Препарат коренів оману (алантон) стимулює процеси регенерації тканин, у тому числі і виразкових поверхонь.

**Корінь солодки голої** містить велику кількість біологічно активних речовин, що володіють протизапальними властивостями і спазмолітичною дією.

**Показання.** Препарати цієї групи застосовують для профілактики і лікування ерозій та виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, при рефлюкс-езофагіті, гастриті, асоційованому з *Helicobacter pylori* (препарати вісмуту). Сукральфат показаний також при гіперфосфатемії у хворих з уремією, яким проводиться гемодіаліз.

## 6.6. Клінічна фармакологія лікарських препаратів для ерадикації

### **Helicobacter pylori (H<sub>p</sub>)**

Після відкриття в 1982 р. НР і встановлення домінуючої ролі даного збудника в етіології виразкової хвороби та хронічного гастриту типу В схеми лікування ВХ були радикально змінені — основою лікування стала не антисекреторна, а антибактеріальна терапія.

Згідно консенсусів Маастріхт-1 (1996), Маастріхт-2 (2000) і Маастріхт-3 (2005) у лікуванні хворих на виразкову хвороба в активній і неактивній фазах, гастрит Нр-асоційований, при кровотечі з виразки та ін. потрібно застосовувати потрійну або квадро антихелікобактерну терапію.

З великої кількості антибіотиків, що застосовувалися раніше для ерадикації *H. pylori*, в даний час використовують амоксицилін, кларитроміцин, тетрациклін і метронідазол.

**Кларитроміцин** - антибіотик групи макролідів, напівсинтетичний похідний еритроміцину. Змінена структура молекули робить препарат більш біодоступним, стабільним у кислому середовищі, збільшує концентрацію в тканинах, подовжує період напіввиведення, що дає змогу призначати препарат двічі на день і тим самим поліпшувати процес лікування хворих. Препарат пригнічує в мікробній клітині синтез білка, взаємодіючи з рибосомами бактерій. За активністю проти *H. pylori* перевершує інші макроліди та похідні нітроїмідазолу. Антихелікобактерну дію кларитроміцину *in vitro* посилює амоксицилін.

Фармакокінетичні властивості кларитроміцину описані у 2 розділі.

У комбінації з антисекреторними препаратами (омепразолом, ранітидином), похідними нітроїмідазолу, амоксициліном, препаратами вісмуту кларитроміцин проявляє виражену антихелікобактерну дію і входить до основних схем ерадикаційної терапії. Однак, слід мати на увазі, що у 5-10% хворих може відмічатися резистентність *H. pylori* до кларитроміцину.

Призначається по 0,25 або 0,5г 2 рази на день всередину, в деяких схемах - по 0,5г 3 рази на день.

Із побічних дій можливі нудота, блювання, пронос, транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ, висипання на шкірі, головний біль, дисбактеріоз.

**Амоксицилін** - це напівсинтетичний антибіотик з групи пеніцилінів широкого спектру дії. Інактивується бета-лактамазами (пеніциліназами), які продукують деякі штами бактерій. Його фармакокінетичні властивості описані у 2 розділі.

При поєднанні з похідними нітроїмідазолу амоксицилін перешкоджає розвитку резистентності *H. pylori* до цих препаратів.

При проведенні ерадикаційної антихелікобактерної терапії амоксицилін призначається по 0,5г 3 рази на день або по 1,0г 2 рази на день всередину.

Під час лікування можливе виникнення алергічних реакцій, розладів травного тракту - нудоти, блювання, діареї.

**Тетрациклін** - один з перших антибіотиків, що був застосований для ерадикації хелікобактер у складі "класичної" потрійної комбінації.

Бактеріостатичний антибіотик широкого спектру дії з групи тетрациклінів. Порушує утворення комплексу між транспортною РНК та рибосомою, що веде до порушення синтезу білка. Добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті при прийомі натще, екскретується через нирки та кишечник. Період напіввиведення становить близько 8 годин.

Має побічні дії (див. розділ 2).

У схемах антихелікобактерної терапії тетрациклін призначається в добовій дозі 2,0г. У даний час розглядається як компонент резервної схеми квадротерапії, що застосовується при неефективності традиційних схем лікування.



До похідних нітроїмідазолу відносяться *метронідазол* і *тинідазол*. Емпірично їх стали застосовувати при виразковій хворобі ще до того, як був виявлений *H. pylori*, оскільки вважали, що ці препарати стимулюють процеси регенерації в слизовій оболонці шлунка. Нітроїмідазоли добре всмоктуються при прийомі всередину. Метаболізуються в печінці, екскретуються нирками і через кишечник.

Застосовуються в складі багатьох схем ерадикації, хоча серйозною проблемою, як з'ясувалося останнім часом, є резистентність мікроорганізмів до нітроїмідазолу, яка в розвинених країнах зустрічається у 30%, а в тих, що розвиваються - майже у 70-80% хворих. Розвиток резистентності обумовлений широким і часто безконтрольним застосуванням нітроїмідазолів для лікування кишкових та уrogenітальних інфекцій. Тим не менше, нітроїмідазоли зберігають своє місце в схемах антихелікобактерної терапії. Почасти це пов'язано з тим, що, володіючи високою активністю проти анаеробної флори, вони при призначенні у поєднанні з іншим антибіотиком, знижують ризик розвитку псевдомембранозного коліту.

**Метронідазол** - це синтетичний антибактеріальний засіб широкого спектру дії, похідний імідазолу. Механізм дії обумовлений порушенням структури ДНК мікроорганізмів. Активний щодо простіших, облігатних анаеробів, у тому числі грамнегативних і грампозитивних бактерій, грампозитивних коків, а також щодо *H. pylori*. Фармакокінетичні властивості описані у розділі 2.

Призначається в схемі ерадикаційної терапії по 0,25г 4 рази на день або по 0,5г 2 рази на день всередину.

**Тинідазол** (фазіжін), що має довший період напіввиведення, застосовується по 0,5г 2 рази на день всередину

Останніми роками набули поширення *комбіновані* препарати для лікування виразкової хвороби, що робить проведення ерадикаційної терапії зручнішим (Табл..44).

ТАБЛИЦЯ 44

### Комбіновані препарати для ерадикації *H. Pylori*.

Торгівельна	Склад
-------------	-------

<b>назва</b>	
Орністат	Рабепразол, Кларитроміцин, Орнідазол
Бета-клатінол	Пантопразол, Кларитроміцин, Амоксицилін
Пілобакт Нео	Омепразол, Кларитроміцин, Амоксицилін
Гастростат*	Тетрациклін, Метронідазол, Вісмуту субцитрат
Клатінол	Ланзопразол, Кларитроміцин, Тінідазол
Пілобакт, Піломат	Омепразол, Кларитроміцин, Тінідазол

\* - Препарат використовується для квадротерапії в поєднанні з інгібіторами протонної помпи

### **6.7. Клінічна фармакологія ЛП, які підвищують тонус і стимулюють**

#### **моторику ШКТ, протиблювотних, антидіарейних і проносних ЛП**

При захворюваннях кишечника, що супроводжуються зменшенням перистальтики широко використовуються **агоністи ацетилхоліну**.

#### **Класифікація за впливом на холінорецептори:**

4. М,-Н-холіноміметики прямої дії (ацетилхоліну хлорид)

5. М-холіноміметики прямої дії (ацеклідин)

6. Антихолінестеразні препарати

А) зворотної дії (прозерин, галантаміну гідробромід, фізостігмін, піридостигміну бромід);

Б) незворотної дії (церулетид).

**Ацетилхоліну хлорид** - синтетичний аналог ацетилхоліну. Чинить пряму стимулюючу дію на М-і Н-холінорецептори. Проявом М-холіноміметичної дії є підвищення тону та скорочувальної активності м'язів шлунково-кишкового тракту, сечового міхура, бронхів, кругового

м'яза райдужної оболонки, циліарного м'яза очей, підвищення секреції залоз бронхів, шлунка, кишечника, слинних і слізних залоз. Викликає розслаблення сфінктерів шлунково-кишкового тракту й сечового міхура, брадикардію.

Н-холіноміметична дія пов'язана з участю ацетилхоліну у передачі нервових імпульсів з прегангліонарних волокон на постгангліонарні у вегетативних вузлах, а також з рухових нервів на скелетну мускулатуру. У малих дозах є фізіологічним передавачем нервового збудження, у великих дозах може викликати стійку деполяризацію синапсів і блокувати передачу збудження.

На сьогоднішній день системне застосування ацетилхоліну хлориду обмежене.

**Ацеклідин**, на відміну від ацетилхоліну хлориду, збуджує тільки М-холінорецептори, не впливаючи на Н-холінорецептори. Підвищує тонус і посилює рухову функцію кишечника, викликає скорочення сечового міхура, матки. При безпосередньому впливі на око викликає звуження зіниці, знижує внутрішньоочний тиск, змінює акомодацию ока.

Антихолінестеразні засіби зворотної дії, зв'язуючись з ферментом холінестеразою, посилюють і подовжують дію ендogenous ацетилхоліну, полегшуючи тим самим холінергічну передачу. Підвищують тонус гладких м'язів внутрішніх органів, посилюють секрецію екзокринних залоз, в тому числі ШКТ. Аналогічно до ацетилхоліну хлориду збуджують Н-холінорецептори.

**Церулетид** - декапептид, послідовність амінокислот і властивості якого близькі до холецистокініну і гастрину II. Під дією препарату активується вивільнення ацетилхоліну з рецепторів, чутливих до холецистокініну (жовчний міхур, підшлункова залоза, кишечник). Викликає посилення перистальтики тонкої кишки, скорочення жовчного міхура і розслаблення сфінктера Одді, а також стимулює екзокринну функцію підшлункової залози. У процесі холецистографії через 10-20 хв після внутрішньом'язової ін'єкції відбувається візуалізація екстрапечінкових жовчних шляхів. При рентгенологічному

дослідженні ШКТ застосування церулетиду дозволяє значно скоротити час, необхідний для якісного контрастування тонкої кишки за рахунок прискорення спорожнення кишечника і поліпшення рельєфності зображення тонкої кишки.

**Показання до застосування.** ЛЗ, що стимулюють перистальтику ШКТ, призначаються для лікування паралітичної кишкової непрохідності, післяопераційного парезу кишечника, атонічних закрепів, атонії шлунка. Окрім того, вони використовуються при рентгенодіагностиці; для лікування післяопераційної атонії кишечника, паралітичної кишкової непрохідності. Церулетид застосовується під час холецисто- та холангіографії, при дослідженні функції підшлункової залози.

Ацетилхоліну хлорид в якості ЛЗ в теперішній час майже не застосовується, фізостігмін використовується основним чином в очній практиці.

**Протипоказання.** Для більшості агоністів ацетилхоліну протипоказаннями є гіперацидний гастрит, виразкова хвороба шлунка та 12-типалої кишки, шлунково-кишкова кровотеча, бронхіальна астма, тяжкі захворювання серцево-судинної системи, шок, підозра на обструктивний холедохолітіаз, механічна жовтяниця, гострий панкреатит, механічна кишкова непрохідність, важка ниркова недостатність, вагітність, лактація.

**Побічні ефекти** є проявом їх холінергічної (переважно М-холіноміметичної) дії (див. розділ 6.11).

**Взаємодія** (див розділ 6.10)

**Антагоністи дофамінових рецепторів** відносяться до прокінетиків. Ці препарати нормалізують рухову активність стравоходу, шлунка і кишечника. Сюди належать метоклопрамід, домперидон.

Препарати блокують дофамінові (D<sub>2</sub>) рецептори (центральні дофамінолітики). Інгібують хеморецептори тригерної зони блювотного центру, через гіпоталамус і симпатичні нерви впливають на тонус і моторику травного тракту.

### **Особливості найпоширеніших препаратів:**

**Метоклопрамід** підвищує тонус нижнього стравохідного сфінктера, підвищує амплітуду перистальтичних хвиль шлунка, сприяє руху кишкового вмісту по верхніх відділах тонкого кишечника, має протиблювотну дію. Швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту, пік концентрації в плазмі крові досягається через 1-2 години після прийому разової дози, зв'язується з білками крові (30%), потім швидко розподіляється в організмі, виводиться нирками (85%). Ефект зберігається протягом 1-2 год і триває 5-6 год. Застосовується при рефлюкс-езофагіті, нудоті та блюванні, що пов'язані з порушенням дієти, раннім токсикозом вагітних, при мігрені, захворюваннях печінки і нирок, черепно-мозкових травмах, непереносимості ліків, функціональних розладах моторики шлунка й кишечника, в комплексному лікуванні виразкової хвороби шлунка та 12-типалої кишки.

**Протипоказання** - підвищена чутливість до препарату, глаукома, феохромоцитома, екстрапірамідні розлади, вагітність. При тривалому прийманні препарату можуть з'являтися сухість у роті, діарея, підвищена сонливість, екстрапірамідні порушення, а також шкірні висипання (рідко).

**Домперидон** збільшує тривалість перистальтичних скорочень антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки, нормалізує функцію нижнього стравохідного сфінктера, сприяє руху шлункового і кишкового вмісту, має протинудотну й протиблювотну дії.

Препарат швидко всмоктується при прийомі всередину, пік концентрації в крові досягається через 1 год, зв'язується з білками крові (до 90%), погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр,

метаболіти виділяються нирками (31%) і кишечником (66%).  $T_{1/2}$  - 7-9 год.

Препарат застосовують при порушеннях рухової активності стравоходу, шлунка та початкових відділів кишечника. Він краще, ніж метоклопрамід, нормалізує моторику стравоходу, гладких м'язів шлунка і початкових відділів кишечника, ефективніший у хворих з анорексією, нудотою, блюванням, болями в животі, здуттям живота, особливо при діабетичній гастропатії. Домперидон (і метоклопрамід, але він може викликати сонливість, астенію) ефективний при дискінезіях шлунка та кишечника у дітей.

Домперидон протипоказаний при підвищеній чутливості до нього, шлунково-кишкових кровотечах, непрохідності кишечника, вагітності. Іноді може викликати біль голови, запаморочення, сухість у роті, затримку стільця, алергічні реакції.

**Побічні дії** (див. розділ 6.11).

**Взаємодії** (див. розділ 6.10).

**Протиблювотні засоби** пригнічують тригерну зону блювотного центру, тобто мають центральну дію. Вони поділяються за механізмом дії на препарати, що блокують серотонінові рецептори (ондансетрон, тропісетрон); засоби, що блокують дофамінові рецептори (домперидон, метоклопрамід, сульпірид) і ті, що блокують дофамінові рецептори і холінорецептори (тіетилперазин).

**Ондансетрон** селективно блокує серотонінові 5-НТ3-рецептори в ЦНС. Препарат усуває блювання, яке індуковане цитостатичними препаратами, при променевої терапії і в післяопераційному періоді. При прийомі всередину біодоступність препарату досягає 60%, максимальну концентрацію в крові реєструють через 1,5 год; з білками плазми крові зв'язується до 70-76% дози.  $T_{1/2}$  при парентеральному введенні 3 год. Метаболіти виділяються нирками. Препарат

протипоказаний при підвищеній до нього чутливості та в I триместрі вагітності.

**Тропісетрон**, як і ондансетрон, - конкурентний антагоніст серотонінових 5HT<sub>3</sub>-рецепторів у периферичних тканинах і ЦНС. Препарат застосовують в основному при нудоті і блюванні, які викликані хіміотерапевтичними протипухлинними препаратами. Тропісетрон протягом 20 хв практично повністю (95%) всмоктується при прийомі всередину ( $C_{max}$  в крові спостерігається через 3 год), зв'язується з білками плазми крові (70%), піддається у печінці гідроксилуванню з подальшою кон'югацією з глутатіоном, виводиться переважно нирками у вигляді неактивних метаболітів. Має тривалу (до 24 год) дію. При застосуванні може викликати біль голови, болі в животі, запаморочення. Протипоказаний при гіперчутливості.

**Домперидон, метоклопрамід** (див.вище).

**Сульпірид** відноситься до “атипових” нейролептиків з групи бензамідів. Має помірну протиблювотну та антидепресивну, виражену антипсихотичну дію, що пов'язані з селективною блокадою центральних дофамінових D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>-рецепторів і зниженням нейромедіаторної функції допаміну. Покращує виділення слизу і кровопостачання слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, що зумовлює його ефективність. Після внутрішнього прийому сульпірид всмоктується досить повільно і не повністю. Біодоступність препарату коливається в межах 27-34%. Одночасний прийом з їжею зменшує біодоступність на 30%. Максимальна концентрація в крові досягається через 3–6 год. Період напіввиведення сульпіриду становить 8–9 год. У хворих із тяжкою нирковою недостатністю він подовжується до 20–26 год. Препарат не біотрансформується. З грудним молоком виділяється незначна кількість. Сульпірид виводиться головним чином нирками. Значна частина отриманої дози препарату не всмоктується в шлунково-кишковому тракті і виділяється з калом.

Небажані побічні реакції: порушення сну, дратівливість, порушення концентрації уваги, екстрапірамідні розлади, запаморочення; зрідка

сухість у роті, нудота і блювання, закрєп. У жінок при застосуванні високих доз препарату відмічається збільшення молочних залоз і галакторея, можливі порушення менструального циклу. Сульпірид застосовують при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, мігрєні, запаморочєннях рїзного походження (хвороба Меньєра).

**Тїетилперазин** пригнїчує хеморецептори трїгерної зони блювотного центру і сам блювотний центр. На відміну від нейролептиків він не виявляє антипсихотичної дії і не викликає екстрапірамїдні порушення. Також блокує адрєно- і М-холїнорецептори, дофамїнові рецептори в нїгростріарних шляхах. Не показаний хворим з підвищеною чутливістю до препарату, з порушеними функціями нирок, при глаукомі, гіпертензії, пригнїченні ЦНС, паркінсонїзмі. Може спричиняти біль голови, запаморочєння, судомні посмикування, тахікардію.

**Взаємодії** (див. розділ 6.10).

**Антидіарейні засоби** можна безпечно застосовувати у хворих з легкою та помірною гострою діареєю. Проте їх не слід призначати пацієнтам з домішками крові у випорожненнях, лихоманкою або проявами системної інтоксикації, зважаючи на ризик обтяження основної причини діареї. Застосування протидіарейних засобів слід припиняти, коли діарея посилюється, незважаючи на прийом препаратів. Протидіарейні засоби також призначають для симптоматичного лікування у разі хронїчної діареї при синдромі подразненого кишечника та запальних захворюваннях кишечника.

**Алгоритм лікування будь-якої діареї повинен включати такі обов'язкові етапи:**

- верифїкація діагнозу та ідентифїкація основних механїзмів діареї;
- усунєння причини діареї, якщо це можливо (корекція побічних впливів лікарських засобів, відмову від алкоголю тощо);
- лікування основного захворювання, вторинним симптомом якого є діарея (цукровий діабет, тиретоксикоз, склеродермія, уремія та ін);



– лікування основного захворювання (етіотропна або патогенетична терапія), провідним симптомом якого є діарея (кишкові інфекції, хвороби тонкої і товстої кишки, панкреатит та ін.);

– вибір додаткового симптоматичного антидіарейного засобу.

**Сучасні антидіарейні засоби поділяються на такі групи:**

9. Антибактеріальні препарати (різні групи);

10. Ентерол (*Saccharomyces boulardii*);

11. Препарати *B. subtilis* и *B. Cereus* (бактисуптил, споробактерин);

12. Ферментні препарати (креон, панцитрат, мезим);

13. Інгібітори кишкової моторики: опіати (лоперамід); аналоги соматостатину (октреотид); холінолітики (атропіну сульфат, гастроцепін); антагоністи 5-НТ<sub>3</sub> серотонінових рецепторів (ондансетрон, алосетрон, цилансетрон);

14. Інгібітори кишкової секреції: опіати (лоперамід); аналоги соматостатину (октреотид); інгібітори синтезу простагландинів (НПВС);

15. В'язучі засоби, адсорбенти (смектит, препарати білої глини (каолін, атапульгіт), препарати вісмуту, лігнін, полівідон);

16. Стимулятори абсорбції (аналоги соматостатину (октреотид), кортикостероїди);

12. Оральні регідратанти (регідрон, гастроліт);

13. Альфа-адренергічні агоністи (клонідин);

14. Пробіотики:

5. Біфідовмісні (біфіформ, біфілонг, пробіфор)

6. Лактовмісні (лактобактерин, аципол, ацилакт)

7. Мікробні метаболіти (хілак форте)

8. Препарати інших груп (інгібітори енкефаліназ, блокатори хлоридних каналів, берберин).

Застосування *антибактеріальних препаратів* (з урахуванням чутливості збудника) при бактеріальних кишкових інфекціях є традиційним і не вимагає додаткових коментарів.

**Групи антимікробних засобів, що використовуються при діарейі**

9. Сульфаметоксазол

10. Макроліди (кларитроміцин – кларитроміцин, азитроміцин, рокситроміцин);
11. Тетрацикліни (доксидиклін, вібраміцин)
12. Пеніциліни (амоксидилін);
13. Цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон);
14. Карбапенеми (іміпенем, меропенем);
15. Аміноглікозиди (амікацин, сизоміцин);
16. Нітроїмідазоли (метронідазол).

При вірусних та ентеротоксигенних інфекціях антибіотики не призначаються.

Виражений антидиарейний лікувальний ефект при секреторних бактеріальних і вірусних діареях має *ентерол*, препарат на основі цукрозброджувального дріжджового грибка *Saccharomyces boulardii*. Механізм дії ентеролу визначається його прямою антимікробною дією відносно цілого ряду збудників кишкових інфекцій, умовно-патогенних мікроорганізмів і найпростіших. Окрім того, препарат чинить антитоксичну дію відносно бактеріальних цито-і ентеротоксинів. Протівірусна активність ентеролу пов'язана зі здатністю підвищувати місцевий імунний захист кишечника, посилювати синтез IgA і компонентів інших імуноглобулінів. Окрім перелічених ефектів, препарат володіє трофічною дією і підвищує ферментативну активність кишечника (підсилює продукцію сахарідаз), що дуже важливо при ушкоджувальній дії бактерій і вірусів на слизову оболонку; сприяє поліпшенню травлення і зменшення осмотичного компоненту діареї. Таким чином, ентерол володіє комплексною антидиарейною дією і може застосовуватися як основний або додатковий засіб при бактеріальній, вірусній та осмотичній діареї.

Препарати на основі сінної палички *B. subtilis* (споробактерин, біоспорин, бактиспорин) і подібного мікроорганізму *B. cereus* (бактисубтил) також мають антимікробну активність і можуть використовуватися при бактеріальних інфекціях при неможливості прийому антибіотиків. Спори цих бактерій, перетворюючись в товстій кишці в активні форми, виробляють в процесі життєдіяльності кислі метаболіти - органічні кислоти. При цьому рН зсувається в кислу

сторону і пригнічується ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів.

**Ферментні препарати** в повному розумінні слова не є антидіарейними, але є базисними засобами для лікування діареї осмотичної, що пов'язана з порушенням порожнинного (у першу чергу) і мембранного травлення.

**Інгібітори кишкової моторики і секреції** включають препарати різних груп. Оскільки м'язовий тонус і пропульсивна активність кишечника знаходяться під холінергічним контролем, то холінолітики добре інгібують моторику і викликають м'язову релаксацію. Їх прийом, однак, обмежений короткими курсами із-за широкого спектру добре відомих побічних ефектів.

**Лоперамід** - найефективніший на сьогоднішній день препарат з антидіарейною дією, причому його антидіарейний ефект обумовлений інгібуванням як моторного компонента діареї, так і кишкової секреції. Лоперамід належить до групи синтетичних опіатів, але зв'язується тільки з периферичними опіатними рецепторами, не володіє системною наркотичною дією і не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Це пояснюється особливостями його біотрансформації при першому проходженні через печінку й відсутністю активних метаболітів у крові. Лоперамід добре (майже 40 %) і швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація препарату в сироватці крові досягається через 4-5 годин після приймання, а метаболітів - через 8 годин. Період напіввиведення становить 9-14 годин. Метаболізується у печінці і виділяється з організму з калом у вигляді неактивного кон'югата, незначна кількість препарату видаляється із сечею.

Лоперамід може бути з успіхом використаний при моторній діареї з посиленням перистальтики (синдром подразненого кишечника і функціональна діарея), при секреторній діареї у зв'язку з наявністю у нього антисекреторної опіатопоподібної дії. При інфекційній діареї препарат слід призначати з обережністю, оскільки затримка інфекційного агента в організмі підсилює діарею та інтоксикацію.

При гострому проносі звичайна початкова доза для дорослих становить 4 мг, а потім - по 2 мг після кожного рідкого випорожнення. Звичайна добова доза – від 6 до 8 мг, але не більше 16 мг на добу.

При хронічному проносі звичайна початкова доза для дорослих становить від 4 до 8 мг на добу, поділена на декілька прийомів.

**Побічна дія** (див. розд. 6.11).

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами** (див. розд.6.10.)

**Соматостатин і його синтетичні аналоги (октреотид)** мають одночасно і моторну, й антисекреторну активність. Соматостатин унікальний і універсальний за здатністю інгібувати регуляторні пептиди, що стимулюють як моторику, так і кишкову секрецію (гастрин, серотонін, мотилін, холецистокінін та ін.). Окрім того, він чинить пряму стимулюючу дію на всмоктування води та електролітів у кишечнику. Завдяки різнобічній дії, препарати соматостатину можна використовувати в усіх випадках секреторної, моторної й осмотичної діареї, особливо при захворюваннях, що мають комбінований механізм розвитку діареї і рефрактерні до інших видів лікування.

**Октреотид** — це синтетичний октапептид, що характеризується ефектами, подібними соматостатинових. При внутрішньовенному призначенні час його напівжиття становить 30 хв. Його також можна призначати у вигляді підшкірних ін'єкцій, що сприяє продовженню дії до 6-12 год. Розроблена пролонгована форма октреотиду, при внутрішньом'язових ін'єкціях якої утворюється депо препарату на 1 міс.

Октреотид пригнічує тонкокишкову секрецію та проявляє дозозалежний вплив на моторику товстої кишки. У низьких дозах (50 мкг підшкірно) він стимулює моторику, тоді як у високих (100-250 мкг підшкірно) пригнічує її.

**Побічні дії** (див.розділ 6.11).

**Антагоністи 5-НТЗ серотонінових рецепторів (ондансетрон, алосетрон, цилансетрон)** проходять у даний час різні стадії клінічних випробувань при лікуванні функціональної діареї моторного генезу

(синдром подразненого кишечника), проте їх клінічна ефективність поки не доведена.

**Кортикостероїди**, не будучи антидіарейними засобами, здатні, проте, в невеликих дозах стимулювати абсорбцію електролітів і опосередковано води за рахунок блокування кишкової  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази. Преднізолон в дозі 15-20 мг може застосовуватися при синдромі мальабсорбції різного генезу для поліпшення всмоктування

**Активна оральна регідрація** сольовими розчинами є обов'язковим компонентом лікування при всіх видах секреторної діареї, бо зменшує секрецію і покращує всмоктування.

**Регідрон** - препарат електролітів із вуглеводами. 1 пакетик містить 2,5 г калію хлориду, 3,5 г натрію хлориду, 2,9 г натрію цитрату, 10 г глюкози безводної. Порівняно зі стандартними розчинами для пероральної регідрації, рекомендованими ВООЗ, осмолярність регідрону дещо нижча (ефективність розчинів для регідрації зі зниженою осмолярністю добре доведена), концентрація натрію дещо нижча (щоб запобігти розвитку гіпернатріємії), а вміст калію вищий (для швидшого відновлення рівня калію). Фармакокінетика води, електролітів і глюкози, що входять до складу регідрону, відповідають природній фармакокінетиці цих речовин в організмі.

Застосовують наступним чином: порошок з 1 пакету регідрону розчиняють у 1 л кип'яченої води. Готовий розчин охолоджують до кімнатної температури та ще раз перемішують перед вживанням. Готовий розчин приймають після кожного рідкого випорожнення, невеликими ковтками. У дорослих у перші 4–6 годин доза розчину регідрону може становити – 500–1000 мл, потім по 200 мл після кожного рідкого випорожнення. При дотриманні рекомендованих доз побічні ефекти малоїмовірні.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Розчин препарату має слаболужну реакцію, тому може впливати на лікарські препарати, всмоктування яких залежить від рН вмісту кишечника.

**В'яжучі засоби і сорбенти** складають велику різнорідну групу препаратів, об'єднану спільним механізмом дії - здатністю сорбувати рідину, токсини і газ в кишечнику. Ці засоби використовуються як

симптоматичні практично при всіх секреторних діареях і при вираженому метеоризмі.

Найбільшу сорбційну поверхню має *смектит*, що складається із тришарових лусочок, здатних сорбувати частки різних розмірів, зокрема віруси, деякі бактерії (кампілобактер), малі та середні молекули, рідини і газ. Також смектит чинить на слизову оболонку кишечника цитопротективну дію. Не адсорбується, виводиться в незміненому стані.

Призначається всередину по 3г (1 пакетик) 3 рази на добу. Вміст пакетика розчиняють у воді, поступово всипаючи порошок і рівномірно його розмішуючи. Дітям до 1 року - 3г на добу; 1-2 років - 6г на добу; старше 2 років - 6-9г на добу.

Спектр застосування смектиту дуже широкий, включаючи вірусні та бактеріальні діареї, запальні захворювання кишечника. При синдромі подразненого кишечника смектит не має антидіарейного ефекту, оскільки діарея при цьому синдромі не має секреторного компоненту. Однак завдяки сорбції газів, що досягається при його застосуванні, смектит значно зменшує явища метеоризму і полегшує самопочуття хворого.

Не показаний прийом смектиту та інших сорбентів при осмотичних діареях, обумовлених порушенням травлення та всмоктування, так як додаткова сорбція нутрієнтів може сприяти прогресуванню синдрому мальабсорбції.

**Побічні ефекти** - закрепи, алергічні реакції.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами** (див. розділ 6.10).

*Смекта (діосмектит)* призначається в основному дітям до 1 року по 1 пакетик (3,0г) всередину, від 1 до 2 років - 2 пакетики, від 2-х до 10 років по 2-3 пакетики на добу, розділивши на триразовий прийом. Дітям старшим 10 років по 2-3 пакетики на один прийом. Вміст пакетика розчиняють в 50,0 мл прокип'яченої води або соку. Її можна змішувати з кашою, пюре, узваром або дитячим харчуванням.

*Коалопектат (аттапульгіт)* призначають дітям від 6 до 12 років у дозі по 0,75г на перший прийом і після кожної дефекації, але не більше 4,5г на добу протягом 2 днів. Дітям старшим 12 років і дорослим - по 1,5г на прийом.

*Агоніст  $\alpha$ -адренорецепторів клонідин* чинить антидиарейну дію шляхом зниження адренергічної іннервації і ефективний, зокрема, при діабетичній ентеропатії. Окрім того, препарат стимулює абсорбцію натрію і хлоридів, а також блокує секрецію іонів хлору, тобто може бути використаний при секреторних діареях як симптоматичний засіб. Гіпотензивний ефект клонідину при цьому виражений незначно.

*Пробіотики* в якості допоміжного засобу можуть бути використані у випадках приєднання до діареї синдрому надмірного бактеріального росту. Це може відбуватися при діареї будь-якого генезу і практично завжди посилює діарейний синдром. Механізм такого явища має складний характер, сприяє рефрактерності діареї до лікування і пов'язаний з прямою ушкоджувальною дією мікробних токсинів на структуру та активність мембранних ферментів.

Біфідо- та лактобактерії проявляють антагоністичну активність щодо широкого спектру патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і тим самим нормалізують мікрофлору кишечника. Заселення біфідофлори забезпечує нормалізацію діяльності травного каналу, покращує процеси обміну, перешкоджає розвитку затяжних форм кишкових захворювань, підвищує неспецифічну резистентність організму.

Вони мають властивості пригнічувати ріст патогенних бактерій шляхом синтезу антибактеріальних субстанцій. Проте ця властивість більшою мірою реалізується за рахунок продукції молочної та оцтової кислоти, через що знижується рН середовища кишечника.

Лактобактерії є природними конкурентами за місце у мікробіоценозі і за харчовий субстрат. Таким чином вони пасивно витісняють патогенні бактерії і відновлюють нормальний баланс мікрофлори кишечника.

У лікуванні діареї при дисбактеріозі кишечника використовуються висушені або ліофілізовані монокультури мікробів або суміш із 2-4 видів бактерій. Із монокультур призначаються: *колібактерин* (сухий ліофілізат живих бактерій кишкової палички) по 2-4 дози 4 рази на день протягом 1,5 місяців; *лактобактерин* (сухий ліофілізат молочнокислих бактерій) по 3-6 доз тричі на день; аналогічний препарат *ацидофілюс* по 1 капсулі за 30 хвилин до їди; препарати сухої культури бацил штаму Jp58832 (флонівін) по дві капсули тричі на день протягом 1-1,5 міс.; *біфідумбактерін* (сухий ліофілізат біфідобактерій) - по 5 доз (1 флакон) 2-3 рази на день протягом 1,5-2 місяців, *A-бактерин* сухий по 5 доз тричі на день.

Широко застосовуються пробіотики, до складу яких входить 2 види бактерій. Це біфікол (висушена суміш біфідобактерій і кишкової палички) по 5 доз (1 флакон) двічі на день, біфіформ (суміш біфідобактерій та ентерококів) по 2 дози тричі на день протягом 1 міс. Одержали визнання препарати біоспорин, споробактерин, субалін, які складаються із ліофілізованих спор *B.subtilis* *B.Bichemifomis*) по 1-2 дози 3-4 рази на день протягом 10-14 днів.

В останній час одержали визнання пробіотики, до складу яких входить 3 і більше видів бактерій. Це *йогурт*, одна таблетка містить 200 млн. активних бактерій 4 видів (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*). Призначають по 3-5 таблеток тричі на добу під час прийому їжі, поступово знижуючи дозу.

Особливо зарекомендував себе пробіотик *лінекс*, до складу якого входить 2 види живих анаеробних бактерій (*Bifidobacterium infants*, *Lactobacillus acidophilus*) та один аероб (*Streptococcus teacium*). Завдяку такому складу лінекс добре регулює фізіологічний баланс кишкової мікрофлори на усіх рівнях тонкої та товстої кишок, виробляє молочну, оцтову та пропіонову кислоти, сприяє ферментативному розщепленню білків та вуглеводів, всмоктуванню електролітів кишечника. Таким чином він створює несприятливі умови для розвитку патогенної мікрофлори, перешкоджає адгезії її на епітелій кишечника, покращує дигестивну та всмоктувальну функції кишечника. У порівнянні з іншими пробіотиками лінекс ефективніший в лікуванні таких гострих інфекцій як сальмонельоз, шигельоз, харчові токсикоінфекції. Призначається по 1-2 капсули 3 рази на добу з кількома ковтками води протягом 3-4 тижнів. Лінекс стійкий до дії антибіотиків груп пеніциліну, лінкоміцину, аміноглікозидів, тетрацикліну, а також



сульфаніламідів, що дозволяє використовувати його під час проведення антибактеріальної терапії зазначеними препаратами.

На сучасному етапі монокомпонентні препарати застосовують рідко. Перевагу надають полікомпонентним, комбінованим препаратам та препаратам конкурентної дії.

До складу *комбінованих препаратів* можуть входити вітаміни (тіамін, рибофлавін, піридоксин, ціанокобаламін, нікотинамід, кальцію пантотенат, кислота фолієва), що забезпечують баланс вітамінів в організмі, змінений під дією патогенних бактерій.

У деяких фармацевтичних композиціях бактеріальні компоненти сорбовані на часточках активованого вугілля. Такі штучно створені мікроколонії пробіотичних бактерій перебувають в іншому фізико-хімічному стані, це забезпечує більш інтенсивну їх взаємодію з пристінковим шаром слизової оболонки кишечника, що підвищує їх антагоністичну активність. Об'єднання пробіотичних бактерій у мікроколонії також зумовлює їх високу виживаність при проходженні через кисле середовище шлунка, дає змогу досягти високих локальних концентрацій на поверхні слизової оболонки кишечника.

Капсули або вміст пакетиків приймають всередину (1-2 капсули або пакетики 2 рази на добу) Ліофілізовані форми (порошок) застосовують одразу після розведення сухого препарату теплою кип'яченою водою з розрахунку 1 чайна ложка на 1 дозу препарату за 20-30 хв до їди.

При гострій діарейі застосовують протягом 3-5 днів, при лікуванні дисбіозу та хронічного діарейного синдрому — 10-14 днів. Для профілактики і лікування діарейі, зумовленої антибіотикотерапією, призначають одночасно з антибіотиками з першого дня антибіотикотерапії.

**Хілак форте** містить продукти життєдіяльності лактобацил. Шляхом введення до складу хілаку форте численних продуктів обміну непатогенних кишкових мікробів зберігаються фізіологічні функції слизової оболонки кишечника та відновлюється його нормальна флора.

При прийманні всередину не всмоктується у кров. Разом з їжею проходить через усі відділи шлунково-кишкового тракту, змінюючи рН незалежно від того, підвищена або знижена кислотність у пацієнта. Створює сприятливі умови для покращання всмоктування важливих електролітів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ). Виводиться через шлунково-кишковий тракт.

Хілак форте випускається в краплях, приймають всередину до або під час їди з невеликою кількістю рідини (за винятком молока), в перші декілька днів хвороби призначають 3 рази на добу від 20 до 60 крапель на прийом. Після покращення стану добову дозу зменшують вдвічі.

**Побічні ефекти** поодинокі у вигляді шкірних реакцій і реакцій слизової оболонки, можливі також окремі скарги на дискомфорт у черевній порожнині.

**Взаємодія.** Під впливом антацидних засобів можлива нейтралізація молочної кислоти, яка входить до складу препарату.

*Інгібітори енкефаліназ, блокатори хлоридних каналів і берберин* теоретично вважаються антидиарейними препаратами, але їх ефективність не доведена.

### **Клінічна фармакологія проносних засобів.**

Закреп зазвичай розвивається при порушенні моторної функції товстого кишечника, ослабленні природних позивів на дефекацію, органічних змінах товстої кишки або оточуючих її тканин, що перешкоджають нормальному просуванню калу. При закрепах використовують препарати як рослинного, так і синтетичного походження.

ТАБЛИЦЯ 45

### **Класифікація проносних засобів**

<b>Засоби, що реф-лкторно стимулюють перистальти</b>	<b>Засоби, що мають осмотичні властивості і</b>	<b>Засоби, що пом'якшують калові маси</b>	<b>Засоби, що збільшують об'єм вмісту кишечника</b>	<b>Комбіновані засоби</b>

ку кишечника			а	
1.Бісакодил 2.Натрію пікосульфат 3.Плантекс 4.Сенозиди А, В 5.Кора крушини 6.Рицинова олія 7.Ізафенін	8.Лактулоза 9.Макрогол 10.Магнію сульфат 11.Сіль карловарська	12.Олія вазелінова	13.Ламінарід	14.Агіолакс

**Антраглікозиди** - це складні ефіри, під час гідролізу яких утворюються похідні антрахінону і цукру. Вибірково діють на товстий кишечник. 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 закрепу, а також у разі затримки та утруднення дефекації у зв'язку з гемороєм. 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 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 закрепі, атонії кишок, метеоризмі. Інколи їх застосовують як в'яжучі 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.** 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, що є результатом подразнення рецепторного апарату цього відрізка кишок. Окрім 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 закрепом по 0,2г на ніч.

**Листя сени** містить антраглікозиди, флавонові глікозиди, органічні кислоти, полісахариди тощо. Його використовують для виготовлення настою, таблеток екстракту сени сухого, порошку кореня солодки складного, зборів; імпорتنі препарати — *сенаде, нафіол, глаксена, регулакс та ін.* Ці препарати мають проносну дію, оскільки стимулюють моторну функцію кишок, особливо товстої кишки. Використовують у випадках хронічного закрепу, післяопераційної атонії кишок, перед хірургічним втручанням.

До складу *порошку кореня солодки складного* 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.

**Ізафенін** - синтетичний проносний засіб. За характером проносної дії подібний до антраглікозидів. Є надійним і порівняно легким проносним засобом. Збуджує перистальтику переважно товстої кишки. Його можна призначати вагітним жінкам і дітям, а також хворим на захворювання нирок.

Призначають усередину по 0,01 г на ніч. Ізафенін входить до складу комбінованих таблеток «Ізаман».

**Натрію пікосульфат** належить до похідних триарилметану. Після перорального прийому він досягає кишечника без істотної абсорбції, тому не зазнає ентерогепатичної циркуляції. Унаслідок бактеріального розщеплення вихідної речовини в товстій кишці утворюється вільний

дифенол. Ефект настає через 6-12 год. Призначають перорально, бажано ввечері, по 13-26 крапель (5-10 мг).

**Побічні дії** (див. розділ 6.11).

**Бісакодил** належить до похідних дифенілметану. Він гідролізується в лужному кишковому вмісті з утворенням ацетильних похідних, що чинять подразнювальний вплив на рецептори слизової оболонки кишечника, внаслідок чого розріджується кишковий вміст та збільшується його об'єм і стимулюється моторно-евакуаторна функція кишечника. Може застосовуватись як перорально, так і ректально. Дорослим призначають по 5-15 мг 1 раз на добу. Залежно від бажаного часу настання ефекту приймають або ввечері (ефект досягається через 10 год), або вранці натще (ефект виникає через 5 год).

**Побічні дії** (див. розд. 6.11).

**Олію рицинову** отримують з насіння рицини, яка росте у тропічній Африці. 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 закріп. Як проносний засіб олію рицинову призначають всередину дорослим по 15—30 мл, а дітям по 5-15 мл на прийом, в основному при хронічному закріпі у зв'язку з гемороєм, проктитом, тріщиною прямої кишки. Її застосовують і для підготовки хворих до рентгенологічного дослідження органів черевної порожнини, щоб видалити з кишечника газу і вміст. Оскільки олія рицинова викликає рефлекторне підвищення моторної функції матки, її можна застосовувати у випадках слабкості пологової діяльності.

Застосування олії рицинової як проносного засобу протипоказане у випадках отруєнь жиророзчинними отрутами (бензолом, фосфором та ін.).

**Лактулоза** – це синтетичний полісахарид, знижує концентрацію іонів амонію в крові на 25-50% і послаблює симптоми печінкової енцефалопатії; стимулює розмноження молочнокислих бактерій і перистальтику товстої кишки. У просвіті кишечника лактулоза гідролізується з утворенням молочної та мурашиної кислот, збільшується осмотичний тиск вмісту кишечника з підвищенням його кислотності, розвивається послаблююча дія. Препарат практично не всмоктується в ШКТ (нирками виводиться близько 3% дози). Ефект розвивається через 24-48 годин після прийому препарату. Лактулоза протипоказана при підвищеній чутливості до препарату.

### **Побічні ефекти** (див.розд.6.11)

**Макрогол** утворює водневі зв'язки з молекулами води в просвіті кишечника, збільшує в ньому осмотичний тиск, порушує всмоктування води і підсилює перистальтику. Препарат не всмоктується і не піддається біотрансформації, послаблювальний ефект виникає через 24-48 год. При прийомі макроголу можлива поява болю за типом кишкової коліки в нижніх відділах живота та діареї.

**Магнію і натрію сульфат**, а також **сіль карловарська**, яка містить велику кількість натрію сульфату, належать до осмотичних проносних засобів. 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. 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 склянки).

За дотримання цих умов проносний ефект настає через 4-6 год. Концентровані розчини цих солей можуть викликати рефлекторний спазм ворота, що затримує надходження їх у кишечник.

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 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 кишечника (защемлена кіла), захворювання, які супроводжуються кровотечами з матки, травного каналу тощо.

**Олія вазелінова**, розм'якшуючи калові маси, полегшує їх просування по кишечнику. Призначають усередину по 1-2 столових ложки на день, переважно хворим з хронічним закрепом.



**Ламінарид** - суміш полісахаридів з білковим компонентом та солі альгінової кислоти. Отримують з морської капусти. Застосовують в основному при хронічних закрепах з вираженими спазмами кишечника. Призначають всередину після їди по 5-10 г гранул (1-2 чайні ложки) 2-3 рази на добу, запиваючи 1/4-1/2 склянки води.

**Агіолакс** містить порошок і лузги насіння подорожника овального, порошок плодів сени вузьколистої. Слиз та волокна насіння та лузги подорожника овального фізіологічно посилюють відходження вмісту товстої кишки, зв'язуючись з водою, набухаючи, збільшуючи об'єм калових мас і стимулюючи рефлекс розтягнення кишечника. Дія лузги насіння подорожника овального на моторику кишечника посилюється дією глікозидів сени (з плодів сени). Похідний 1,8-дигідроксиантрацену, діюча речовина з плодів сени вузьколистої, пригнічує ритмічні скорочення і стимулює перистальтичні скорочення. Препарат прискорює проходження вмісту через кишечник завдяки скороченню часу, протягом якого калові маси перебувають у товстій кишці. Окрім того, завдяки стимуляції секреції активного хлориду у просвіт кишечника виділяються вода та електроліти. Спеціальна фармацевтична форма препарату у вигляді гранул уповільнює вивільнення сенозидів з агіолаксу та дозволяють уникнути швидкого накопичення високих концентрацій сенозидів.

Приймають препарат всередину, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини (приблизно 250 мл), переважно ввечері (не раніше ніж через 30–60 хвилин після прийому їжі). Призначають дорослим та дітям віком від 12 років по 1-2 чайні ложки ввечері один раз на добу. Дія препарату настає через 8–12 годин. Препарат переноситься добре.

**Побічні ефекти** (див. розділ 6.11).

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами** (див. розділ 6.10).

## 6.8. Клінічна фармакологія поліферментних ЛЗ

Виділяють декілька аспектів дії ферментних препаратів:

3) первинний – гідроліз харчових субстратів;

4) вторинний - зменшення абдомінального болю (при панкреатиті), диспепсії (відчуття тяжкості, метеоризму, відрижки, порушення випорожнення тощо).

Сучасні ферментні препарати ефективні для замісної терапії при гіпо- та антацидних гастритах, хронічному холециститі та хронічному панкреатиті. Другий аспект використання ферментних препаратів - зняття больового синдрому і диспепсії (за ранніми показаннями) - пояснюється тим, що ферментні препарати, так само як і власні панкреатичні ферменти, руйнують регуляторні білки, внаслідок цього зменшуються продукція і вивільнення відповідних гормонів, а це приводить до зниження тиску в протоках і паренхімі органа, зменшення його ішемії, напруги капсули, а отже, зменшення больового синдрому. Основну роль у механізмі зворотного зв'язку відіграють протеази. Для гарантії "включення" цього зворотного зв'язку рекомендують застосовувати безоболонкові таблетовані препарати з достатнім вмістом протеаз.

Залежно від свого складу ферментні препарати можна поділити на декілька груп:

5. екстракти слизової оболонки шлунка, основною діючою речовиною яких є пепсин (абомін, ацидин-пепсин, пепсидил, пепсин);

6. пептичні ензими, які представлені амілазою, ліпазою й трипсином (креон, панкреатин, панцитрат, мезим-форте, трифермент, пангрол, проліпаза, панкурмен, неонпампур);

7. ферменти, які містять у своєму складі, крім панкреатину, компоненти жовчі, геміцелюлозу (дигестал, кадистал, фестал, котазим-форте, мензим, панстал, рустал, ензистал);

8. комбіновані ферменти:

– комбіцин – комбінація панкреатину і екстракту рисового грибка;

– панзинорм-форте – комбінація ліпази, амілази, трипсину, хімотрипсину і холевої кислоти, гідрохлориду амінокислот;

– панкреофлат – комбінація панкреатину і диметикону;

5. ферменти, які містять лактазу (тилактаза, лактраза).

Склад найбільш поширених ФП відображений у таблиці 46. Усі наведені препарати містять ферменти підшлункової злози, але не є взаємозамісними. Кожна із груп має чіткі показання та протипоказання

до призначення. Недотримання показань і правил прийняття ФП може призвести до небажаних побічних реакцій.

ТАБЛИЦЯ 46

**Порівняльний склад ферментних препаратів**

<b>Назва препарату</b>	<b>Ліпаза</b>	<b>Протеаза</b>	<b>Амілаза</b>	<b>Додаткові компоненти</b>
Мезим-форте	3 500 Од	250 Од	4 200 Од	
Панкурмен	875 Од	63 Од	1050 Од	Екстракт куркуми
Панзинорм-форте	6 000 Од	4500 Од трипсину + 1500 Од хімотрипсину	7500 Од	Пепсин 50 Од +холева к-та +НСІ+аміно-кислоти
Фестал	6 000 Од	300 Од	4 500 Од	Компоненти жовчі, геміцелюлоза
Панкреатин (Югославія)	43000 Од	200 Од	3500 Од	
Ораза	Комплекс аміло- та ліполітичних ферментів			
Солізим	20 000 Од			
Креон	10000 Од	600 Од	8 000 Од	

(1000)ОД				
Креон (25000) ОД	25000 ОД	1000 ОД	18 000 ОД	
Пангрол (20000) ОД	20000 ОД	900 ОД	12 000 ОД	
Абомін	Комплекс протеолітичних ферментів: в 0,2г 50000 ОД			
Панкреофл ат	6 500 ОД	400 ОД	500 ОД	Диметикон

Перша група препаратів спрямована, в першу чергу, на компенсацію порушення діяльності шлунка. Пепсин, катепсин, пептидази, які входять до їх складу, розщеплюють практично всі природні білки. Показані переважно при гіпоацидних гастритах. Протипоказані при захворюваннях, які пов'язані з підвищеним кислотоутворенням: при виразковій хворобі, гастритах, асоційованих із *Helicobacter pylori* (вивільненням гістаміну під їх впливом супроводжується антагоністичною дією з препаратами, які входять до складу стандартної схеми лікування цих захворювань).

Найбільш універсальними препаратами для нормалізації травлення в травному тракті при будь-якому розладі є препарати другої групи, які містить панкреатин (креон, панкреатин, мезим-форте 3 500, мезим-форте 10 000, пангрол 20 000), до складу якого входять протеази, амілаза, ліпаза. Вони ефективні як замісна терапія для корекції ексекреторної недостатності підшлункової залози.

Для збереження активності таблетованих ферментів у шлунку їх слід вживати одночасно з антацидами, антисекреторними засобами. Таблетовані ФП проявляють активність вже в початкових відділах дванадцятипалої кишки і руйнують рилізінг-пептиди. Якщо у пацієнта виражена зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози із зниженням продукції бікарбонатів, відбувається закислення

дуоденального вмісту. При цьому двооболонкові (креон) ФП, які відкриваються при  $pH > 5,5$ , можуть оголити ферменти в нижніх відділах ДПК і верхніх відділах порожньої кишки. У таких умовах ферменти і релізінг-пептиди будуть роз'єднані, і механізм зворотного зв'язку не спрацює. Безоболонкові (мезим) ФП в цьому плані вважають надійнішими – вони обов'язково “спрацюють” в початкових відділах ДПК. Але у разі тяжкої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози з піком концентрації бікарбонатів  $< 50$  ммоль/л протеази не пригнічують панкреатичну секрецію і больовий синдром не знімається.

При вираженій зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози ефективнішими є двооболонкові мікросферичні препарати. Достатньо 1-2 капсул креону 10000 або 1 капсули креону 25000 (за необхідності можливо застосовувати і більшу разову дозу – 2-3 капсули). Креон є “золотим стандартом” ФП для замісної терапії.

Найбільш ефективним ферментним препаратом третьої групи, до складу якого входить жовч, є фестал. Жовчні кислоти підвищують скоротливу функцію жовчного міхура, сприяють виробленню холецистокініну, стимулюють панкреатичну секрецію, активують панкреатичні ферменти в дванадцятипалій кишці, посилюють кишкову перистальтику. Наявність геміцелюлози сприяє зменшенню диспепсії, відчуття тяжкості в правому підребер'ї, покращанню евакуації хімусу з верхніх відділів травного тракту, ліквідації закрепів, дуоденостазу, метеоризму.

Основні показання до призначення таких препаратів:

- порушення шлункової секреції (гіпо- та анацидний гастрит, стан після резекції шлунка);
- гіпомоторна дискінезія жовчевивідних шляхів та солубілізація жиру (жовчні кислоти та солі підвищують скоротливу функцію жовчного міхура, нормалізують біохімічні властивості жовчі);
- синдром подразненого товстого кишечника з порушенням його тону й моторної функції (компоненти жовчі посилюють моторику

кишечника і сприяють ліквідації закріпів, геміцелюлоза, що входить до складу, покращує травлення рослинної їжі);

– зняття диспепсичних симптомів після переїдання.

Протипоказання до призначення препаратів, які містять жовч, такі:

– хронічні гепатити, цироз печінки (жовчні кислоти ентерогепатогенним шляхом надходять в печінку, де метаболізуються);

– діарея різного походження, яку вони можуть посилювати;

– виражене загострення хронічного панкреатиту, виразкової хвороби;

– дуоденогастральний рефлюкс;

– ерозивні ураження слизової шлунка та дванадцятипалої кишки (декон'юговані жовчні кислоти пошкоджують слизову оболонку травного тракту).

Наявність у складі комбінованих препаратів, крім ферментів підшлункової залози, компонентів жовчі, пепсину та гідрохлоридів амінокислот (панзинорм), забезпечує нормалізацію процесів травлення у хворих на гіпо- та анацидний гастрит. В останніх порушені також функція підшлункової залози, утворення та виділення жовчі. У хворих на гіперацидний гастрит, виразкову хворобу використання панзинорму сприяє підвищенню активності протеолітичних ферментів, підвищенню кислотності, що призводить до стійкої печії. Панзинорм, так само як і препарати 1-ї групи, не рекомендується призначати при захворюваннях, які асоціюють з *Helicobacter pylori*. Це пов'язано з тим, що пепсин і соляна кислота, які входять до його складу, можуть знижувати активність кислоторегулюючих препаратів антигелікобактерної терапії.

Препарати, до складу яких входить диметикон (панкреофлат), крім нормалізації функції ПЗ, сприяють зменшенню газоутворення. Обмеження для приймання такі, які притаманні препаратам 2-ї групи (гострий панкреатит, загострення хронічного панкреатиту).

Побічні ефекти: алергічні реакції, тривале застосування у високих дозах може призвести до підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові.

Його з обережністю слід приймати одночасно з антацидами, які містять гідроокис алюмінію й карбонат магнію (послаблюють дію ФП).

## 6.9. Клінічна фармакологія лікарських засобів

### для усунення больового синдрому при захворюваннях ШКТ

Етіотропне і патогенетичне лікування абдомінального болю залежить від діагнозу. Прикладом неспецифічних лікувальних заходів, які впливають на патогенез кислотозалежних захворювань і водночас зменшують вираженість абдомінального болю, є призначення *антисекреторних засобів*. Причому швидше діють антациди. Окрім того, для зменшення болю при пептичній виразці шлунка і дванадцятипалої кишки застосовують препарати, що захищають нервові закінчення від ушкоджуючих впливів, тобто в'язучі, обволікаючі, адсорбуючі засоби.

Для усунення больового синдрому при більшості захворювань органів черевної порожнини широко використовують *спазмолітики*. Спазмолітики ефективні при абдомінальному болю у тому випадку, якщо він зумовлений спазмом гладких м'язів і/або розтягуванням стінок порожнистих органів. При цьому спазмолітики усувають спазм, відновлюють пасаж вмісту порожнистих органів із зменшенням розтягування їх стінок та порушення механо-і барорецепторів. Важливим є те що спазмолітики не впливають безпосередньо на ноцицепцію (не є анальгетиками в прямому сенсі), тому не перешкоджають діагностиці гострої хірургічної патології.

**М-холінолітики** широко використовуються в гастроентерології, оскільки блокують мускаринові рецептори, що містяться в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка та гладких м'язах шлунково-кишкового тракту. До недавнього часу М-холінолітики поділяли тільки на алкалоїди групи атропіну та синтетичні атропіноподібні засоби. На сьогоднішній час з'явилися засоби з більш селективною дією, поділені на підтипи мускаринових рецепторів.

Блокуючи холінорецептори парієтальних, а також гастринопродукуючих клітин, які опосередковують секрецію гастрину, М-холінолітики ліквідують вагусний холінергічний вплив як на базальну, так і на стимульовану секрецію. Виділення шлункового соку зменшується як об'ємом, так і за загальним вмістом НСІ. Разом з цим кислотність соку зменшується менш помітно. У терапевтичних дозах атропіноподібні холінолітики зменшують, але не ліквідують секрецію, викликану гістаміном, алкоголем, кофеїном. Холінолітики суттєво підсилюють і пролонгують дію антацидних засобів. Об'єм і трипсинова активність панкреатичного соку також знижуються, можливо, вторинно за рахунок скидання в дванадцятипалу кишку і зменшення виділення секретину. Знижується також секреція мукоцитів шлунку та продукція бікарбонату. Під впливом холінолітиків помітно змінюється моторна функція ШКТ, знижуються тонус, амплітуда та частота перистальтичних скорочень, послаблюються сфінктери. Цей ефект пов'язують з блокадою термінальних холінергічних нейронів інтрамуральних сплетень.

Під впливом атропіну виявляється певний зв'язок між дозою та ефектом холінергічної блокади. Реальна клінічна антисекреторна дія атропіну розвивається при досить високому ступені блокади периферичних холіноблокаторів. Тому зрозуміло, що паралельно з бажаним терапевтичним ефектом звичайно розвиваються супутні небажані ефекти (тахікардія, зниження саливації, зміна акомодатії та ін.). Тому раціонально призначати холінолітики з антацидними засобами для взаємного посилення та пролонгації терапевтичної дії. Виходячи з цього, атропіноподібні препарати не показані при глаукомі, аденомі простати, стенозі воротаря. В останніх двох випадках, знижуючи тонус та скорочувальну здатність непосмугованих м'язів шлунка та сечового міхура, холінолітики можуть викликати декомпенсацію евакуаторної функції. Послаблюючи нижній стравохідний сфінктер, холінолітики можуть погіршувати стан хворого при рефлюксовому езофагіті. Неселективні холінолітики можуть застосовуватися переважно як антисекреторні чи регулюючі моторику засоби. У першому випадку вони призначаються, як правило, за 15—20



хв до їди, що дозволяє отримати найбільший інгібуючий ефект на висоті травної секреції та пролонгувати буферний вплив їжі на кислотність шлункового вмісту. Не менш важливу роль відіграють атропіноподібні холінолітики як регулятори моторики, особливо при гіперкінетичному та спастичному варіантах дисмоторики, при синдромі подразненого кишечника.

За рахунок комплексу секреторно-моторних впливів холінолітики мають заспокійливий ефект і чинять виражену симптоматичну дію при виразковій хворобі та хронічному гастриті з підвищеною секреторною функцією.

Найпоширеніші препарати холінолітиків:

- препарати красавки (настоянка беладони, екстракт беладони сухий);
- комбіновані препарати красавки (бекарбон, беластезін, белалгін);
- препарати природного походження: атропіну сульфат, платифіліну гідротартрат, скополаміну бутилбромід та прифініуму бромід;
- синтетичні препарати: метацин.

На сьогоднішній день найчастіше в схеми лікування виразкової хвороби та хронічного гастриту з підвищеною секреторною функцією включають метацин всередину по 6 мг на добу або по 1 -2 мл 0,1% розчину під шкіру, 1-3 рази на добу.

Ширше застосовують скополаміну бутилбромід та прифініуму бромід.

**Скополаміну бутилбромід** частково абсорбується після перорального прийому (8 %), системна біодоступність — менше 1 %. Незважаючи на низьку концентрацію в сироватці крові, досить високий вміст скополаміну та його метаболітів визначають у місцях дії препарату — органах шлунково-кишкового тракту, в тому числі печінці та жовчних шляхах, а також у нирках. Слабо зв'язується з білками плазми крові, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Період напіввиведення з плазми крові — 1-2 год. Метаболізується в печінці, виводиться з жовчю та сечею переважно у незмінному вигляді. Призначають перорально в дозі 10 мг 3-5 разів на добу, при

парентеральному введенні (внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньовенно) — 2-4 мл 2-3 рази на добу.

**Побічні дії та взаємодії** (див у розділах 6.11 і 6.10 відповідно).

**Прифініуму бромід** після перорального та парентерального введення швидко елімінується з сироватки крові. Тривалість періоду напіввиведення становить 2,13 год. Препарат слабо абсорбується шлунково-кишкового тракту, виводиться з калом, а також із сечею (близько 50 % у незмінному вигляді). Антихолінергічні властивості препарату можуть призводити до підвищення внутрішньоочного тиску, тому прифініуму бромід протипоказаний при глаукомі. У пацієнтів з гіперплазією передміхурової залози знижується частота сечовипускань та збільшується максимальний об'єм сечового міхура, що призводить до посилення дизурії. При внутрішньом'язовому та внутрішньовенному введенні в дозі 1-2 мл максимальна добова доза становить 90 мг. Перорально приймають в дозі 15-30 мг 3 рази на день.

**Побічні дії та взаємодії** (див у відповідних розділах 6.11 і 6.10).

Зважаючи на побічні ефекти неселективних М-холіноблокаторів, був синтезований селективний М-холіноблокатор гастроцепін, який блокує тільки  $M_1$ -холінорецептори парієтальних клітин слизової оболонки шлунка.

## **Гастроцепін**

**Фармакокінетика.** Після приймання всередину лікувальна концентрація утримується в плазмі крові протягом 24 год. Тривалість періоду напіврозкладу складає 11 год; пік концентрації через 2 год. Виводиться з організму головним чином з сечею. Препарат тривалий час знаходиться в сироватці крові. Приймання 2 рази на добу забезпечує достатню рівномірну та високу його концентрацію в крові. Гастроцепін не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

**Фармакодинаміка.** Механізм дії гастроцепіну, що пригнічує базальну та стимульовану шлункову секрецію, пов'язаний з селективною блокадою мускаринових рецепторів ацетилхоліну, що знаходяться у клітинах слизової оболонки шлунка, які продукують пепсин.

**Показання.** Гострі та хронічні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит з підвищеною кислотністю.

**Протипоказання.** Перші 3 міс. вагітності, глаукома, гіпертрофія статевої залози.

**Побічні явища і взаємодія** (див у розділі 6.1 і 6.10).

**Спосіб застосування та дози.** Гастроцепін приймають по 1 табл. (25 мг або 50 мг) вранці та ввечері за півгодини до їди. Ампули можуть застосовуватись як для внутрішньом'язових, так і для внутрішньовенних ін'єкцій. Вміст однієї ампули — свіжоприготовлений розчин — вводять через кожні 12 год.

Класичним представником міотропних спазмолітиків (блокатором натрієвих каналів) є *дуспаталін* (діюча речовина - мебеверину гідрохлорид, похідне метоксибензаміну). Його особливістю є те, що гладком'язові скорочення пригнічуються не повністю, тобто зберігається нормальна перистальтика після пригнічення гіпермоторики. Він має протиспастичний ефект, знижуючи проникність гладком'язових клітин для іонів натрію.

Дуспаталін в 20-40 разів ефективніший, ніж папаверин, за здатністю розслабляти сфінктер Одді. Зокрема, він показаний пацієнтам із синдромом подразненого кишечника, що страждають як запором, так і діареєю, оскільки нормалізує кишкову перистальтику. При прийманні дуспаталіну всередину більше 90% дози його діючої речовини мебеверину всмоктується в кишечнику, але в незміненому вигляді препарат у крові не визначається, оскільки він метаболізується до неактивних продуктів в стінці кишечника та в печінці, тому діє тільки на травний канал. Метаболіти виводяться із сечею. Кумуляції

мебеверину в організмі людини не відбувається, тому навіть у людей похилого віку немає необхідності змінювати його дозу. Призначається дорослим – по 1 таблетці 3 р/добу приблизно за 20 хв до їди або по 1 капсулі 2 рази на добу. Мебеверин не володіє антихолінергічною активністю, відповідно, не викликає побічних реакцій, що властиві атропіну. Мебеверин можна призначати при глаукомі і гіперплазії передміхурової залози, коли протипоказані холінолітичні засоби.

Інгібітори фосфодіестерази - *папаверину гідрохлорид*, *дротаверину хлорид (но-шпа)*, *бенціклан (галідор)*. Дротаверин відрізняється високою вибірковістю дії, блокуючи переважно фосфодіестеразу IV типу - ізофермент, який міститься в гладком'язових клітинах органів черевної порожнини. Спазмолітична дію дротаверину доповнюється тим, що він є антагоністом кальмодуліну. Зменшує в'язкість крові, агрегацію тромбоцитів, запобігає тромбоутворенню. Неселективний відносно травного каналу, викликає розширення судин і здатний викликати гіпотензію. Застосування дротаверину обмежено артеріальною гіпотензією. Його з обережністю слід призначати при вираженому атеросклерозі коронарних судин, аритміях, у період вагітності й лактації. При лікуванні но-шпою можуть розвинутися запаморочення, нудота, серцебиття, безсоння, закреп.

Протипоказаннями до призначення дротаверину вважають гіперчутливість до препарату, глаукому. Призначення дротаверину обмежене при аденомі передміхурової залози і вираженому атеросклерозі коронарних артерій. Папаверину гідрохлорид протипоказаний при гіперчутливості до нього, атріовентрикулярній блокаді, глаукомі, печінковій недостатності, а також у дитячому віці (до 6 міс) і при ризику гіпертермії.

Інгібітори фосфодіестерази показані при органічних і функціональних захворюваннях органів черевної порожнини, що перебігають зі спазмами гладких м'язів (жовчна, кишкова, ниркова коліки, кардіоспазм, панкреатит). В якості допоміжного засобу дротаверин призначають при бронхіальній астмі, деяких гінекологічних захворюваннях.

При абдомінальному болю, пов'язаному з вираженим спазмом гладкої мускулатури порожнинних органів ШКТ, що не знімаються іншими спазмолітиками, у клініці використовують наркотичні анальгетики. Найчастіше призначаються синтетичні і напівсинтетичні наркотичні анальгетики (*етилморфіну гідрохлорид, меперидин, промедол, фентаніл, трамадол, піритрамід*). Механізм анальгезії пов'язаний з пригніченням ноцицептивної інформації та посиленням 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 больового сприймання.

Потрібно пам'ятати, що наркотичні анальгетики можуть викликати серйозні побічні ефекти: запаморочення, ейфорія, дезорієнтація, нудота, блювання, пригнічення дихального центру, звикання, фізична залежність.

При одночасному застосуванні з іншими препаратами, що чинять депресивний вплив на центральну нервову систему, можливе взаємне посилення ефектів.

## **6.10. Підходи до раціонального вибору ЛП при захворюваннях ШКТ та підшлункової залози**

Вибір найефективнішого і найбезпечнішого препарату при патології ШКТ визначають наступні чинники: нозологічна форма захворювання; стан основних функцій ШКТ; наявність супутніх захворювань; частота виникнення і вираженість побічних ефектів; функціональний стан органів виведення та метаболізму.

Функціональна диспепсія має здатність самотійно минати, але для пригнічення кислотності препаратами вибору є інгібітори протонного насоса, блокатори  $H_2$ -рецепторів гістаміну та антациди.

Для лікування диспепсії неуточненого походження у молодих пацієнтів використовуються блокатори  $H_2$ -рецепторів гістаміну, але для літніх пацієнтів необхідна обережність, оскільки у них симптоматика диспепсії може бути обумовлена раком шлунка.

Вибираючи антацидний засіб, потрібно враховувати, що препарати у вигляді суспензії та гелю діють швидше таблетованих форм, але тривалість дії їх менша. Антациди, що містять сполуки алюмінію або магнію, полегшують симптоми при виразковій диспепсії і при гастроезофагеальному рефлюксі. Їх також іноді використовують при функціональній диспепсії.

Антациди, що містять магній, мають послаблюючий ефект, тому є препаратами вибору у пацієнтів, схильних до закрепів. Антациди, що містять алюміній, призначають пацієнтам зі схильністю до проносів.

Терапія інгібіторами протонного насоса і блокаторами  $H_2$ -рецепторів гістаміну може сприяти загоєнню НПЗП-індукованих виразок (особливо дуоденальних).

При хронічних гастритах типу В та виразковій хворобі антихелікобактерна терапія є терапією вибору. Ерадикацію *H. pylori* можна проводити в стадії загострення хвороби та у стадії ремісії. При загостренні неускладненої дуоденальної виразки у хворих без супутніх захворювань допустимо проводити тільки курс ерадикації *H. pylori* без подальшої монотерапії інгібітором протонного насоса, що скорочує терміни лікування і знижує його вартість. Мінімальна тривалість курсу лікування - 7 днів, доцільніше призначити лікування на 10 або 14 днів.

Лікування важких проявів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби на початку лікування проводиться інгібіторами протонного насоса, а потім терапію підбирають відповідно до тяжкості захворювання і відповіддю на проведену терапію.

До призначення проносного засобу важливо встановити наявність закрепку у пацієнта і його причину (визначити, чи порушення не є наслідком інших, невиявлених процесів). У цілому слід уникати

проносних, за винятком тих випадків, коли натужування може призвести до загострення захворювання, наприклад стенокардії, або збільшує ризик кровотечі із прямої кишки при геморої. Проносні використовуються при закрепах, викликаних лікарськими засобами, для елімінації паразитів після протиглисної терапії і для очищення травного тракту перед проведенням хірургічних втручань і рентгенологічних процедур. Необхідність тривалого лікування закрепів зустрічається рідко, крім поодиноких випадків у людей похилого віку, препаратами вибору для яких будуть проносні препарати рослинного походження.

При гіпертонусі кишечника препаратами вибору будуть М-холінолітики, лікарські трави, що володіють спазмолітичною та протизапальною діями (ромашка, м'ята, календула); при зниженому тонусі кишечника - холіноміметики прямої і непрямої дії. При вираженій антиперистальтиці слід застосовувати церукал, еглоніл.

Раціональна терапія діареї визначається перш за все терапією основного захворювання. Вибір препарату залежить від виду діареї:

- при секреторній гострій бактерійній - антибактеріальні засоби з урахуванням чутливості збудника, ентерол (при неможливості призначити антибіотики);
- при секреторній гормональній (карциноїд, гастринома, медулярна карцинома щитоподібної залози) - аналоги соматостатину;
- при осмотичній - елімінаційна дієта при ферментопатіях, целиакії - відмова від послаблюючих з осмотичною дією;
- при моторній - інгібітори кишкової моторики (лоперамід);
- при ексудативній – протизапальні, в'язучі препарати.

### **Спільне застосування ЛП, які впливають на функцію ШКТ та підшлункової залози**

Останнім часом при лікуванні гастроентерологічних хворих часто використовують комбіновані препарати для посилення лікувального ефекту та з метою нівелювання побічної дії препаратів, які застосовуються окремо.

До таких препаратів належать антациди, що містять гідроксид магнію та гідроксид алюмінію - *альгельдрат магнію гідроокис* (алмагель, аламаг; алмафіл, алюмаг-тева анацид тощо). Їх дія визначається не стільки нейтралізацією соляної кислоти, скільки її адсорбцією. Крім того, ці препарати знижують протеолітичну активність шлункового соку, мають обволікаючі властивості, зв'язують лізолецитин і жовчні кислоти (що чинять несприятливу дію на слизову оболонку стравоходу чи шлунка). Антацидні препарати за рахунок алюмінію в їх складі оберігають слизову оболонку шлунка від дії агресивних факторів, підвищуючи вміст простагландинів і посилюючи секрецію бікарбонатів у слизовій оболонці шлунка, а також збільшуючи вироблення глікопротеїнів шлункового слизу. Така комплексна дія сприяє швидкому усуненню болю, печії та інших диспепсичних явищ при кислотозалежних захворюваннях стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки, а також прискорює епітелізацію ерозій та рубцювання виразок у травному тракті.

Препарати виявляють швидку, м'яку і тривалу антацидну, адсорбуючу й обволікаючу дію. Крім того, у складі цих препаратів сорбітол виявляє помірний жовчогінний та легкий проносний ефект (а під час тривалого застосування препаратів, особливо у високих дозах, можливий запор). Препарати серії альгельдрат магнію гідроокис можна призначати для симптоматичного та комплексного лікування хворим із пептичною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки, при гіперацидних станах, гострому і хронічному гастриті, гастродуоденіті, діафрагмальній грижі, езофагіті, деяких функціональних захворюваннях печінки і жовчних проток, метеоризмі, ентериті, коліті; для профілактики стресових виразок (наприклад, при великих площах опіків), а також виразок і кровотеч у разі тривалої терапії неспецифічними протизапальними препаратами і глюкокортикоїдами. Крім того, препарати серії альгельдрат магнію гідроокис застосовують у разі диспепсичних явищ, зумовлених порушенням режиму харчування, зловживанням алкоголем, тютюнопалінням.



Якщо домінує больовий синдром, доцільніше приймати *алмагель А*, до складу якого входить бензокаїн (анестезин).

В останні роки до складу антацидних препаратів включають інертні нетоксичні поверхнево-активні речовини — диметикон чи симетикон (активований диметикон) з піногасильними властивостями. Ці речовини, знижуючи поверхневий натяг пухирців газу, що утворюються в кишечнику при метеоризмі, сприяють їх абсорбції та/чи видаленню з травного тракту природним шляхом. *Алмагель нео* містить симетикон і рекомендується для застосування при станах, супроводжуваних підвищеним газоутворенням у травному тракті, зокрема гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі з явищами езофагіту, недостатності кардії та грижі стравохідного отвору діафрагми. У цих випадках піногасник, запобігаючи газоутворенню, знижує внутрішньошлунковий тиск, що сприяє усуненню симптомів захворювання. Крім того, у препараті *Алмагель нео* підвищений абсолютний і відносний вміст гідроксиду магнію з метою посилення кислотонейтралізуючої активності препарату, а також для запобігання запору. Таким чином, завдяки комплексній терапевтичній дії препарату (антацидній, абсорбуючій, обволікаючій, вітрогінній) *алмагель нео* доцільно застосовувати у пацієнтів із захворюваннями травного тракту, супроводжуваних вираженою гіперацидністю та газоутворенням.

**Гідротальцид** належить до антацидних препаратів третього покоління і має унікальну шарово-сітчасту структуру, склад якої характеризується низьким вмістом алюмінію та інших легких металів. Препарат забезпечує швидку й тривалу нейтралізацію хлористоводневої кислоти шлункового соку без надмірного залужування вмісту шлунка з підтриманням рН на природному рівні від 3 до 5 одиниць. Препарат має гастропротекторну дію, захищаючи слизову оболонку шлунка завдяки тривалому зв'язуванню пепсину та хлористоводневої кислоти, а також активуючи власні фактори захисту шлунка. Застосування гідротальциду в терапевтичних дозах не призводить до підвищення концентрації магнію та алюмінію в плазмі

крові й сечі, оскільки сполука практично не абсорбується з шлунково-кишкового тракту.

**Бекарбон** містить беладони екстракт густий, натрію гідрокарбонат. Зумовлює спазмолітичний, холінолітичний і антацидний ефекти, поєднуючи спазмолітичну дію алкалоїдів беладони з антацидними властивостями натрію гідрокарбонату. Його призначають при спазмах кишечника, підвищеній кислотності шлункового соку, в тому числі обумовленій розвитком гіперацидних гастритів, і диспепсії.

**Секрепат форте** містить аміноацетат дигідроксиалюмінію, гідроксид алюмінію (сухий гель), карбонат кальцію, трисилікат магнію гідратований. У секретаті форте врівноважуються можливі в'язучі властивості алюмінію та кальцію з послаблюючими магнію.

**Вікалін** містить вісмуту нітрат основний, магнію карбонат основний, натрій двовуглекислий, кору крушини в порошок, кореневище айру в порошок, келін, рутин. Вісмуту нітрат основний, натрій двовуглекислий, магнію карбонат основний виявляють антацидну і в'язучу дію, кора крушини - послаблюючий ефект, кореневище айру має тонізуючий вплив на шлунок, келін – спазмолітичний ефект, рутин зменшує проникність капілярів. Вживають при хронічних гастритах, невиразковій диспепсії, гастро-езофагеальній рефлюксній хворобі.

**Вікаїр** - містить вісмуту нітрат основний, магнію карбонат основний, натрію гідрокарбонат, кору крушини в порошок, кореневище айру в порошок.

Вісмуту нітрат, магнію карбонат, натрію гідрокарбонат мають антацидну дію - утворюють плівку з колоїду, що захищає чутливі нервові закінчення від дії подразнювальних речовин і соляної кислоти на слизову оболонку шлунка; в'язучу дію - викликають дегідратацію або часткову коагуляцію тканинних білків і утворюють альбумінати, що захищають слизову оболонку; кора крушини викликає послаблювальний ефект за рахунок хризофанової кислоти, що стимулює перистальтику товстої кишки та зменшує всмоктування у ній води; кореневище айру вміщує гіркоти, що сприяють покращанню

травлення. Застосовують для лікування гіперацидних гастритів, функціональної диспепсії.

Перспективним для лікування гастриту типу В та виразкової хвороби з метою ерадикації хелікобактерій є використання комбінованих протихелікобактерних препаратів, таких як пілобакт (омепразол, кларитроміцин, тінідазол), пілорид, (ранітідину вісмуту цитрат), гастростат (субцитрат вісмуту, метранідазол, тетрацикліну гідрохлорид), хелікоцин (метронідазол, амоксицилін). Результати мікробіологічних досліджень доводять синергічну дію таких комбінацій на *Helicobacter pylori*.

Бактерицидну дію щодо *Helicobacter pylori* має бісмофальк, комбінований препарат, що містить вісмуту субгалат та вісмуту субцитрат. У кислому середовищі шлунка і дванадцятипалої кишки вісмут субгалат і вісмут субнітрат утворюють комплекси з глікопротеїнами, що виділяються з пошкодженої слизової оболонки. Цей преципітат, що містить вісмут, формує захисний шар на поверхні ерозій і виразок, що оберігає їх від дії соляної кислоти і пепсину. Препарат посилює процеси регенерації слизової оболонки шлунка, підвищує вироблення слизу і покращує її захисні властивості.

**Бекарбон** містить екстракт беладони густий та натрію гідрокарбонат. Зумовлює спазмолітичний, холінолітичний і антацидний ефекти, поєднуючи спазмолітичну дію алкалоїдів беладони з антацидними властивостями натрію гідрокарбонату. Бекарбон призначають при спазмах кишечника, підвищеній кислотності шлункового соку, в тому числі обумовленій розвитком гіперацидних гастритів, і диспепсії.

**Беластезін** містить екстракт беладони густий та бензокаїн. Має аналгетичну та спазмолітичну дію. Аналгетична дія обумовлена активним поверхневим місцевим анестетиком бензокаїном (анестезин); спазмолітична дія – алкалоїдами беладони. Беластезин призначають при спазмах і болях у шлунку, при спазмах гладких м'язів інших органів черевної порожнини.

**Ніковерин** містить папаверину гідрохлорид, кислоту нікотинову. Така комбінація дозволяє посилювати спазмолітичну дію. Знімає больовий синдром, що пов'язаний зі спастичними скороченнями мускулатури шлунка та кишечника.

**Метеоспазміл** містить альверину цитрату та симетикон. Альверин - міотропний спазмолітик, дія якого не супроводжується атропіноподібним ефектом або гангліоплегічною антисекреторною активністю. Він регулює моторику шлунково-кишкового тракту шляхом нейрогенного та міогенного контролю скоротливості кишкової стінки та модуляції парієтальних механорецепторів. Симетикон (диметикон з добавкою 3-7 % кремнезему) – гідрофобна полімерна сполука з низьким поверхневим натягом, знижує газоутворення у кишечнику та покриває захисною плівкою стінки шлунково-кишкового тракту. Застосовують при функціональних розладах травного тракту, що проявляються болем у животі, метеоризмом, відрижкою, нудотою, закрепом, проносом або їх чергуванням.

У гастроентерологічній клініці широко використовують комбіновані поліферментні препарати та пробіотики. Склад препаратів, характер дії покази до застосування (див вище).

### **Взаємодія з ЛП інших фармакологічних груп**

**Анорексигенні препарати в комбінації** з антигіпертензивними викликають зниження антигіпертензивного ефекту; з інгібіторами MAO – небезпечний підйом АТ; з психостимулюючими засобами – зростання ефекту обох препаратів; з похідними фенотіазіну – зниження ефекту анорексигенних препаратів; з циклічними амінами - зростання антивірусного ефекту, можлива надмірна стимуляція і збудження ЦНС.

**Поліферментні препарати** знижують ефект антагоністів вітаміну К, ацетилсаліцилової кислоти, неселективних інгібіторів MAO; зменшують всмоктування препаратів заліза; при поєднанні з М-холіноблокаторами - посилюють антихолінергічний ефект.

**Антациди** знижують ефективність поліферментних препаратів, сприяють виділенню нирками сульфамідів. При тривалому прийомі у великих дозах антацидів може значно підвищитися вміст у крові антигістамінних препаратів і проявитися їх підвищена активність,

сповільнюється всмоктування антагоністів вітаміну К, знижується кардіотонічний ефект глікозидів наперстянки, знижується всмоктування антидепресантів (неселективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення моноамінів), знижується ефективність пеніцилінів, тетрациклінів, фторхінолонів, препаратів заліза, збільшується ефективність саліцилової кислоти та її похідних.

**H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори в поєднанні** з антацидами знижують всмоктування H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів; з вітаміном К – посилюють антикоагулянтний ефект; з М-холіноблокаторами – збільшують ефект H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів, посилюють кардіотонічний ефект глікозидів наперстянки.

**Блокатори протонної помпи** посилюють ефект антитромботичних препаратів; сповільнюють виведення діазепаму; змінюють біодоступність та знижують всмоктування кетоконазолу; з кларитроміцином підвищують концентрацію обох препаратів в плазмі крові; змінюють біодоступність препаратів заліза; сповільнюють елімінацію препаратів, які метаболізуються в печінці; посилюють дію фенітоїну та сповільнюють його виведення.

**Препарати вісмуту** застосовуються з обережністю з антидіабетичними, антитромботичними, протиподагричними засобами; знижують всмоктування тетрациклінів та зменшують їх біодоступність; підвищують ризик розвитку токсичних ефектів саліцилової кислоти та її похідних.

**Препарати красавки в поєднанні** із засобами, що пригнічують ЦНС, викликають різке пригнічення ЦНС (уникати сумісного застосування); з антацидами знижують ефективність препаратів красавки; з антигістамінними засобами небезпечно посилюють седативний ефект; з антагоністами вітаміну К знижують антикоагулянтний ефект; з гормональними контрацептивами знижують контрацептивний ефект; з глюкокортикостероїдами знижують ефективність глюкокортикостероїдів; з НПЗП знижують протизапальний ефект; з органічними нітратами підвищують

внутрішньоочний тиск; з гіпохолестеринемічними засобами збільшують ризик розвитку рабдоміолізу та гострої ниркової недостатності; з препаратами калію провокують утворення виразок кишечника.

**Послаблюючі засоби в комбінації з  $\alpha$ - і  $\beta$ -адреноміметиками** зменшують дію послаблюючих засобів; з адреноблокаторами посилюють дію послаблюючих засобів; з антиаритмічними препаратами знижують антиаритмічну дію, оскільки тривале застосування проносних може викликати гіпокаліємію; з діуретиками зменшують вміст в організмі іонів калію, натрію, магнію та ін., можливий розвиток дегідратації організму; з мінералокортикоїдами сприяють розвитку гіпокаліємії; з недеполяризуючими міорелаксантами посилюють їх ефекти. М-холіноблокатори й антигістамінні засоби зменшують дію послаблюючих препаратів, М-холіноміметики й антихолінестеразні препарати – навпаки, посилюють дію послаблюючих засобів. Всмоктування серцевих глікозидів і їх активність при спільному прийомі з проносними засобами зменшуються; гіпокаліємія, яка розвивається на фоні тривалого приймання послаблюючих засобів, може спричинити прояви токсичних ефектів серцевих глікозидів.

**Сукральфат** зменшує всмоктування жиророзчинних вітамінів, дигоксину, норфлуксацину, офлуксацину, ципрофлуксацину, фенітоїну, теофіліну; сповільнює абсорбцію тетрациклінів.

**Ентеросорбенти** можуть зменшувати ефективність засобів, що застосовуються одночасно з ними, тому ентеросорбенти приймають за 1-1,5 години до або через такий же час після приймання інших ЛЗ.

**Дротаверин** зменшує протипаркінсонічний ефект леводопи і спазмогенну активність морфіну; посилює ефект М-холіноблокаторів і спазмолітиків, особливо при внутрішньовенному введенні; у поєднанні з неселективними інгібіторами МАО, новокаїнамідом, хінідином посилює гіпотензію, а фенобарбітал підвищує спазмолітичний ефект.

**Метоклопрамід у комбінації** з антипсихотичними засобами збільшує ймовірність розвитку екстрапірамідних розладів; з інсуліном дає непередбачувану зміну рівня цукру в крові; з препаратами, що пригнічують ЦНС, посилює депресивний ефект, загальмованість. М-холіноблокатори, анальгетики опіоїдні знижують ефект метоклопраміду, а метоклопрамід знижує ефект бромкриптину. Метоклопрамід посилює всмоктування ацетилсаліцилової кислоти, препаратів літію, тетрациклінів, леводопи, парацетамолу і знижує всмоктування бромкриптину, глікозидів наперстянки, нізатидину.

При одночасному застосуванні *ондансетрону та тропісетрону* з індукторами мікосомальних печінкових ферментів системи цитохрому P<sub>450</sub> (барбітурати, карбамазепін, гризеофульвін, закис азоту, папаверин, фенілбутазон, фенітоїн, гідантоїни, рифампіцин, толбутамід та ін.) можливе зниження клінічної ефективності препаратів.

**Сульпірид** посилює депресивний вплив інших препаратів з депримуєчим типом дії та алкоголю на центральну нервову систему. Антацидні засоби (сукральфат) при одночасному прийомі та протягом 2 год після застосування порушують всмоктування сульпіриду. Сульпірид не можна застосовувати одночасно з препаратами леводопи (антагонізм дії).

**Тіетилперазин** потенціює дію етанолу, бензодіазепінів, опіоїдних анальгетиків та інших препаратів, що пригнічують функції ЦНС.

При тривалому застосуванні *агіолаксу* у високих дозах можливе посилення дії серцевих глікозидів та вплив на дію антиаритмічних препаратів у зв'язку з можливістю розвитку гіпокаліємії. При одночасному застосуванні з тiazидними діуретиками, глюкокортикоїдами, препаратами кореня солодки збільшується ризик розвитку гіпокаліємії.

**Особливості використання лікарських засобів для лікування ШКТ при наявності супутньої патології. ЛП, які можуть негативно впливати на стан ШКТ**

Сучасному лікарю часто доводиться працювати з пацієнтами, котрі окрім гастроентерологічної патології одночасно страждають від супутніх захворювань. За наявності поліморбідності потрібно враховувати негативний вплив окремих груп лікарських препаратів на ШКТ.

Так, при лікуванні запальних захворювань суглобів використовуються НПЗП, які часто викликають НПЗП-гастропатії. Найменший ризик розвитку гастро- і дуоденопатій, ускладнених кровотечею, мають ібупрофен і диклофенак, а найбільший — азопропазон, кеторолак, піроксікам, аспірин, дифлунізол; напроксен і суліндак займають проміжне положення.

Особливостями використання НПЗП є призначення найменш ульцерогенних НПЗП або селективних (мелоксікам, німесулід) та високоселективних (целекоксиб, рофекоксиб) інгібіторів ЦОГ-2; профілактичне призначення противиразкових препаратів (інгібітори протонної помпи - омепразол, ланзопразол; блокатори  $H_2$ -рецепторів гістаміну (циметидин) або аналоги простагландинів (мізопростол); за неможливості повністю відмовитися від прийому НПЗП варто максимально зменшити дозу й лікування проводити під ендоскопічним контролем; рекомендувати приймання препаратів після їжі.

Профілактика захворювань, які супроводжуються підвищеною агрегацією тромбоцитів: тромбози, емболії, ІХС, порушення мозкового кровообігу, післяопераційний період після аортокоронарного шунтування, черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики, в якості антиагреганта потребують тривалого призначення ацетилсаліцилової кислоти. Для зменшення ульцерогенної дії ацетилсаліцилової кислоти використовують препарат кардіомагніл. Гідроксид магнію, який входить у склад кардіомагнілу, захищає слизову оболонку шлунково-кишкового тракту від безпосереднього подразливого впливу ацетилсаліцилової кислоти.

Причиною звиразкування слизової ШКТ та появи шлунково-кишкових кровотеч може бути прийом глюкокортикоїдів в якості протизапальних, протилергічних, імуносупресивних засобів. Частота і



тяжкість ускладнень з боку ШКТ при прийомі глюкокортикоїдів зростає із збільшенням дози препарату та/або тривалості лікування.

*Для профілактики ускладнень* препарати для перорального застосування приймати після їди і перевагу віддавати альтернуючій схемі терапії та місцевому застосуванню препаратів (інгаляційне, наскірне, внутрішньосуглобове).

Відомо, що при лікуванні гострих та загострень хронічних запальних захворювань бактеріальної етіології ЛОР-органів, пневмоній використовують хіміотерапевтичні препарати, які мають широкий спектр дії (антибіотики, сульфаніламідни тощо). Ці препарати можуть бути причиною виникнення кишкового дисбактеріозу внаслідок пригнічення нормальної кишкової флори і розвитку тих мікроорганізмів, які мають до них стійкість. Тому особливостями використання хіміотерапевтичних препаратів є проведення терапії препаратами в максимальних дозах до повного виздоровлення, краще препарати вводити парентерально; періодична заміна широкоживаних препаратів недавно створеними або такими, що рідко призначаються (резервними); не слід замінювати препарати, якщо між ними існує перехресна стійкість; один раз в рік оцінювати вид антибактеріального препарату і результати його лікування; один раз в рік оцінювати збудник і його стійкість госпітальних штамів.

### **Вплив функціонального стану шлунка, кишечника та підшлункової залози на клінічну ефективність ЛП**

Характер всмоктування лікарських препаратів (швидкість і повнота всмоктування та ін.) у ШКТ може змінюватися при ураженні окремих його ділянок патологічним процесом різного походження. Зазвичай при вираженій патології ШКТ відбувається зниження швидкості і ступеня всмоктування ліків у системний кровоток. Проте в деяких випадках, особливо для препаратів із значним ефектом «первинного проходження», наприклад, для пропранололу, може відбуватися збільшення біодоступності при окремих ураженнях ШКТ. Це явище пояснюється зниженням біотрансформації препаратів у процесі всмоктування, внаслідок чого більша частина незміненого препарату досягає системного кровотоку. Хірургічне видалення частини ШКТ

погіршує всмоктування більшості сполук; найбільше зниження біодоступності відбувається спочатку після операції, тому необхідно утриматися від призначення таким хворим препаратів всередину, особливо препаратів з поганим всмоктуванням, таких, наприклад, як дигоксин.

У шлунку більшість лікарських засобів в нормі не всмоктуються або всмоктуються дуже мало. Проте захворювання шлунка іноді істотно впливають на всмоктування препаратів в кишечнику. Наприклад, відмічена затримка всмоктування цефалексину у хворих з перніціозною анемією, у яких була ахлоргідрія і атрофія слизової оболонки шлунка. Разом з тим всмоктування антибіотика не змінювалося у хворих, котрим 3 роки назад була проведена часткова гастроектомія з приводу пептичної виразки шлунка. Деякі зміни у всмоктуванні ампіциліну відмічені у хворих після гастроектомії і після резекції 2/3 шлунка. При загостренні хронічного гастриту і виразкової хвороби спостерігалось уповільнення всмоктування левоміцетину. Разом з цим у хворих з ахілією всмоктування препаратів, що зазвичай руйнуються кислотою шлункового соку, наприклад бензилпеніциліну, підвищується.

Всмоктування прийнятих всередину препаратів порушується при виражених змінах в тонкому кишечнику, де відбувається переважно всмоктування більшості препаратів (при хронічному катаральному запаленні слизової оболонки травного тракту порушується всмоктування вітаміну В<sub>12</sub>). У хворих з атрофією ворсинок слизової тонкої кишки спостерігалось зниження всмоктування сульфафуразолу, циклосерину і деяких інших препаратів. При патології травного тракту неінфекційної природи спостерігається збільшення всмоктування і зниження ступеня ацетилювання деяких сульфаніламідних препаратів.

Відомі випадки уповільнення і зменшення всмоктування ліків при застійній серцевій недостатності (гідрохлортіазиду, новокаїнамиду, хінідину), при інфаркті міокарда (дизопірамід), хронічному алкоголізмі (діазепаму) й інших захворюваннях.

## 6.11. Побічна дія ЛШ, які застосовуються при захворюваннях ШКТ і підшлункової залози. Прогнозування, клінічні прояви, профілактика і шляхи усунення

### Противиразкові препарати

Перелік понумерованих препаратів для лікування пептичних виразок поданий в таблиці 47.

Типові побічні дії, які викликають вище пронумеровані препарати для лікування виразкової хвороби: диспепсія, закрепи (1-8, 11, 13-17, 23-24); зниження апетиту (1, 22-24); сухість у роті (1, 4, 22, 24); гепатотоксичність (1-3, 24); біль голови, запаморочення (1-3, 5, 14-16, 21-23); стомлюваність (1-3, 5, 11, 22); аритмії (1-3, 21, 22); лейкопенія (1, 3, 22-24); тромбоцитопенія (1-3, 5, 24); агранулоцитоз (1, 2, 21, 23); міалгія, артралгія (1-3, 5, 23, 24); гінекомастія, імпотенція (2, 3, 5, 23); шкірні реакції (1-3, 5, 13, 16, 18, 20-24); анафілактичний шок (3, 5, 18, 20, 24); синдром відміни (1-3, 6-12); фарбування калу в темний колір (13, 14, 17); енцефалопатія (13).

ТАБЛИЦЯ 47

Блокатори H <sub>2</sub> -гістамінорецепторів, M.-холінолітики*, інгібітори H <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -АТФ-ази**	Антацидні та обволікуючі засоби	В'язучі засоби	Репаранти, комбіновані* та інші проти-виразкові засоби*	Антихеліко-бактерні засоби
1. Фамотидин 2. Циметидин 3. Ранитидин 4. Пірензепін*	Монокомпонен 6. Алюмінію фос-фат (Фосфалюгель) 7. Карбальдрат 8. Симальдрат	13. Вісмуту трикалію дицитрат 14. Сукральф	15. Мізопро стол 16. Метилурац ил 17. Вікаїр*	23. Метро-нідазол 24. Хелі-коцин

5.Омепразол**	Комбіновані	ат	18.
	9. Маалокс		Гастрофарм*
	10. Алюмаг		19.
	11.Альмагель		Ліквіритон**
	12.Ренні		20.Плантаглюцид*
			21.
			Дротаверин
			22.
			Бенциклан**

З боку ЦНС: шум у вухах (1, 23); лихоманка (1,2); зменшення секреції потових залоз (4); відчуття жару, пригнічення дихального центру, пітливість (21), тремор (22); порушення свідомості, атаксія, периферична нейропатія, судоми (15,23).

З боку серцево-судинної системи і крові: блокада серця (2, 3, 21); зниження артеріального тиску (3, 21); гематурія (5).

З боку шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок: розлади смаку (1, 23, 24); болі в епігастрії (11, 15, 24); псевдомембранозний коліт, дисбіоз (5, 23, 24); підвищення рівня креатиніну, гострий панкреатит (3); гіперкальціємія (12).

Більшість позашлункових побічних ефектів при прийомі фамотідину, циметидину, ранітидину - результат блокади  $H_2$ -гістамінових рецепторів.

Пригнічуючи секрецію водневих іонів і пепсину, блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів стимулюють збільшення продукції гастрину G клітинами антрального відділу шлунка, що може призвести до рецидивів виразки після раптової відміни препарату.

Синдром відміни  $H_2$ -гістамінових блокаторів виникає за рахунок зняття блокади і підвищення чутливості і щільності  $H_2$ -гістамінових

рецепторів слизової оболонки шлунка. Синдром відміни антацидних засобів - результат ахлоргідрії, яка підсилює вироблення гастрину. Зв'язування соляної кислоти антацидами веде до швидкого падіння рН-шлункового соку, внаслідок цього посилюється продукція соляної кислоти.

**Фактори, що зменшують побічні дії:** при одночасному прийомі *метронідазолу* з фенобарбіталом знижується його концентрація і зменшується побічна дія. Метронідазол при одночасному застосуванні з дисульфірамом може викликати гострий психоз, тому його слід застосовувати через 2 тижні після відміни дисульфіраму. У процесі лікування метронідазолом необхідний систематичний контроль картини периферичної крові. При застосуванні метронідазолу і хелікоцину можливий розвиток кандидозу шлунково-кишкового тракту, порожнини рота, піхви. У цих випадках доцільне використання протигрибкових засобів. З обережністю призначають хворим хелікоцин з алергічними захворюваннями та хворобами печінки. Метронідазол проходять через плаценту у високих концентраціях, є дані про дефекти головного мозку, кінцівок і геніталій. Метронідазол можна поєднувати з сульфаніламидами та антибіотиками.

За 30 хвилин до і після прийому *вісмуту трикалію* дицитрату, *сукральфату* не рекомендується приймати їжу, рідину, антацидні препарати. Алюмінію фосфат можна використовувати при вагітності і лактації.

При необхідності застосування *мізопростолу* у жінок дітородного віку слід попередньо проводити сироватковий тест на вагітність, який повинен залишатись від'ємним за 2 тижні до початку лікування препаратом. Протягом всього курсу лікування необхідно застосовувати надійні методи контрацепції. Мізопростол небажано приймати одночасно з протизапальними препаратами.

Слід обережно приймати *фамотидин*, *циметидин*, *ранітидин* пацієнтам з порушеннями функції печінки і / або нирок. Побічні дії у циметидину виражені більше, ніж у ранітидину. При гіперацидному

стані доцільно комбінувати пірензепін з блокаторами гістамінових рецепторів. Хворим похилого віку доза ранітидину і фамотидину повинна бути зменшена в 2 рази. Небажано різке припинення прийому фамотидину, циметидину, ранітидину через небезпеку рецидиву виразкової хвороби. Перед початком лікування фамотидином, циметидином, ранітидином, омепразолом необхідно виключити можливість наявності злякисного захворювання стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки.

При лікуванні *омепразолом* проводиться спеціальний підбір доз людям похилого віку та хворим з порушеннями функцій печінки і нирок. Омепразол підвищує (взаємно) концентрацію кларитроміцину в крові, а також змінює біодоступність препаратів, всмоктування яких залежить від рН (солі заліза, кетоконазол). Інгібітори Н-К-АТФази, а також блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів в I триместрі вагітності слід призначати з обережністю.

На тлі тривалого застосування *пірензепіну* рекомендується проводити регулярне вимірювання внутрішньоочного тиску; препарат не слід застосовувати пацієнтам з ризиком розвитку відкритокутової глаукоми.

Антациди слід приймати за 1,5-2 години або через 1,5-2 години після прийому інших ліків. До їжі слід приймати фамотидин, циметидин, пірензепін, карбальдрат, препарати вісмуту, сукральфат, плантаглюцид, хелікацин, ліквірітон; після їжі - маалокс, алюмаг, метилурацил, вікаїр; під час їжі - мізопростол, метронідазол, хелікоцин; незалежно від прийому їжі - ранітидин.

ТАБЛИЦЯ 48

### Послаблюючі засоби

Засоби, що реф-латорно стимулю-	Засоби, що мають осмотичні властивості	Засоби, що пом'якшують калові маси	Засоби, що збільшують об'єм	Комбіновані засоби

Ють перистальти ку кишечника			вмісту кишечни ка	
1.Бісакодил 2.Натрію пікосульфат 3.Плантекс 4.Сенозиди А, В 5.Кора крушини 6.Рицинова олія 7.Ізафенін	8.Лактулоза 9.Макрогол 10.Магнію сульфат 11.Сіль карловарська	12.Олія вазелінова	13.Ламіна рид	14.Агіолакс

Типові побічні дії послаблюючих засобів перелічених і пронумерованих у таблиці 48, проявляються позаклітинною дегідратацією (1-14, особливо в дітей молодшого віку до 1 року), колікоподібними болями в животі, тенезмами та метеоризмом (у великих дозах 1-14). При тривалому прийомі великих доз можливі пронос і розлади травлення (1, 2, 6-8). Можливе порушення всмоктування при одночасному застосуванні з ліками (1-14), посилення діурезу (1, 2, 10), мальабсорбція, порушення процесу травлення й зниження всмоктування жиророзчинних вітамінів А і D (при тривалому прийомі), остеомаліяція; при тривалому застосуванні - при звичаєння і втрата електролітів (1, 2, 4, 5, 8, 14); подразнювальна дія (4, 5, 10, 11).

Крім того можливі інші побічні дії: рефлекторні скорочення матки (6); м'язова слабкість (1,2); зниження АТ (1, 2, 10); порушення скорочувальної діяльності серця (10); гепатотоксичність (4, 5); неприємний смак (6, 8); протеїнурія, гематурія (4, 14); нудота, блювання, анорексія, ятрогенний коліт (5); нефропатія (1); гіпокаліємія (6, 12); алергічні реакції (4, 14); шкірна висипка (1); фарбування сечі в червоний колір при лужному рН (7); явища йодизму (12).

*Механізми побічної дії.* У малих дозах препарати кори жостеру й сенозиди зменшують перистальтику кишечника за рахунок в'язучої дії. Це обумовлено наявністю в них таноглікозидів, які зв'язуються з білками, осаджують їх, утворюючи осад, що захищає рецептори слизової оболонки кишечника. Порушення реологічних властивостей крові при застосуванні проносних – є результатом підвищення її в'язкості із-за втрати рідини. М'язова слабкість, дегідратація, зниження АТ - результат втрати рідини й електролітів.

*Протипоказання:* спастичні закрепи, кишкова непрохідність, синдром "гострого живота", апендицит й інші запальні процеси органів ШКТ, защемлена кила, гостра лихоманка, маткові, кровотечі, кровотечі ШКТ (1-14). Гострий проктит, геморой, цистит, захворювання печінки та нирок (1). Виразкові ураження слизової оболонки товстої кишки, болі в животі (4, 9). Виражене зневоднення організму, отруєння жиророзчинними отрутами (фосфор, бензол тощо), гіпокаліємія (6). Нефрит, геморагічний діатез і протипоказання для препаратів йоду (13). Цукровий діабет (14). Вагітність (1, 4, 6, 9); годування грудьми (1, 4, 6); вік до 4 років (2), до 12 років (4).

**Фактори, що сприяють побічній дії проносних засобів** Проносні засоби не бажано застосовувати при закрепах неврогенного й ендокринного генезу. При нирковій і серцевій недостатності у дітей - обережно сольові проносні. Тривале застосування вазелінової олії може порушити процес травлення, а також викликати аспіраційну пневмонію. При одночасному застосуванні препаратів сени із сечогінними засобами, глюкокортикоїдами, препаратами кореня



солодки збільшується ризик гіпокаліємії. Морська капуста несумісна із препаратами йоду.

Проносні не рекомендується застосовувати тривало через небезпеку порушення функцій кишечника, а також через розвиток лікарської залежності, коли без прийому проносного засобу самостійного стільця не буде. Похідні антрахінону, виділяючись із молоком матері, викликають діарею у дітей. Одночасно не можна приймати касторову олію та високотоксичні жиророзчинні препарати. При передозуванні сеннадексину розвивається пронос.

Призначення натрію пікосульфату з антибіотиками може викликати зменшення проносної дії. При прийомі ізафеніну не можна вживати лужну мінеральну воду.

**Фактори, що зменшують побічну дію.** Агіолакс не треба вживати з іншими проносними та з інсуліном (підсилює дію інсуліну). Через подразнювальну дію сольові проносні призначають однократно з адекватною кількістю рідини. Наступний прийом можливий через декілька днів.

Проносні, що містять антраглікозиди, зазвичай призначають на ніч. Проносні, які стимулюють скорочувальну функцію матки, при вагітності й менструації призначають обережно. Вони прискорюють моторику ШКТ, зменшуючи всмоктування інших ліків. Касторову олію через неприємний смак треба приймати охолодженою у суміші із фруктовим соком або молоком. При тривалому застосуванні касторової, вазелінової олії та похідних антрахінону треба призначати препарати калію й вітаміни.

При тривалому лікуванні лактулозою треба регулярно контролювати рівень калію, хлору у крові, а з появою діареї припинити її прийом. Не слід застосовувати лактулозу при болях у животі, нудоті, блюванні, у хворих з гастрокардіальним синдромом, обережно при цукровому діабеті. Під час лікування не слід уживати алкоголь.

Препарати сени не рекомендуються застосовувати більше 2 тижнів через ризик розвитку "звикання" кишечника, але можна застосовувати під час лактації. При захворюванні нирок перевагу варто віддавати сульфату натрію.

Плантекс призначений тільки для дітей, але при недостатності лактози плантекс варто застосовувати з обережністю.

Натрію пікосульфат треба застосовувати перед сном, а в перші 3 місяці вагітності треба тільки в тому випадку, якщо передбачувана користь перевищує можливий ризик для плода.

Гуталакс не виділяється із грудним молоком, але при необхідності його застосування в період грудного годування варто припинити грудне вигодовування, а грудним дітям призначати тільки за строгими показаннями. Для зниження побічної дії до їжі приймають сенозиди, ізафенін, магнію сульфат, олію вазелінову, сіль карловарську, макрогол; після їжі – агіолак. Макрогол призначають через 2 год після прийому інших препаратів.

Проносні, що містять антраглікозиди (сенозиди А, В, кора жостеру), не впливають на тонкий кишечник, тому не порушують процеси травлення і всмоктування. При тривалому застосуванні даних препаратів у нервово-м'язовому апараті кишечника можуть відбутися дегенеративні зміни, які призводять до порушення моторної функції кишечника.

Ізафенін виділяється із сечею, потом і молоком й зафарбовує їх у жовто-коричневий (у кислому середовищі) або червоний (у лужному середовищі) колір. Колір сечі відновлюється після припинення лікування. Лактулоза добре переноситься, може призначатися тривало і людям старшого віку.

При прийомі занадто великої дози макроголу можливий пронос, що самостійно припиняється через 1-2 доби після відміни препарату. Потім можна відновити прийом у менших дозах. У період лактації й

при цукровому діабеті допускається прийом макроголу (не містить цукор).

Ізафенін можна призначати дітям, вагітним і при захворюваннях нирок.

Магнію сульфат обережно приймати під час вагітності, тому що може викликати пригнічення ЦНС і дихання плода.

Пригнічення панкреатичної секреції *октреотидом* може спричинити стеаторею, що призводить до дефіциту жиророзчинних вітамінів, а зміна гастроінтестинальної моторики — нудоту, підвищення газоутворення та діарею. Зважаючи на пригнічення скоротливої функції жовчного міхура та порушення абсорбції жиру, тривалий прийом може зумовити утворення сладжу або жовчних каменів майже у 50 % хворих, що іноді призводить до розвитку гострого холециститу. Октреотид порушує баланс між інсуліном та контрінсулярними гормонами (глюкагон та гормон росту), тому може виникати гіперглікемія або легка гіпоглікемія. Тривале лікування октреотидом може спричинити гіпотироз. При застосуванні октреотиду іноді реєструється брадикардія.

**Домперидон і метоклопрамід** зазвичай переносяться добре. В окремих випадках, особливо при використанні метоклопраміду, можливі небажані ефекти з боку нервової системи: депресія; дискінетичний синдром (мимовільні спазматичні рухи, зокрема голови, шиї та плечей) – головним чином у дітей. При тривалій терапії у пацієнтів літнього віку дуже рідкісні випадки паркінсонізму (тремор, ригідність м'язів, акінезія) та пізньої дискінезії. При застосуванні метоклопраміду у вищих дозах можливе виникнення почуття втоми, сонливості, головного болю, запаморочення, відчуття страху, неспокою. Окрім того, при застосуванні метоклопраміду у дозах, вищих за добову, можливе виникнення діареї, нудоти, сухості у роті, закрепу. Домперидон, як і метоклопрамід, внаслідок стимуляції секреції пролактину, може спричинити гіперпролактинемію, гінекомастію, галакторею, порушення менструального циклу.

## **6.12. Сучасні спеціальні лікарські форми, які використовуються при захворюваннях ШКТ і підшлункової залози, їх клініко-біофармацевтичні особливості, правила та умови раціонального застосування**

За останні роки на фармацевтичному ринку з'являються все нові лікарські форми для підвищення ефективності лікування хворих гастроентерологічного профілю. До сучасних спеціальних лікарських форм, які використовуються в гастроентерології, належать суспензії, гелі для прийому всередину, таблетки для розжовування, капсули з мінімікросферами.

*Основними препаратами, що випускаються у вигляді суспензії, гелю для прийому всередину та таблеток для розжовування, є антацидні засоби - ефективні засоби медикаментозного контролю шлункового кислотоутворення, що дозволяють підтримувати оптимальний рН шлунка протягом доби. Випуск антацидів у різних лікарських формах значно полегшує підбір індивідуальної терапії конкретному хворому, дозволяє найефективніше вирішувати різні клінічні завдання. Так, для таблетованих лікарських форм характерна велика тривалість підтримки шлункової рН середовища на рівні 4,0, а швидкість реакції швидша у препаратів, що застосовуються у вигляді суспензії та гелю. Окрім того, лікарська форма препарату у вигляді суспензії та гелю забезпечує рівномірніший розподіл препарату по поверхні слизової оболонки і нейтралізацію соляної кислоти на більшій площі ураженого органу, володіє додатковою обволікуючою дією. За необхідності частого застосування антацидів найптимальнішими є рідкі лікарські форми - суспензії та гелі. При застосуванні твердої лікарської форми препарату ефект пролонгується при розжовуванні таблетки. Препарати мають приємний лимонний чи апельсиновий смак, доступні за ціною.*

### ***Препарати***

**Фосфалюгель** містить в 1 пакетик 8,8 г колоїдного фосфату алюмінію, гель пектину і агар-агару. Призначають по 1-2 пакетики 4 рази на день через 1 годину після їжі та перед сном. Форми випуску: гель в пакетиках по 16 г.

**Альмагель** містить в 5 мл суспензії 300 мг гідроксиду алюмінію і 100 мг гідроксиду магнію. До складу альмагелю А додатково входять анестезин (100 мг на 5 мл суспензії) і сорбітол (800 мг). Призначають по 10-15 мл 4-6 разів на день. Альмагель А призначають тільки при болях, тривалість його застосування не повинна перевищувати 3-4 днів. Форми випуску: суспензія у флаконах по 170 і 200 мл.

***Маалокс** - комбінація гідроксиду алюмінію і гідроксиду магнію у таких кількостях: в 1 таблетці для жування - відповідно, 400 мг та 400 мг; в 100 мл суспензії у флаконі - 3,49 та 3,99 г; в 15 мл суспензії у пакетиках - 523,5 мг і 598,5 мг. Призначають по 1-2 таблетки (розжовувати або розсмоктувати у роті) або по 15 мл суспензії (1 пакетик або 1 столова ложка) 4 рази на день через 1 годину після їди і на ніч. Форми випуску: таблетки для жування, суспензія у флаконах по 250 мл і пакетиках по 15 мл.*

**Орально дезінтегровані таблетки (ОДТ)** - відомі в зарубіжній англійській літературі як “orally disintegrating tablets”, відносяться до лікарських форм з швидким вивільненням діючої речовини, їх не потрібно запивати водою або жувати, вони за секунди (як правило, до хвилини) дезінтегруються, розчиняються, вивільняють діючу речовину в порожнині рота. Раніше лікарські форми з вивільненням діючої речовини в ротовій порожнині переважно використовували для місцевого лікування. В останні роки лікарські форми з вивільненням діючої речовини з подальшою абсорбцією тканинами ротової порожнини стали частіше використовуватися для доставки лікарських речовин системної дії.

Для лікування захворювань ШКТ використовують 2 таких препарати: ондансетрон та лансопризол. Перевагами ОДТ, призначених для системної дії, перед традиційними таблетками і капсулами є те, що частина дози ліку абсорбується слизовою оболонкою ротової порожнини, минаючи нижні відділи шлунково-кишкового тракту з усіма наслідками, що впливають звідси, в тому числі уникаючи ефекту першого проходження через печінку й метаболізм діючої речовини в стінці кишечника. Таким чином, для досягнення еквівалентного терапевтичного ефекту за допомогою ОДТ, у порівнянні з

традиційними таблетками і капсулами, може бути використана менша доза діючої речовини. При цьому сумарна кількість неактивних метаболітів також зменшується, що може змінити співвідношення користь / ризик у кращу сторону, тобто зменшити частоту й інтенсивність проявів побічних ефектів, пов'язаних з метаболітами діючої речовини на тлі еквівалентного терапевтичного ефекту. Швидкість настання терапевтичного ефекту після абсорбції препарату тканинами ротової порожнини та надходження у системний кровотік, аналогічна до внутрішньовенного і інгаляційного шляхів введення, і значно вища, ніж для традиційних пероральних ЛЗ. Така лікарська форма забезпечує менш варіабельний і швидший транзит діючої речовини через шлунок. Це досягається за рахунок швидкої дезінтеграції лікарської форми на початку шлунково-кишкового тракту та проходження воротаря шлунка, тоді як час транзиту традиційних пероральних лікарських форм залежить від їх геометричних розмірів, часу дезінтеграції і розчинення в шлунку.

Новою спеціальною лікарською формою, що використовується для замісної терапії при недостатності екзокринної функції підшлункової залози, є *капсули з мінімікросферами*. Завдяки впровадженню нової технології екстракції панкреатину та його подрібнення до мінімікросфер діаметром 0,7-1,25 створений препарат *креон*. Стійка до впливу шлункового соку оболонка мінімікросфер дозволяє зберігати 98% активності ферментів при дії кислоти протягом 2-х годин. Висока терапевтична ефективність креону досягається за рахунок широкого розподілу мінімікросфер в шлунковому вмісті і одночасного вступу разом з хімусом в 12-типалу кишку. Препарат забезпечує швидке вивільнення понад 90% ферментів протягом 45 хвилин при рН 5,5 і вище, в чому перевершує інші аналоги. Це забезпечує фізіологічний процес травлення і дозволяє уникнути втрати ферментативної активності.

Креон показаний до застосування при всіх станах, що супроводжуються порушенням травлення при екзокринній недостатності підшлункової залози: хронічних панкреатитах,

гастроектомії, захворюваннях печінки, пухлинах підшлункової залози і фатерова сосочка, спадкових та алкогольних панкреатитах. Дозування креону базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня порушення травлення та складу їжі. Дорослим і дітям креон призначають на початку лікування по 1-2 капсули під час кожного прийому їжі. Ефективна доза коливається від 5 до 15 капсул на добу. Рекомендовано приймати половину або третину усієї дози на початку прийому їжі і залишок протягом їжі. Капсули і мінімікросферичні гранули слід ковтати цілими, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю рідини (приблизно 100 мл). Якщо капсулу не можливо проковтнути (діти і особи похилого віку), її можна розкрити і додати мінімікросферичні гранули до рідкої їжі, що не вимагає розжовування, або до рідини. Таку суміш слід приймати негайно і не зберігати. Розжовування мінімікросферичних гранул і змішування їх з їжею, яка має рН більше за 5,5, руйнує захисну оболонку.

Форми випуску: капсули по 150 мг (1 капсула має ферментативну активність 10000 ОД ліпази, 8000 ОД амілази, 600 ОД протеази); 300 мг (1 капсула має ферментативну активність 25000 ОД ліпази, 18000 ОД амілази, 1000 ОД протеази).

Частота побічних дій, пов'язаних з прийомом креону, дуже низька (<1%). У окремих випадках - пронос, закреп, болі у шлунку, нудота і шкірні реакції. Однак, схожість цих симптомів із звичайними симптомами екзокринної недостатності підшлункової залози, а також прийом протягом лікування інших препаратів не дозволяють чітко встановити зв'язок цих побічних дій з прийомом панкреатину.

### **6.13. Критерії ефективності та безпеки лікарської терапії в гастроентерології**

**Критеріями ефективності лікарської терапії при лікуванні хронічних гастритів та дуоденітів є:** ліквідація клінічних симптомів; досягнення ендоскопічної ремісії; ерадикація *H.pylori*; профілактика ускладнень.

**Критеріями ефективності лікарської терапії при лікуванні пептичної виразки шлунку та 12-типалої кишки є:** досягнення стійкої клініко-ендоскопічної ремісії; повне знищення *H.pylori*. Враховують динаміку больового синдрому (зняття чи послаблення болю) й інших симптомів – тошнота, печія, болючість при пальпації живота

Ефективність лікування при виразковій хворобі контролюють ендоскопічним чи рентгенологічним методом через 2 тижнів, а при необхідності і через 4 тижні від початку лікування. Терміни контрольної езофагальної фіброгастродуоденоскопії при виразковій хворобі шлунка – через 4 і 8 тижнів.

Для контролю успішності проведеного лікування, окрім оцінки клінічного та ендоскопічного поліпшення, застосовується уреазний тест з біопсійними фрагментами з дослідженням 2-3 біоптатів з антрального відділу шлунка і 2-3 біоптів з тіла шлунка і гістологічне дослідження препаратів слизової оболонки шлунка.

**Критерії ефективності лікарської терапії при лікуванні хронічного панкреатиту є:** ліквідація клінічних проявів зниження активності запального процесу; поліпшення загального стану; позитивна динаміка результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження.

**Критеріями ефективності лікарської терапії при лікуванні дисбактеріозу кишечника є:** зникнення симптомів основного захворювання або зменшення їх інтенсивності; нормалізація випорожнень; усунення больового синдрому та метеоризму; нормалізація кишкової флори.

**Критеріями безпечності фармакотерапії при лікуванні патології ШКТ є:** контроль за виникненням побічних ефектів і їх профілактика, указаних у розділі 6.10.

#### **6.14.Принципи фармацевтичної опіки хворих гастроентерологічного профілю**



Захворювання органів травлення широко розповсюджені серед всіх контингентів населення і у різних вікових групах, що пов'язано з нераціональним харчуванням, несприятливими екологічними умовами, низькою фізичною активністю, високою інфікованістю *Helicobacter pylori*.

До провізора такі пацієнти звертаються для закупівлі ліків, призначених для симптоматичної терапії абдомінального болю, печії, закрепу, діареї, здуття живота (метеоризм). Всі перераховані симптоми, за винятком больового, можуть лікуватися ОТС-препаратами (після виключення „загрозливих” симптомів). Абдомінальний біль може бути симптомом патологічних станів і захворювань, які можуть призвести навіть до летального кінця. Тому для встановлення точного діагнозу больовий синдром не знімають, щоб не „змазати картину захворювання”.

### **Фармацевтична опіка при вживанні антацидів**

11. Антациди I покоління на основі алюмінієвої солі здійснюють ефект повільно, дають закрепи.

12. Алюмінієво-магнієві антациди мають ефект швидший і триваліший, діють послаблююче.

13. Препарати III покоління мають в додаток альгінінову кислоту і зв'язують кислі шлункові протеази.

14. Алюмініймісні препарати порушують всмоктування фосфору, що проявляється м'язовою слабкістю, остеопорозом. Надлишок алюмінію викликає енцефалопатію, накопичення в клубочках дає ниркову недостатність.

15. Антациди, що не всмоктуються, гальмують всмоктування багатьох препаратів, а ті, що всмоктуються – дають синдром „рикошета”, системні метаболічні реакції.

16. Хворим на ГХ, СН, НН, ЦП протипоказані антациди з гідрокарбонатом натрію (натрій затримує воду).

17. Хворі з СКХ не повинні приймати антациди з кремнієм (трисилікат магнію), оскільки він сприяє утворенню каменів.

18. При тривалому вживанні знижується захисна роль соляної кислоти.

19. Всі антациди приймаються тільки per os – при виникненні печії або через 1 год після їди.

20. Антациди не поєднувати з де-нолом і сукральфатом (фармакодинамічна несумісність).

### **Фармацевтична опіка при вживанні блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів**

7. Дози блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів, дозволені для безрецептурного продажу, в 2 – 4 рази нижчі. Тому не використовувати рецептурні форми для лікування печії.

8. Якщо печія не проходить через 3 дні, слід звернутися до лікаря.

9. Звернутися до лікаря для виключення злякисних новоутворів перед тим, як лікувати самостійно печію.

10. Не поєднувати H<sub>2</sub>-блокатори з одночасним прийомом антацидів. Інтервал повинен бути – 1- 2 год.

11. Циметидин і ранітидин можуть сповільнювати виведення ліків, що метаболізуються печінкою. Тому в'яснити, що приймає пацієнт одночасно, оскільки препарат може кумулюватися.

12. Можливі побічні ефекти: м'язевий біль, закріп, головокружіння, втома, тахікардія , серцева недостатність (у похиломі віці).

### **Фармацевтична опіка при симптоматичному лікуванні проносними засобами**

7. Послаблюючі бажано призначати натще, з антраглікозидами – перед сном (діють 8-12 год.).

8. Тривалий прийом послаблюючих дає гіпокаліємію (тому поєднувати з препаратами калію).

9. Послаблюючі похідні антрахіноліну (сенна, крушина, ревень) можуть забарвлювати кислу сечу в жовтий колір, лужну – в червоний.

10. Дітям молодшого і середнього віку можна призначати препарати лактулози.

11. Лактулозу не призначати хворим з гострими колітами.

12. Рицинова олія протипоказана при отруєннях жиророзчинними отрутами.

**Безрецептурні препарати для лікування гастроентерологічних захворювань**

**1. Антиперистальтичні засоби**

Уцара міжнародна: 1 мл містить 45-55 мг сухого екстракту кореня уцари розчин 30 мл; 1 драже містить 45-55 мг сухого екстракту кореня уцари драже № 20.

**2. Антидіарейні мікробні препарати**

1. Бактисубтил: спори бактерій, капсули 35 мг № 20;

2. Біоспорин: 1 доза- $1-10 \cdot 10^9$  живих мікробних клітин, ліофілізований порошок № 10;

3. Біфідумбактерин сухий: ліофілізат живих біфідобактерій 2-5-10 доз., 2-5-10 доз., суха речовина № 10;

4. Біфікол сухий, Біфіформ: ліофільно висушена мікробна маса, суха речовина;

5. Вагілак: 1 капсули – 4 млрд. активних клітин лактобацил, капсули № 10;

6. Йогурт: 1 капсули – 2млрд. активних клітин, капсули. 2 млрд. таблетки 200 млн;

7. Колібактерин сухий: ліофілізат живих бактерій кишкової палички 3 дози, суха речовина

3 дози;

8. Лактобактерин сухий Ацидофілус: лактобактерії живі, суха речовина 3 дози капсули. № 75;

9. Лінекс: 1,0 порошка містить по 300 мг різних лактобактерій, капсули. 280 мг;

10. Хілак Хілак-форте: продукти життєдіяльності лактобацил, капс. флакон 30, 100 мл;

### **3. Сольові склади для пероральної регідратації**

1. Гастроліт: NaCl 0,35г + KCl 0,3г + NaHCO<sub>3</sub> 0,5г декстроза 2,9г + екстракт ромашки 0,1г, порошок пакет № 15;

2. Регідрон: NaCl 3,5г + Na цитат 2,9г + KCl 2,5г + декстроза 10,0г, порошок пакет № 20;

### **4. Інші групи**

1. Смекта: пор. 3,0 пакетів № 10, 30;

### **5. Ферментні препарати**

1. Гранули орази: ферменти, культури, гриба, гранули 0,1/1,0;

2. Дигестин: папаїн, пепсин, санзим, сироп 120 мл таблетки, драже 0,25; 05;

3. Панкреатин: панкреатин 300мг, капсули № 20, 50, 100;

Креон 10000, панкреатин 150 мг, капсули № 20

Креон 25000 панкреатин 300 м, капсули № 20, 50, 100

Лікреаз панкреатин 370 мг, капсули № 12, 24

3. Мезим-форте 20 000, 3 500: ліпаза 20 000 ОД, амілаза 12 000 ОД, протеаза 900 ОД;

Пангрол 10 000. 25 000

Панзінон: амілаза, ліпаза, трипсин, хімотрипсин, кислота холева, пепсин, гідрохлориди амінокислот, к-та HCl, др. № 30;

4. Солізим: таблетки кишково-розчинні № 10, 50;

5. Фестал: панкреатин;

Ензістал: екстракт бичачої жовчі, геміцелюлоза, драже № 100;

6. Форте ензим

7. Ензимтал: амілаза, папаїн, активоване вугілля, симетикон, нікотинамід, драже № 100;

### Антациди і H<sub>2</sub>-блокатори

1. Альмагель: гідроксид (Al і Mg) 3:1, суспензія 170, 200 мл

Альмагель А: гідроксид (Al і Mg) + бензакаїн,

Анацид: гідроксид (Al і Mg) 1:1, флакон 300 мл.

Альмапур: гідроксид (Al і Mg) 2:1, табл. № 30, фл. 250,0.

Алюмаг: гідроксид (Al і Mg) 1:1, табл. № 30, № 60.

Гастал: гідроксид (Al і Mg) 4,5:3, табл. № 40.

Маалокс: гідроксид (Al і Mg) 1:1 3,5:4, суспензія 100 мл, пакет 15,0 № 30

Ріволокс: гідроксид (Al і Mg), суспензія флакон. 100, 250 мл.

2. Альфогель: AlPO<sub>4</sub> + гель, пакет 16,0 № 20

Фосфалюгель: AlPO<sub>4</sub>.

Гастерин: AlPO<sub>4</sub> + пектин, гель 16,0 № 20.

3. Алюгастрин: карбольдрат, табл.. № 40.

4. Гелусил: симальдрат, табл. 500 мг № 40.

5. Гестид: альгельдрат, Mg трисилікат, Mg гідрооксид, симетикон, табл. жув № 20, № 100.

6. Гідрооксид алюмінію Ріво: альгельдрат, табл. 500 мг № 20, № 50, № 60, № 100.

7. Мегалок: алмазілат, оксетакаїн, сусп. 250 мл.

8. Ренні: (Ca і Mg) карбонат, табл. жув. № 12, 24.

9. Зантак: ранітидин 75 мг, табл. 75 мл № 12.

10. Кора дуба, пакет 50; 100г.
11. Квіти ромашки, пакет 50; 100г.
12. Трава звіробою, пакет 50; 100г.
13. Трава череди, пакет 50; 100г.
14. Листя шавлії, пакет 50; 100г.
15. Вікаїр, табл. № 10.
16. Вікалін, табл. № 10.

## **7. Репаранти**

1. Метилурацил, табл. 0,5 № 10, № 20, мазь по 15, 30г.
2. Солкосерил, желе по 20г, мазь 20г, дентальна паста 5г.

## **8. Антихелікобактерні**

1. Де-нол: вісмуту субцитрат, табл. 120 мг № 56 , № 112.

## **9. Проносні**

1. Бісакоділ, табл. 5 мг № 10, 20, 40, 400.

Дульколак: Бісакоділ, табл. № 10, 30, супоз. 10 мг № 6.

Лаксатин: Бісакоділ, табл., супоз.

Лаксбене: Бісакоділ, табл., супоз.

Пірілак: Бісакоділ, драже. № 50, 100.

Стадалак: Бісакоділ, супоз. 0,01 № 5.

2. Гутгалакс: натрію пікосульфат, краплі. 7,5 мг/мл флакон 15 мл, 30 мл.

Лаксігал: пікосульфат, краплі 10 мл, 20 мл, 50 мл.

Регулак: пікосульфат, краплі.

3. Депенурафлукс Послабляючий чай: плоди крушини аніс, тмін, коріандр (всього 9 рослин), розчин. чай 150 мл

Збір послабляючий: кора крушини, листя кропиви, трава тисячолісника, збір 8,0; 50,0; 100,0.

4. Дуфалак: лактульоза, сироп 200,300, 500 мл, порошок 10,0 № 10, 20, 30, порошок 150, 200 мг,

Лактулоза: лактульоза, сироп 200 мл

Нормазе: лактульоза, сироп 200 мл

5. Канадські послабляючі табл. (сеносайд): сенозіди А+В, табл. 12 мг № 50.

Листя сени: сенозіди А+В, пачка 50,0; 100,0 + по 13,5 мг.

Сенадекс, сенналак: сенозіди А+В, пачка 50,0; 100,0 + по 13,5 мг.

Сенаде, сеналде: сенозіди А+В,

6. Кора крушини: пачка 100,0

Сироп крушини: флакон 50 –100 мл.

7. Магнію сульфат: порошок 25,0.

8. Олія вазелінова: флакон 25,50 мл.

9. Олія рицинова: флакон 30, 40, 50, 100г, капс. 1,0 № 15.

10. Мукофальк: Волокна з насіння подорожника, порошок 5,0 № 300,0, гранули 300,0.

астойка стальника: фл. 100 мл.

11. Норгалакс: Докузат натрій, метилцелюлоза, гліцерол, гель рект., туба-капюля 10,0

12. Нормакол: стеркулія, гранули 10,0 № 30.

Нормакол-клізма: флакон 60 і 130 мл.

14. Плоди жостера послаблюючого: 100,0 в пачці.

15. Форлакс Фортранс: Макрогол +  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ , порошок 10,0 № 10, 20; порошок 74г в пакеті.

### Тести для самоконтролю

1. Які лікарські засоби

*збуджують рецептори слизової оболонки порожнини рота і рефлекторно підвищують чутливість харчового центру?*

- Е. Анорексигенні
- Ф. Гіркоти
- Г. Гастропротектори
- Н. Антациди

2. В яких випадках

*використовують гістамін?*

- Е. При анорексії
- Ф. При гострому панкреатиті
- Г. Для лікування виразкової хвороби шлунка
- Н. У разі недостатньої секреції залоз шлунка з діагностичною метою

3. Зазначте механізм дії

*циметидину:*

- Д. Блокує М-холінорецептори слизової оболонки шлунка
- Е. Блокує  $\text{H}_2$ -гістамінчутливі рецептори слизової оболонки шлунка

Ф. Посилює утворення жовчі і прискорює її виведення з жовчного міхура

4. *Визначте препарат, який безпосередньо збуджує блювотний центр:*

- Е. Етаперазин
- Ф. Апоморфіну гідрохлорид
- Г. Метоклопрамід
- Н. Блювотний корінь

5. *Зазначте механізм дії контрикалу:*

- Е. Посилює протеоліз білків їжі
- Ф. Посилює утворення жовчі і прискорює її виведення з жовчного міхура
- Г. Пригнічує протеоліз білків їжі
- Н. Є інгібітором протеолітичних ферментів підшлункової залози та крові

6. *Який проносний засіб не можна призначити після застосування протигельмінтних засобів?*



- Г. Олію рицинову
- Г. Бісакодил
- Н. Сенаде
- І. Екстракт кори крушини
- Ж. Магнію сульфат

7. Які проносні засоби застосовують при хронічних закрепах?

- Е. Магнію сульфат
- Г. Натрію сульфат
- Г. Олію рицинову
- Н. Бісакодил

8. Хвора А., 40 років, скаржиться на біль у надчеревній ділянці, який виникає після їди, печію, закрети, відрижку кислим. Хворіє протягом 2-х років, для полегшення стану вживала соду і анальгін. Хвора астеничної будови тіла, значно зниженого харчування. Результат езофагогастродуоденоскопії – на передній стінці шлунка – виразка з несвіжими краями, трохи кровоточить. Яке захворювання можна запідозрити у хворой?

- Е. Виразкова хвороба шлунка
- Г. Цукровий діабет

- Г. Неспецифічний виразковий коліт
- Н. Панкреатит

9. Один з найефективніших противиразкових засобів із групи інгібіторів протонної помпи. Пригнічує  $H^+/K^+$ -АТФазу секреторної мембрани парієнтальних клітин, припиняє доступ іонів водню в порожнину шлунка. Виявляє гастроцитопротекторну дію. Призначають препарат усередину по 1 таблетці на день увечері при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, пептичних виразках. Визначте препарат.

- Е. Де-нол
- Г. Омепразол
- Г. Гастроцепін
- Н. Солкосерил

10. Препарат відносять до групи нейролептичних засобів. Виявляє виражену центральну протиблювотну дію. Призначають як протиблювотний засіб у разі отруєння лікарськими засобами, при променевої хворобі, блюванні вагітних,

*після операції. Визначте препарат.*

- F. Гастроцепін
- G. Альмагель
- H. Активоване вугілля
- I. Дроперидол
- J. Мотиліум

*11. Лікарські засоби яких груп знижують апетит:*

- E. Анорексигенні
- F. Гіркоти
- G. Гастропротектори
- H. Антацидні

*12. Зазначте показання до застосування денолу:*

- E. Ахілія
- F. Диспепсія
- G. Холецистит
- H. Виразкова хвороба шлунка

*13. Зазначте механізм дії ранітидину:*

- E. Блокує М-холінорецептори слизової оболонки шлунка
- F. Блокує H<sub>2</sub>-гістамінчутливі рецептори слизової оболонки шлунка
- G. Посилює утворення жовчі і прискорює її виведення з жовчного міхура.
- H. Нейтралізує протеолітичні ферменти підшлункової залози

*14. Визначте антисекреторний засіб з групи М-холіноблокаторів:*

- E. Альмагель
- F. Гастроцепін
- G. Омепразол
- H. Вікалін

*15. Визначте показання до застосування антацидних засобів:*

- E. Диспепсія
- F. Ахілія
- G. Печія
- H. Атонія кишечника

*16. Визначте інгібітор протонної помпи:*

- E. Омепразол
- F. Гастроцепін
- G. Фамотидин
- H. Платифілін

*17. При симптоматичній діарей застосовують:*

- E. Лоперамід
- F. Левоміцетин
- G. Ніфуроксазид
- H. Смекта

18. Який з проносних засобів ефективний при печінковій енцефалопатії?

- Е. Лактулоза
- Ф. Рицинова олія
- Г. Вазелінова олія
- Н. Магнію сульфат

19. З препаратами йоду несумісний:

- Д. Гуталакс
- Е. Ламінарид
- Ф. Ізафенін

20. Який з вітрогонних препаратів показаний дітям наймолодшого віку?

- Д. Плантекс
- Е. Форлакс
- Ф. Кора крушини

21. Для захворювань стравоходу характерні симптоми:

- Е. Нудота, блювота, головокружіння
- Ф. Біль та важкість в епігастрії
- Г. Метеоризм, бурчання
- Н. Дисфагія, печія

22. До групи прокінетиків не належать:

- Д. Метоклопрамід (церукал)

- Е. Домперидон (мотиліум)
- Ф. Лоперамід (імодіум)

23. Криваве блювання та рідкий чорний стілець у хворого можуть бути зумовлені:

- Е. Виразкою дванадцятипалої кишки
- Ф. Тривалим прийомом нестероїдних протизапальних середників
- Г. Варикозним поширенням вен стравоходу
- Н. Все перераховане вірно.

24. Біль в епігастрії не виникає:

- Е. При захворюваннях шлунка
- Ф. При інфаркті міокарда
- Г. При захворюваннях печінки
- Н. При патології кишечника

25. Головні клітини шлунка виробляють:

- Е. Соляну кислоту
- Ф. Гістамін
- Г. Пепсиноген
- Н. Муцин

26. Основним гормоном, що регулює моторно-евакуаторну функцію жовчного міхура, є:

- Е. Інсулін
- Ф. Адреналін

G. Холецистокінін  
H. Глюкагон

27. Жовчні кислоти беруть участь у перетравлюванні:

E. Білків  
F. Жирів  
G. Полісахаридів  
H. Харчових волокон

28. Які з перерахованих захворювань можуть ускладнюватися кровотечею?

D. Хронічний панкреатит  
E. Синдром подразненого кишечника  
F. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки

29. Для демпінг-синдрому не характерно:

E. Тахікардія  
F. Артралгія

G. Головокружіння  
H. Відчуття жару

30. До якої групи препаратів належить рабепразол?

D. M-холіноблокатори  
E. Блокатори протонної помпи  
F. Цитостатики

### Еталони відповідей

1B, 2D, 3B, 4B, 5D, 6A, 7D, 8A, 9B, 10E, 11A, 12D, 13D, 14B, 15C, 16A, 17C, 18A, 19B, 20A, 21D, 22C, 23D, 24D, 25C, 26C, 27B, 28C, 29B, 30C.

### 7.1. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях гепатобіліарної системи

При основних захворюваннях гепатобіліарної системи спостерігаються свербіж шкіри, лихоманка, асцит.

**Свербіж шкіри** – це неприємне відчуття, що викликає бажання, часом нездоланне, розчухати шкіру. Свербіж виникає в поверхневому шарі шкіри у вигляді відчуття печіння чи поколювання. Свербіж – це характерний і нерідко ранній симптом у хворих з холестатичними захворюваннями печінки - первинним біліарним цирозом, первинним склерозуючим холангітом, хронічним гепатитом з холестазом і у хворих з позапечінковою біліарною обструкцією різної етіології (обструктивна жовчнокам'яна хвороба, рак головки підшлункової залози тощо). Індукований ліками і вагітністю холестаза також може супроводжуватися інтенсивним свербінням. При холестазі свербіж нерідко починається на подошвах і кистях, а потім стає генералізованим. Пік розчісування у хворих з холестазом спостерігається в нічний час.

У патогенезі свербіжу основну роль відіграють жовчні кислоти і, можливо, інші неідентифіковані речовини, що накопичуються в організмі при порушенні біліарної секреції, що подразнюють закінчення чутливих нервів шкіри.

**Лихоманка** - це патологічний процес, загальною ознакою якого є підвищення температури тіла. Підвищеною температурою тіла слід вважати вищу  $37^{\circ}\text{C}$ . Лихоманка може бути постійною або з чергуванням нормальної температури і високої, з ознобом і потовиділенням.

При захворюваннях печінки та жовчних шляхів підвищення температури спостерігається у переджовтяничній стадії гострого вірусного гепатиту, загостренні хронічного холангіту та холециститу, при токсичних ураженнях печінки, хронічному активному гепатиті, абсцесі печінки, активній стадії цирозу і раку печінки.

Останнім часом у зв'язку з широким застосуванням антибіотиків, нестероїдних засобів температурні криві значною мірою змінили свою типовість. Тому важливо не тільки встановити тип лихоманки, але і враховувати анамнез і об'єктивні дані, отримані біля ліжка хворого.

**Асцит** – це скупчення рідини в черевній порожнині. Найчастіше асцит є ускладненням захворювань печінки - цирозу з портальною гіпертензією. Він виникає раптово або розвивається поступово протягом декількох місяців, супроводжуючись метеоризмом, збільшенням живота, як на малюнку 14.



**Мал.14 Збільшення об'єму живота через асцит. Видно розширені вени живота, вип'ячений пупок.**

При великій кількості асцитичної рідини можуть з'являтися пупкова і пахова грижі, варикозне розширення вен гомілки, гемороїдальних вен, зміщення діафрагми вгору, зміщення серця та підвищення тиску у венозній системі, що сприяє розвитку ерозій і кровотеч з вен стравоходу. На розтягнутій черевній стінці зазвичай виявляються венозні колатералі. Внаслідок стискування нижньої порожнистої вени асцитичною рідиною, а також у зв'язку з гіпоальбумінемією може розвинути набряк нижніх відділів тіла.

Збільшення розмірів печінки й селезінки, порушення загального стану, що формують ознаки патології – симптоми, складають ряд патологічних *синдромів*.

**Больовий синдром** не є обов'язковим при захворюваннях печінки, тим більше, що печінка не має больової чутливості. Але надмірне розтягнення сполучнотканинної капсули, в якій розміщена збільшена печінка, або запалення очеревини, яка покриває печінку (перигепатит), можуть спричиняти інтенсивні болі.

Біль при патології печінки локалізований в правому підребер'ї, іноді стріляючого характеру, віддає в праве плече, лопатку чи праву половину міжлопаткової ділянки. Біль посилюється при диханні, натисканні на ділянку правого підребер'я чи постукуванні по правій реберній дузі.

Болі при застійній печінці внаслідок серцевої недостатності описані у розділі 1.

Болі внаслідок спастичного скорочення м'яза жовчного міхура спостерігаються при закупорці жовчних проток каменями при жовчнокам'яній хворобі, виникають раптово, мають різкий характер, можливі вночі після переїдання (жирна і гостра їжа), тряскої їзди, у жінок під час II половини вагітності. Болі супроводжуються блюванням. Приступ триває від кількох годин до кількох днів. При дослідженні живота знаходять міхурову больову точку в куті між правою реберною дугою і зовнішнім краєм правого прямого м'яза живота.

Досить часто патологія гепатобіліарної системи супроводжується жовтяницею.

**Синдром жовтяниці** включає жовтяничне забарвлення шкіри і слизових оболонок, а також ряд інших симптомів, які пов'язані з накопиченням у крові та інших тканинах надлишку білірубіну.

Загальною причиною розвитку синдрому жовтяниці є порушення динамічної рівноваги між утворенням і виведенням білірубіну.

Найчастіше жовтяниця виникає при захворюваннях гепатобіліарної системи (печінки, жовчних протоків, жовчного міхура), а також при хворобах, що супроводжуються масивним гемолізом еритроцитів.

Жовтяничне забарвлення шкіри і слизових оболонок визначається при візуальному огляді, причому з метою уникнення помилок його слід проводити при природному денному освітленні або при включеній лампі денного світла. Найлегше виявити іктеричність склер, слизових оболонок м'якого піднебіння або губ.

Жовтяничне забарвлення буває різної інтенсивності - від легкої субіктеричності до вираженої жовтяниці. Розрізняють при цьому і різні відтінки жовтого кольору: шафрановий, лимонний, жовто-зелений тощо, які характерні для різнорідних за походженням жовтяниць.

Виділяють три різновиди жовтяниці, зумовлені механізмом їх розвитку: гемолітичну, або надпечінкова; паренхіматозну, або печінкова і механічну або підпечінкова. У гастроентерологічній практиці зазвичай зустрічаються два останні різновиди.

Окрім жовтяничного забарвлення склер, шкіри і слизових оболонок, в симптомокомплекс входять гіпербілірубінемія, її характер (кон'югована або некон'югована), продукти метаболізму білірубіну в сечі та калі, гепатомегалія або гепатоспленомегалія, підвищення активності ряду ферментів (головним чином, амінотрансфераз і лужної фосфатази), а також свербіж шкіри і гіперхолестеринемія, що характерні для внутрішньопечінкового холестазу.



**Синдром холестази** – це недостатнє у порівнянні з нормою надходження жовчі в дванадцятипалу кишку внаслідок порушення її утворення, екскреції і/або виведення. Патологічний процес може локалізуватися на будь-якій ділянці, від синусоїдальної мембрани гепатоцита до дуоденального сосочка.

При холестазі спостерігаються зменшення каналцевого току жовчі, печінкової екскреції води та/або органічних аніонів (білірубіну, жовчних кислот), накопичення жовчі в гепатоцитах і жовчовивідних шляхах, затримка компонентів жовчі в крові (жовчних кислот, ліпідів, білірубіну). Тривалий холестаз (протягом місяців-років) призводить до розвитку біліарного цирозу.

Основними причинами внутрішньопечінкового холестази є алкогольні, вірусні та інші ушкодження печінкових клітин. У патогенезі найбільше значення мають пошкодження секреторного апарату печінкових клітин і жовчних каналців, при якому відбувається порушення секреції жовчі, реабсорбції й секреції рідини і електролітів у жовчних каналцях.

Позапечінковий холестаз розвивається у зв'язку з наявністю механічної перешкоди відтоку жовчі, що спостерігається при жовчнокам'яній хворобі, раку головки підшлункової залози та жовчних шляхів, виразковій хворобі з локалізацією виразки постбульбарно, поліпозі дванадцятипалої кишки, раку великого сосочка дванадцятипалої кишки, вродженій ваді розвитку жовчних протоків.

Клінічно синдром холестази проявляється жовтяницею, шкірним свербінням, знебарвленням калу різного ступеня вираженості, потемнінням сечі.

**Синдром портальної гіпертензії** – це стан, для якого характерне стійке підвищення тиску у басейні ворітної вени на 25-30 мм рт. ст. (норма – 7-10 мм рт. ст.), зумовлене анатомічною або функціональною

обструкцією кровотоку у системах ворітної вени, печінкових вен, нижньої порожнистої вени.

Портальна гіпертензія супроводжує низку захворювань різної етіології, об'єднаних єдиним патофізіологічним фактором – порушенням портосистемного дренажу крові. На ранньому етапі розвитку патологічного процесу її клінічні прояви незначно виражені. При прогресуванні основного захворювання виникають тяжкі ускладнення портальної гіпертензії (кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу, печінкова енцефалопатія), які часто стають причиною смерті.

Синдромокомплекс визначається наступними показниками, клінічними симптомами та синдромами:

- рівень тиску у ворітній вені, що визначається під час операції, перевищує 30см вод. ст.;
- рівень внутрішньоселезінкового тиску вище 17мм рт. ст.;
- збільшення діаметру ворітної ( $\geq 13$ мм) та селезінкової вен ( $\geq 9$ мм) за даними ультрасонографії;
- метеоризм, відчуття переповнення кишечника, біль у животі без чіткої локалізації, зниження апетиту, чергування закрепів з проносами, збільшення живота, ознаки дефіциту харчування;
- варикозне розширення портокавальних анастомозів (вен нижньої третини стравоходу, гемороїдальних вен, підшкірних вен передньої черевної стінки і вен пупка; кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу);
- спленомегалія;
- гіперспленізм (панцитопенія);
- портальна (циротична) гастропатія;
- асцит (набряково-асцитичний синдром);
- портосистемне шунтування з розвитком печінкової енцефалопатії (залежно від стадії – головний біль, запаморочення), порушення сну (безсоння вночі, сонливість удень), зниження пам'яті, психомоторне збудження, у подальшому ступор, дезорієнтація у просторі, часі, галюцинації, марення, зниження реакції на подразники, розвиток печінкової коми;

– артеріовенозне шунтування (телеангіектазії, почервоніння долонь).

Ці симптоми можуть зустрічатися як у поєднанні, так і окремо, ступінь їх тяжкості може коливатися в широких межах і, як правило, пов'язаний з основним процесом.

**Синдром печінкової недостатності** - це симптомокомплекс, що характеризується порушенням однієї або багатьох функцій печінки внаслідок гострого або хронічного пошкодження її паренхіми.

Розрізняють гостру і хронічну печінкову недостатність і її 3 стадії:

- I початкову стадію (компенсована);
- II стадію - виражену (декомпенсована);
- III стадію - термінальну (дистрофічна). Термінальна стадія печінкової недостатності закінчується печінковою комою.

Гостра печінкова недостатність може виникнути при важких формах вірусного гепатиту, отруєннях промисловими (сполуками миш'яку, фосфору тощо), рослинними (неїстівні гриби) та іншими гепатотропними отрутами, деякими ліками (екстракт чоловічої папороті, тетрацикліни тощо).

Хронічна печінкова недостатність виникає при прогресуванні багатьох хронічних захворювань печінки (цироз, злоякісні пухлини та ін.).

Печінкова недостатність пояснюється дистрофією і поширеним некробіозом гепатоцитів і (при хронічних формах) масивним розвитком портокавальних анастомозів, через які значна частина крові з ворітної вени надходить у порожнисті, а згодом - у артеріальне русло, минаючи печінку (що ще більше знижує її участь у детоксикації шкідливих речовин, які всмоктуються у кишечнику).

Симптоми, перебіг залежать від характеру ураження печінки, гостроти перебігу процесу.

У I-й стадії клінічні симптоми відсутні, проте знижується толерантність організму до алкоголю та інших токсичних впливів. Для

II-ї стадії характерні клінічні симптоми: невмотивована слабкість, зниження працездатності, диспепсичні розлади, поява та прогресування жовтяниці, геморагічного діатезу, асцити, іноді гіпопротеїнемічних набряків. У III-ій стадії спостерігаються глибокі порушення обміну речовин в організмі, дистрофічні явища не тільки в печінці, але і в інших органах (ЦНС, нирках та ін.); при хронічних захворюваннях печінки виражена кахексія. З'являються ознаки наближення печінкової коми.

У прекоматозний період зазвичай відзначається прогресуюча втрата апетиту, нудота, зменшення розмірів печінки, наростання жовтяниці, гіпербілірубінемія, збільшення вмісту жовчних кислот у крові. Розвивається азотемія. У період коми можливе збудження, яке потім змінюється ступором і прогресуючим порушенням свідомості аж до повної втрати його, судоми. Порушується дихання, стає переривчастим, періодичним, пульс - аритмічний. З рота, а також від шкіри виходить характерний солодкуватий печінковий запах, посилюються геморагічні явища (шкірні крововиливи, кровотечі з носа, ясен, варикозно-розширених вен стравоходу та ін.).

Гостра печінкова недостатність розвивається швидко, протягом декількох годин або днів, і при своєчасній терапії може бути оборотною. Хронічна печінкова недостатність розвивається поступово протягом декількох тижнів або місяців, але приєднання провокуючих факторів (прийом алкоголю, стравохідно-шлункова кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу, інτερкурентні інфекції тощо) можуть швидко спровокувати розвиток печінкової коми. Прогноз, особливо при хронічній печінкової недостатності, несприятливий.

**Синдром кишкової диспепсії** - це порушення, що виникає внаслідок недостатності жовчовиділення при гострих та хронічних запальних захворюваннях печінки та її протоків. При синдромі кишкової диспепсії спостерігається неповне розщеплення харчових компонентів, активне розмноження бактерій в кишечнику з

розселенням їх у різні відділи тонкої кишки, поява дисбактеріозу, участь мікроорганізмів у ферментативному розщепленні харчових речовин з виникненням ряду токсичних продуктів, які викликають подразнення слизової оболонки кишечника, активізацію перистальтики й ознаки інтоксикації організму.

Синдром характеризується бурчанням і переливанням в кишечнику, здуттям живота, метеоризмом і діареєю, рідше закрепом. Часто мають місце відчуття дискомфорту в животі та біль навколупупкової ділянці, раннє насичення і непереносимість жирної їжі.

**Гепатолієнальний синдром** - це збільшення печінки та селезінки, причому розміри органів значно варіюють від невеликого збільшення до вираженої гепато- і спленомегалії.

Гепатолієнальний синдром зазвичай спостерігається при гострих і хронічних дифузних ураженнях печінки; вроджених і набутих дефектах судин портальної системи; деяких хворобах порушення обміну речовин; системних захворюваннях крові, хронічних інфекціях і паразитарних захворюваннях, хворобах серцево-судинної системи. Хворобам печінки належить основна роль в розвитку гепатолієнального синдрому, більш ніж у 90% випадків він зумовлений патологією печінки.

Гепатомегалія при захворюваннях печінки звичайно поєднується зі збільшенням селезінки. Ретикулогістіоцитарний апарат, що поєднує ці органи, ніби стирає диференціацію між ними, і мова йде про єдину цільну систему. Поєднання ураження печінки та селезінки пояснюється також тісним зв'язком обох органів із системою ворітної вени, спільністю їх інервації та шляхів лімфовідтоку.

Морфологічні зміни при гепатолієнальному синдромі характеризуються переважно гіперплазією ретикуло-гістіоцитарної тканини печінки та селезінки, фібропластичною реакцією, у ряді випадків інфільтративно-проліферативними і дистрофічними процесами. Зміни печінки та селезінки варіюють залежно від локалізації процесу і стадії захворювання.

При захворюваннях печінки консистенція обох органів щільна, особливо при цирозах та раку печінки; величина органів коливається в залежності від стадії захворювання і не завжди відображає тяжкість процесу. При вираженому некомпенсованому цирозі печінка зменшується. Збільшення селезінки з'являється пізніше, ніж печінки. При портальній гіпертензії селезінка може бути великою, а при деяких формах цирозу селезінка більша, ніж печінка. Гіперспленізм зазвичай виражений, що звичайно проявляється підвищеною руйнацією еритроцитів. При застої в печінці селезінка збільшується незначно, і гіперспленізм відсутній.

**Геморагічний синдром** – це форма набуті патології, що характеризується схильністю до кровоточивості, зумовлена порушенням синтезу в гепатоцитах факторів згортання крові. Розвивається при гепатитах, цирозах, злоякісних пухлинах печінки, обтураційній жовтяниці. Спочатку геморагічний синдром проявляється петехіальною кровоточивістю (зокрема, геморагіями в місцях ін'єкцій, носовими кровотечами, гематурією), потім більшими синцями та гематомами на спині, геморагіями в очеревину й стінку кишок, які нерідко імітують гострий живіт, меленою, гемороїдальними, матковими кровотечами, інколи крововиливами в мозок.

**Лабораторні синдроми.** За допомогою біохімічних досліджень сироватки крові виявляють порушення функцій печінки, що проявляється рядом лабораторних синдромів.

*Синдром цитолізу* – це синдром порушення цілісності гепатоцитів. Характеризується підвищенням у плазмі крові активності індикаторних ферментів – трансаміназ - аспарагінової (АсАТ), аланілової (АлАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та її ізоферментів - ЛДГ<sub>4</sub> і ЛДГ<sub>3</sub>; специфічних печінкових ферментів: фруктозо-1-фосфатальдолази, сорбітдегідрогенази, а також концентрації феритину, сироваткового

заліза, вітаміну В<sub>12</sub> і білірубіну основним чином за рахунок підвищення його прямої фракції.

В оцінці ступеня вираженості патологічного процесу основне значення має активність АлАТ і АсАТ. Підвищення їх рівня в сироватці крові менше ніж у 5 разів порівняно з верхньою межею норми розглядається як помірна, від 5 до 10 разів - як середня ступінь і понад 10 раз - як висока ступінь вираженості.

Морфологічною основою цього синдрому є гідропічна і ацидофільна дистрофія і некроз гепатоцитів з ушкодженням і підвищенням проникності клітинних мембран.

*Синдром холестазу* – є ознакою порушення екскреторної функції печінки. Супроводжується підвищенням рівня в сироватці крові лужної фосфатази (ЛФ), холестерину, альфа-ліпопротеїнів, кон'югованої фракції білірубіну, жовчних кислот, фосфоліпідів. При цьому знижується екскреція фармакологічних препаратів.

Морфологічною основою внутрішньоклітинного холестазу є ультраструктурні зміни гепатоцита - гіперплазія гладкої цитоплазматичної сітки, зміни біліарного полюса гепатоцита, накопичення компонентів жовчі в гепатоциті, які нерідко поєднуються з цитолізом гепатоцитів. При внутрішньопечінковому холестазі виявляють накопичення жовчі в жовчних ходах, а при позапечінковому - розширення міждолькових жовчних протоків.

*Синдром печінково-клітинної недостатності* проявляється зменшенням вмісту в сироватці крові загального білка і особливо альбуміну, трансферину, холестерину, II, V, VII факторів згортання крові, холінестерази, альфа-ліпопротеїнів з одночасним підвищенням білірубіну за рахунок некон'югованої фракції. Морфологічним субстратом синдрому є виражені дистрофічні зміни гепатоцитів та/або значне зменшення функціонуючої паренхіми печінки внаслідок її некротичних змін.

## 7.2. Захворювання гепатобіліарної системи, які вимагають обов'язкового втручання лікаря

**Хронічний гепатит** – це дифузне запально-дистрофічне хронічне ураження печінки різної етіології, що триває не менше 6 місяців і характеризується (морфологічно) дистрофією печінкових клітин, гістіо-лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією та помірним фіброзом портальних трактів, гіперплазією купферовських клітин при збереженні долькової структури печінки.

Хронічний гепатит може бути самостійним захворюванням або частиною іншого захворювання, наприклад, системного червоного вовчаку (в цьому випадку його розглядають як синдром).

### **Класифікація** хронічних гепатитів (Лос-Анжелес, 1994)

- Аутоімунний
- Хронічний гепатит В, С, D
- Невизначений хронічний вірусний гепатит
- Лікарський
- Криптогенний

До **клінічних проявів** хронічного гепатиту відносять:

– астеновегетативний синдром, для якого характерні слабкість, швидка втомлюваність, втрата працездатності, біль голови, порушення сну, підвищення пітливості, емоційна нестійкість;

– диспепсичний синдром — погіршення апетиту, відчуття гіркоти в роті, нудота, відчуття тяжкості, біль у надчеревній ділянці та правому підребер'ї;

– синдром жовтяниці, який спостерігається часто, хоча не в усіх хворих, і супроводиться постійним свербінням шкіри і *лабораторними ознаками* холестазу — холестатичною тріадою: 1) гіперхолестеринемією; 2) прямою гіпербілірубінемією; 3) підвищенням активності лужної фосфатази крові.

У більшості хворих позитивними є маркери імунологічного механізму захворювання - гіперпротеїнемія, гіпергамаглобулінемія, гіпоальбумінемія, високий титр циркулюючих імунних комплексів (у титрі не менше 1:40).



*Вірусну етіологію* верифікують шляхом знаходження високого титру антитіл до вірусів А, В, С, D та ланцюгової полімеразної реакції на виявлення ДНК чи РНК вірусу.

Для *аутоімунного гепатиту* характерна наявність антитіл до непосмугованих м'язів і антинуклеарних антитіл (тип 1), мікросом печінки і нирок (тип 2), печінки і підшлункової залози (тип 3) тощо.

Характерні такі сироватково-біохімічні синдроми: цитолізу, активності мезенхімально-запальної реакції, печінково-клітинної недостатності, холестазу.

Синдром цитолізу встановлюють за наявності в сироватці крові високого рівня прямого білірубіну, вираженої активності АлАТ.

Синдром активності мезенхімально-запальної реакції встановлюють за наявності вираженої гіпергамаглобулінемії, збільшеної ШОЕ, гіперпротеїнемії, гіперфібриногенемії, лімфоцитозу, позитивної реакції на ревматоїдний фактор у титрах 1:80 і більше.

Синдром печінково-клітинної недостатності встановлюють за наявності диспротеїнемії (гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія), позитивних тимолової та формолової проб, гіпербілірубінемії, зниження протромбінового індексу, рівня церулоплазміну.

Синдром холестазу встановлюють, якщо у хворого є гіпербілірубінемія (прямий білірубін), гіперхолестеринемія, підвищена активність лужної фосфатази.

Клінічними критеріями активності запального процесу при хронічному гепатиті є погіршення загального самопочуття хворого, поява чи наростання болю у правому підребер'ї, підвищення температури, поява диспепсії, зміни функціональних проб печінки (наростання активності трансаміназ, альдолази, лужної фосфатази, зміни білкового спектру крові). Важливіше діагностичне значення має морфологічне дослідження, яке проводиться за допомогою пункційної біопсії. При алкогольному гепатиті в пунктаті печінки знаходять тільки Меллорі.

При УЗД можна виявити збільшення печінки, селезінки, рівномірно підвищену або дифузно нерівномірну ехогенність, зниження ехощільності печінки. Однак відсутність змін при цьому дослідженні не виключає хронічного гепатиту.

**Цироз печінки** — це хронічне дифузне ураження, яке характеризується порушенням нормальної часточкової архітектоніки внаслідок фіброзу й утворення структурно-аномальних вузлів регенерації, що зумовлює розвиток функціональної недостатності печінки та портальної гіпертензії.

У розвитку цирозу печінки найважливішу роль відіграють вірусні гепатити В, С, D; алкоголь; екзогенні гепатотоксини: виробничі отрути, медикаменти, мікотоксини тощо; аутоімунний гепатит; венозний застій, зумовлений тривалою тяжкою правошлуночковою серцевою недостатністю (недостатність тристулкового клапана); генетично зумовлені порушення обміну заліза, міді, вуглеводів.

В основі патогенезу цирозу печінки лежить перебудова паренхіми та строми — дистрофія і некроз печінкових клітин, регенерація частини паренхіми, яка збереглася, і розростання сполучної тканини. Основними ознаками цирозу печінки вважають дифузне розростання сполучної тканини, дистрофічні зміни печінкових клітин, вузлову регенерацію печінкових клітин, порушення нормальної часточкової і судинної архітектоніки.

### **Цирози печінки класифікують**

I. За етіологією: вірусний — унаслідок вірусних гепатитів В, С, D; медикаментозний; алкогольний; внаслідок метаболічних порушень — порушень обміну заліза (гемохроматоз, хвороба Вільсона-Коновалова) тощо; біліарний; застійний (при серцевій недостатності); криптогенний (ідіопатичний).

II. За морфологічною характеристикою: дрібновузловий (вузли діаметром 1—3 мм); великовузловий (5 мм і більше); змішаний.

III. За активністю та швидкістю прогресування: активний (з помірною або високою активністю); неактивний.

IV. За клінічними ознаками: стадії (початкова, виражених клінічних проявів, термінальна); ступінь печінковоклітинної (функціональної) недостатності (компенсований, субкомпенсований, декомпенсований); форма портальної гіпертензії (прихована, помірна, розгорнута); розвиток поєднаних клінічних синдромів (гепатолієнального, гепатопанкреатичного, гепаторенального).

V. Ускладнення: печінкова енцефалопатія та кома; набряково-асцитичний синдром; геморагічний синдром (кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, гемороїдальних вен); тромбоз ворітної вени; бактеріальний перитоніт; цироз-рак.

**Клініка** всіх форм цирозу печінки має ряд спільних ознак. У більшості випадків захворювання розпочинається поступово. Хворі скаржаться на слабкість, підвищену стомлюваність, зниження або втрату працездатності, часті диспепсичні прояви: зниження або відсутність апетиту, нудоту, рідше - блювання, відчуття розпирання, важкості або переповнення, особливо після їди, у надчеревній ділянці і правому підребер'ї. Можуть спостерігатися нерізкий біль, здуття живота, погана переносимість жирної їжі й алкоголю, пронос. Порушення сну, подразливість особливо властиві алкогольному цирозу. Хворих турбують свербіж шкіри, біль у суглобах, підвищення температури тіла. Спостерігаються носові кровотечі, рідше — гемороїдальні, зниження гостроти зору у вечірній час ("куряча сліпота").

Інші характерні симптоми цирозу печінки — поява гормональних розладів: імпотенція, гінекомастія в чоловіків, порушення менструального циклу в жінок, втрата маси тіла аж до кахексії в термінальних стадіях.

Шкіра хворих сірувато-брудного кольору, може спостерігатися субіктеричність або виражена жовтяниця, особливо при вірусному або біліарному цирозах печінки. На шкірі можуть бути сліди від розчухів, у

тяжких випадках — геморагії. Іноді на шкірі є телеангіектазії (павукоподібні розширення артеріальних судин — судинні зірочки). Нерідко спостерігають гіперемію долонь, іноді з жовтяничним відтінком (печінкові долоні), в інших випадках — зміни нігтів у вигляді годинникових скелець, нерізко виражене стовщення дистальних фаланг пальців (барабанні палички).

Одним з найхарактерніших об'єктивних симптомів є гепатомегалія. У більшості випадків печінка має щільну консистенцію, загострений край, не болюча. У частини хворих вдається пропальпувати вузлувату поверхню (особливо при макронодулярному цирозі печінки). У термінальній стадії захворювання можна відзначити зменшення розмірів печінки. Селезінка збільшена більш ніж у половини хворих. На пізніх стадіях цироз печінки може проявитися асцитом і периферичними набряками. Перед появою асциту виникає здуття живота.

*Компенсована стадія* цирозу печінки клінічно характеризується появою астеновегетативних і диспепсичних розладів, скарг на біль у правому підребер'ї. Печінка збільшена, має нерівну поверхню, болюча при пальпації. Можливе підвищення активності амінотрансфераз, зміна показників білкових проб і фракцій сироваткового білка крові. При скануванні печінки виявляють гепатомегалію і помірно підвищене накопичення ізотопів у селезінці.

*Стадія субкомпенсації* супроводжується швидким клінічно вираженим прогресуванням захворювання. На перший план виступають прояви функціональних порушень печінки: жовтяниця, помірно виражені геморагічні прояви, гінекомастія, непостійний асцит. У більшості хворих збільшується не тільки печінка, а й селезінка, яка досягає значних розмірів. При біохімічному дослідженні крові визначається значне зменшення рівня альбумінів і різке збільшення вмісту глобулінових фракцій, високих цифр досягає тимолова проба, знижені рівні протромбіну, холестерину. У деяких хворих виявляють анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію.

*Декомпенсована стадія* цирозу характеризується наявністю вираженої паренхіматозної і судинної декомпенсації. Паренхіматозна декомпенсація клінічно проявляється у вигляді геморагічного синдрому з пурпурою, розвитком жовтяниці, портосистемної енцефалопатії і печінкової коми. При лабораторному дослідженні у сироватці крові виявляють знижений рівень альбуміну, факторів згортальної системи крові, які синтезуються в печінці, холестерину й холінестерази.

Проявом судинної декомпенсації є тяжкі ускладнення портальної гіпертензії: різко виражена спленомегалія з розгорнутою картиною гіперспленізму (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія), з підвищеною кровоточивістю, кровотечами з варикозно розширених вен стравоходу і шлунка, стабільний асцит і периферичні набряки в поєднанні з розширенням підшкірних вен передньої черевної стінки.

**Жовчнокам'яна хвороба** – це рецидивуюче захворювання жовчного міхура, в основі якого лежать порушення метаболізму жовчних кислот, що супроводжуються утворенням в ньому каменів.

Етіологічне значення мають надмірне вживання багатої на холестерин їжі, застій жовчі внаслідок неправильного режиму харчування, малорухомого способу життя, вагітності, закріпів, спадкова схильність, обмінні захворювання (ожиріння, діабет, подагра), інфекція жовчних шляхів.

В основі утворення каменів в жовчному міхурі лежить декілька чинників:

– при запаленні слизової оболонки в жовчі з'являються мікроорганізми та/чи виділяється слиз, частинки якого стають центрами кристалізації;

– унаслідок порушення утворення жовчних кислот у печінці зменшується їх концентрація в жовчі, як і здатність жовчі «утримувати» холестерин в розчиненому стані, знижується стабільність холестерину і тим самим підвищується літогенність жовчі;

– внаслідок порушення обміну холестерину в печінці підвищується його концентрація в жовчі, що в поєднанні із порушенням обміном жовчних кислот також приводить до підвищення літогенності жовчі;

– порушення жовчовиділення при дискінезії жовчних шляхів сприяє згущенню жовчі та підвищенню концентрації холестерину;

– холестерин починає випадати в осад на центрах кристалізації, що приводить до появи піску, а потім і каменів в жовчному міхурі. У протоках камені утворюється значно рідше, проте це може спостерігатися після видалення жовчного міхура.

Жовчнокам'яна хвороба проходить у своєму розвитку 3 стадії:

I стадія - фізико-хімічна;

II стадія - латентна (камененосійство);

III стадія - клінічна (калькульозний холецистит), який проявляється різними формами – диспепсичною, больовою, стенокардичною, печінкової кольки.

Клінічний перебіг захворювання хвилеподібний: на фоні проявів хронічного холециститу або навіть повного благополуччя раптово виникають напади жовчної кольки.

Найтиповішими симптомами жовчної кольки є біль, блювання, лихоманка, збільшення жовчного міхура, жовтяниця. Виникнення жовчної кольки провокується огріхами в дієті, фізичним чи нервовим перенапруженням та ін. Великою мірою клінічні прояви залежать від місця розташування жовчних каменів, їх розмірів, кількості, наявності супутньої інфекції, функціонального стану жовчовивідної системи. Важливе діагностичне значення мають ультразвукове дослідження, пероральна і внутрішньовенна холецистографія, а також компютерна томографія. Поза нападом клінічні симптоми жовчнокам'яної хвороби дуже схожі на клініку хронічного безкам'яного холециститу (див. нижче).

**Хронічний холецистит** — це хронічне запалення жовчного міхура, переважно бактеріального походження.

Етіологічним фактором хронічного холециститу найчастіше є: інфекція (кишкова паличка, стрептокок, стафілокок, ентерокок); дріжджові гриби;

протей; віруси. Проникнення мікроорганізмів у жовчні шляхи відбувається трьома шляхами: ентерогенним; гематогенним; лімфогенним.

Розвитку захворювання сприяють застій жовчі й пошкодження стінки жовчного міхура. Застій жовчі виникає внаслідок порушення режиму харчування, гіподинамії, дії психоемоційних факторів, порушення кровопостачання та іннервації жовчного міхура, порушення обміну (цукровий діабет, атеросклероз, ожиріння), органічних змін шляхів відтоку жовчі. Пошкодження стінок жовчного міхура відбувається через травматизацію конкрементами, подразнення слизової панкреатичними ферментами і зміненою жовчю. У патогенезі холециститу суттєву роль відіграють сенсibiliзація організму до аутомікрофлори і порушення антимікробних властивостей жовчі.

### **Класифікація хронічного бактеріального (безкам'яного) холециститу**

*1. За ступенем тяжкості:* легка форма, середньої тяжкості, тяжка форма.

*2. За характером перебігу:* рецидивуючий, постійний без ускладнень (монотонний), постійний з періодичними ускладненнями (переміжний).

*3. За фазою захворювання:* загострення, затухаючого загострення, нестійкої ремісії, стійкої ремісії.

*4. За наявністю ускладнень:* неускладнений, ускладнений перихолециститом, ускладнений холангітом і (чи) ангіохолітом, ускладнений гепатитом (панкреатитом, гастритом, дуоденостазом та ін.).

*5. За наявністю супутніх синдромів:* неврастенічного, солярного, алергічного, гіпоталамічного, кардіального, ожиріння.

Для хронічного холециститу найчастіше характерні такі клінічні синдроми: больовий, диспепсичний, астеноневротичний. Біль тупий, локалізований у правому підребер'ї, рідше - в епігастрії, іррадіює в праву лопатку, ключицю, плече, пов'язаний із вживанням гострої, смаженої їжі. Диспепсичні явища бувають у вигляді нудоти, печії, неприємного присмаку в роті, блювання, відчуття гіркоти, метеоризму, розладів випорожнень. Іноді характерні субфебрилітет та свербіж шкіри. При пальпації живота відзначається болючість у ділянці жовчного міхура,

особливо на вдиху. Болючість також виникає при постукуванні по правому підребер'ї по реберній дузі. У периферичній крові під час загострення хронічного холециститу виявляється нейтрофільний лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, зсув лейкоцитарної формули вліво, позитивний С-реактивний протеїн, збільшення рівня серомукоїду, гамаглобулінів.

Додаткову інформацію надають ультразвукове дослідження, біохімічне дослідження крові (підвищення рівня фібриногену, холестерину, тригліцеридів), дуоденальне зондування (зміни порції В), бактеріологічне дослідження жовчі, холецистографія, комп'ютерна томографія.

### **Порушення функціонального стану гепатобіліарної системи, які пацієнт може лікувати безрецептурними ЛП в межах відповідального самолікування при консультативній допомозі провізора**

У межах відповідального самолікування при допомозі провізора пацієнт може лікувати дискінезії жовчного міхура та жовчовивідних протоків за гіперкінетичним або гіпокінетичним типом, які супроводжуються помірним болем в епігастрії або правому підребер'ї, в поєднанні з одним або більше з наступних проявів: нудота, блювання, іррадіація болі в спину чи праву лопатку, поява болю після прийому їжі, поява болю в нічний час.

### **Підходи до медикаментозного лікування захворювань печінки і жовчного міхура**

**Хронічний гепатит.** Тактика лікування хворих визначається типом гепатиту. *Хронічний персистуючий гепатит* медикаментозного лікування не вимагає. Хворим рекомендується щадний фізичний режим, дієта повинна бути повноцінною щодо вмісту білків, жирів, вуглеводів і збагачена вітамінами (стіл № 5). В період загострення рекомендується ліжковий режим. Важливе значення має санація



вогнищ інфекції, особливо біліарного тракту. В окремих випадках хворим призначають гепатопротектори (легалон, карсіл, есенціале).

Хворим на *хронічний активний гепатит* в період загострення призначають ліжковий режим, а також діету № 5. Медикаментозне лікування повинно бути перш за все етіологічним. Протівірусна терапія проводиться у фазу реплікації вірусу, для цього застосовуються інтерферони (велферон, інтрон-А, роферон, реаферон), індуктори інтерферону (циклоферон), хіміопрепарати (відарабін, рибавірин).

Патогенетична терапія включає у себе застосування глюкокортикоїдів (преднізолон), цитостатиків (імуран, азатіоприн), імуномодуляторів (тималін, нуклеїнат натрію, Д-пеніциламін). Важливе значення має метаболічна і коферментна терапія (вітаміни, кокарбоксілаза, ліпоєва кислота, фосфаден, рибоксин, есенціале). При наявності холестатичного синдрому застосовують холестирамін, білігнін, зіксорин, урсодезоксихолеву кислоту, антигістамінні препарати (супрастин, тавегіл).

**Лікування цирозу печінки** будується за таким же принципом, як і лікування хронічного гепатиту. Режим повинен бути щадним, забороняються фізичні і психічні перевантаження. Хворим з вираженою активністю і декомпенсацією процесу рекомендується ліжковий режим. При розвитку енцефалопатії обмежують білок, при асциті - кухонну сіль.

Етіологічне лікування цирозу печінки можливе лише на ранніх стадіях деяких його форм (алкогольний, "застійний", зрідка вірусний) - припинення вживання алкоголю, лікування серцевої патології, протівірусна терапія. При тривало існуючому цирозі печінки етіологічне лікування неефективне. Для покращення метаболізму гепатоцитів застосовують вітамінотерапію, рибоксин, ліпоєву кислоту, есенціале, кокарбоксілазу, вітамін Е, кобамід.

Для патогенетичного лікування застосовуються глюкокортикоїди та імунодепресанти. Вони призначаються тільки з урахуванням ступеня активності цирозу. Хворим з компенсованим або субкомпенсованим

неактивним або з мінімальною активністю цирозу печінки глюкокортикоїди та імунодепресанти не призначаються. Також протипоказані вони при декомпенсованому цирозі печінки, особливо в термінальній стадії. При активності процесу для лікування призначають преднізолон у дозі від 20 до 60 мг/добу в залежності від форми цирозу. Тривалість курсу лікування - від 3 місяців до кількох років на підтримуючій дозі (7,5-10 мг). Разом з преднізолоном застосовують азатиоприн (імуран) у добовій дозі 100-150 мг, яку знижують до підтримуючої дози (12,5 мг).

Для зменшення синтезу сполучної тканини у печінці призначається колхіцин. При асциті застосовують сечогінні (верошпірон, фуросемід, урегіт), а також білкові препарати - нативну плазму і 20 % розчин альбуміну. При неефективності - абдомінальний парацентез.

Для лікування проявів холестазу рекомендується холестирамін, білігнін, сорбенти, антигістамінні препарати.

Основним методом лікування **жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) і всіх форм гострого та хронічного калькульозного холециститу** є хірургічний (традиційне виконання операції або із застосуванням сучасних лапароскопічних технологій).

Консервативне лікування жовчнокам'яної хвороби проводиться за 2-ма напрямками:

- усунення печінкової коліки;
- медикаментозна терапія у періоді між нападами.

Для зняття нападів печінкової коліки застосовують спазмолітики, анальгетики. Хворого потрібно госпіталізувати в хірургічний стаціонар. Якщо коліка супроводжується підвищенням температури, призначаються антибактеріальні препарати (див. Хронічний некалькульозний холецистит).

У міжнападний період при хронічному калькульозному холециститі намагаються зменшити запалення, застій жовчі, стабілізувати холестерин у жовчі. При ЖКХ не застосовуються жовчогінні препарати групи холекінетиків, оскільки вони можуть сприяти переміщенню

каменя, розвитку рефлєкторного спазму у відповідь на подразнення стінки міхура та посиленню больового синдрому.

Консервативні методи лікування жовчнокам'яної хвороби і хронічного калькульозного холециститу мають обмежені можливості та пов'язані головним чином з розробкою фармакологічних і фізичних засобів руйнування каменів - холелітотерапії та екстракорпоральної літотрипсії.

З метою розчинення каменів використовують хено- й урсодезоксихолеву жовчні кислоти та препарати, створені на їх основі (хенохол, хенофальк, октаглін, урзофальк, урсолізін, урсан тощо), які затримують синтез холестерину в печінці, зменшують всмоктування його з тонкої кишки і сприяють руйнуванню ендогенних холестериновмісних ліпопротеїдів. Медикаментозне розчинення жовчних конкрементів можливе тільки за наявності холестеринових каменів невеликого розміру (до 2 мм у діаметрі), при функціонуванні жовчного міхура з незаблокованою міхуровою протокою. Для запобігання рецидиву захворювання лікування потрібно проводити все життя.

Для виконання літотрипсії (руйнування, фрагментації каменів) використовують апарати, які створюють ударну хвилю, спрямовану на камінь. Проведення літотрипсії можливе при неускладнених формах захворювання, прохідності міхурової протоки, наявності поодиноких (1-3) каменів (переважно холестеринових) із сумарним розміром до 3 см. Повний вихід фрагментованих каменів спостерігається протягом року в 80-85 % хворих, яких лікували цим методом. Інші консервативні методи лікування мають симптоматичний характер і застосовуються з метою усунення тих чи інших симптомів і запобігання загостренню захворювання.

**Хронічний некалькульозний холецистит.** При вираженому больовому синдромі, значній пальпаторній і перкуторній болючості, підвищенні температури тіла і гіпертонічній дискінезії жовчного міхура призначають периферичні М-холінолітики та міотропні спазмолітики. При вираженому больовому синдромі до спазмолітиків додають анальгетики: аналгін, баралгін, триган, промедол, фентаніл, дроперидол.

Антибактеріальна терапія в період загострення включає призначення хіміотерапевтичних препаратів з переважною активністю у відношенні грамнегативної флори (захищені пеніциліни, цефалоспорини 2 - 3

покоління, захищені цефалоспори + метронідазол, альтернативні - аміноглікозиди, фторхінолони + метронідазол). При незначному загостренні процесу призначають похідні нітрофурану.

Антибактеріальні засоби доцільно поєднувати з жовчогінними середниками, що мають бактерицидну і протизапальну дію.

У період ремісії хворим на хронічний некалькульозний холецистит показані холеретичні і холецистокінетичні середники, зокрема, препарати, що містять жовчні кислоти, а також синтетичні холеретики.

З метою холеретичного ефекту використовують рослинні препарати, що містять ефірні масла, смоли, флавоноїди, фітостерини, вітаміни.

Хворим хронічним некалькульозним холециститом в період ремісії також призначають гідрохолеретики, до яких відносяться мінеральні води, що містять аніони сульфату і катіони магнію і натрію (Моршинські мінеральні води джерела № 1 і № 6, Нафтуса тощо). Вони мають також холекінетичну дію.

У період ремісії хворим на хронічний некалькульозний холецистит показані терапевтичні тюбажі (сліпі зондування з ксилітом, сорбітом).

При порушенні функції вегетативної нервової системи, що проявляється синдромом вегето-судинної дистонії, холецистокоронарним синдромом в комплексну терапію, в залежності від синдрому, включають: транквілізатори, седативні засоби, психотерапію, голкорекоректоротерапію.

### **7.3. Клінічна фармакологія гепатопротекторів, жовчогінних засобів, холелітолітиків, вітамінів**

**Гепатопротектори** – це група препаратів, дія яких спрямована на відновлення гомеостазу в печінці, підвищення стійкості органа до впливу патогенних чинників, нормалізацію функціональної активності та стимулювання репаративно-регенеративних процесів у печінці.

За останні роки арсенал сучасних засобів цієї групи розширився як за рахунок появи синтетичних препаратів, так і нових природних засобів. Гепатопротектори поділяють за походженням на препарати рослинного походження — біофлавоноїди (на основі розторопші плямистої, артишоку), препарати есенціальних фосфоліпідів,

амінокислот, донатори тіолових груп, синтетичні засоби і препарати різних груп.

## **Препарати рослинного походження — біофлавоноїди**

### **Препарати на основі розторопші плямистої**

*А. Монокомпонентні:* гепарсил, дарсил, легалон, карсил, силімарин, плоди розторопші та ін.

**Фармакодинаміка.** Біофлавоноїди легко окиснюються і при контакті з вільними радикалами утворюють малоактивні сполуки, не здатні підтримувати ланцюгову реакцію перекисного окиснення ліпідів. Крім того, флавоноїди розторопші сприяють нагромадженню у гепатоцитах природного антиоксиданту глутатіону. Це забезпечує стабілізацію мембран гепатоцитів, обмеження пошкоджувальної дії несприятливих факторів і збереження цілісності клітин печінки. Мембраностабілізувальний ефект флавоноїдів розторопші обумовлений також тим, що силібінін безпосередньо взаємодіє з мембранами гепатоцитів. Силімарин також активує обмін речовин у печінці, результатом чого є нормалізація білковосинтетичної функції печінки, посилення регенерації гепатоцитів і відновлення їхніх функцій. Силібінін стимулює РНК-полімеразу у клітинному ядрі, внаслідок чого активуються транскрипція й швидкість синтезу РНК у клітинах печінки, збільшується кількість рибосом та активується біосинтез структурних і функціональних білків. У розвитку ефекту препаратів на основі розторопші плямистої має значення як зменшення синтезу колагену, так і стабілізація мембран гепатоцитів.

**Показання.** Лікування токсичного гепатиту і профілактика токсичних уражень печінки при прийомі гепатотоксичних препаратів або сполук. З успіхом застосовують препарати розторопші плямистої при алкогольному ураженні печінки, після перенесеного інфекційного гепатиту або при хронічних гепатитах, дистрофічних процесах, жировій інфільтрації, цирозі печінки.

Дозу препарату призначають індивідуально з урахуванням ступеня ураження печінки. Лікувальний ефект проявляється вже через 2 тижні у разі прийому флавоноїдів у достатніх дозах. Тривалість курсу терапії визначають індивідуально, за необхідності він може досягати кількох років.

*Б. Комбіновані:* гепабене (екстракти розторопші плямистої й рутки лікарської), гепатофальк планта (екстракти розторопші, чистотілу, куркуми — шафрану), левасил, симепар.

*Гепабене* — комплексний препарат, що містить флавоноїди рослинного гепатопротектора розторопші плямистої в поєднанні з екстрактом рутки лікарської, який нормалізує секрецію жовчі та моторику жовчовивідних шляхів.

**Фармакодинаміка.** Біологічно активні речовини рутки лікарської, насамперед алкалоїд фумарин, нормалізують функцію жовчовивідних шляхів (при порушеннях як за гіпер-, так і за гіпокінетичним типом), відновлюють їхню дренажну функцію, попереджаючи розвиток застою жовчі й утворення конкрементів у жовчному міхурі та жовчовивідних шляхах (останнє важливо після холецистектомії). Фумарин проявляє спазмолітичну й загальнозміцнювальну дію, підсилює секрецію залоз шлунка.

**Показання.** Застосовують гепабене при тих же захворюваннях, що й монокомпонентні препарати розторопші плямистої, а також при поєднаній патології печінки й жовчовивідних шляхів: дискінезії жовчовивідних шляхів, стані після холецистектомії.

Приймають протягом тривалого часу по 1 капсулі 3 рази в день під час або після їди, запиваючи невеликою кількістю води.

**Препарати артишоку** (хофітол, холівер, фарковіт В<sub>12</sub>, екстракт артишоку).

**Фармакодинаміка.** Гепатопротекторний ефект обумовлений значною концентрацією в рослині біологічно активних речовин з антиоксидантною активністю (флавоноїдів, цинарину, органічних кислот тощо). Препарати поліпшують дезинтоксикаційну функцію печінки, проявляють жовчогінну дію. Компоненти екстракту зі свіжого листа артишоку — аскорбінова кислота, каротин, вітаміни групи В, інулін — нормалізують метаболічні процеси, сприяють зниженню рівня холестерину сироватки крові й нормалізації ліпідного обміну, завдяки чому застосовуються при атеросклерозі. Препарати забезпечують діуретичний ефект, сприяють виділенню з організму сечовини, токсинів (у тому числі нітросполук, алкалоїдів, металів), у зв'язку з чим показані при хронічній нирковій недостатності.

**Показання:** хронічний гепатит, хронічна інтоксикація гепатотоксичними речовинами, початкова стадія цирозу печінки, хронічна ниркова недостатність.

Хофітол вводять внутрішньовенно струминно або внутрішньом'язово по 5 мл 1-2 рази на день або всередину по 2-3 таблетки/капсули 3 рази на день.

**Препарати есенціальних фосфоліпідів.** Основним діючим компонентом є фосфатидилхолін з високою концентрацією поліненасичених жирних кислот (лінолевої — близько 70 % , а також лінолевої й олеїнової кислоти).

**Фармакодинаміка.** Есенціальні фосфоліпіди — основні елементи в структурі клітинної мембрани й клітинних органел. Застосування препаратів цієї групи відновлює цілісність і функції клітинних мембран. При цьому забезпечується метаболічна інтактність клітини, нормалізуються плинність і проникність мембран гепатоцитів, активність локалізованих у мембрані фосфоліпідзалежних ферментів, функція мітохондрій, посилюється синтез простагландинів. Завдяки сповільненню синтезу колагену й підвищенню активності колагенази розвивається антифібротичний ефект, оптимізується метаболізм ліпідів у печінці, стабілізується склад жовчі.

Есенціальні фосфоліпіди проявляють протекторну дію при отруєнні грибами (у тому числі блідою поганкою) та іншою гепатотропною отрутою, істотно підвищують виживання хворих за умови раннього початку лікування (протягом першої-другої доби).

**Фармакокінетика.** Відносний рівень абсорбції з шлунково-кишкового тракту при пероральному введенні перевищує 90 %. Менше 5 % виводиться з калом. Час абсорбції у разі перорального застосування фосфатидилхоліну становить 24 год. Максимум абсорбції настає через 6-12 год. Найвища концентрація фосфатидилхоліну в плазмі крові — 5-10 % введеної дози. Період напіввиведення становить близько 30 год.

Після перорального прийому протягом 4 год абсорбції фосфатидилхолін всмоктується в кишечнику, не піддаючись метаболізму. В шлунково-кишковому тракті він розщеплюється фосфоліпазою. Потім ще в слизовій оболонці кишечника близько 50 % лізофосфатидилхоліну піддається негайному зворотному процесу етерифікації з утворенням інтактного фосфатидилхоліну. При пероральному введенні 20-25 % фосфатидилхоліну вбудовується в мембрани печінки. Близько 40-80 % абсорбованого цієї речовини включається в ЛПВЩ, які проявляють антиатерогенні властивості.

**Есенціале** – комбінований препарат, до складу якого входять природні фосфоліпіди (із бобів сої) і ряд вітамінів. Випускають в ампулах по 5 мл. Ампульний препарат водять у вену струминно повільно, розвівши кров'ю пацієнта або 5% розчином глюкози у співвідношенні 1:1.

Існують есенціале Н, есенціале форте Н, бренціале форте — монокомпонентні препарати, до складу яких входять тільки есенціальні фосфоліпіди, без вітамінів, що дозволяє застосовувати їх протягом тривалого часу (більше 3 міс) і у високих дозах, а також при алергійних реакціях на вітаміни групи В.

**Показання.** Основна сфера застосування — алкогольна хвороба печінки а також медикаментозні й токсичні ураження печінки.



Есенціальні фосфоліпіди застосовують внутрішньовенно (1-2 ампули на добу) струминно або краплинно (із 5-10 % розчином глюкози), доповнюючи парентеральне введення прийомом препарату всередину по 2 капсули 3 рази на день. Курс лікування становить 3-6 міс.

**Препарати амінокислот** є в основному донаторами тіолових сполук (метіонін, адеметіонін).

**Метіонін** - це незамінна амінокислота.

**Фармакодинаміка.** Завдяки лабільній метильній групі метіонін бере участь у реакціях трансметилювання, які лежать в основі синтезу холіну, креатину, бере участь у знешкодженні різних токсичних речовин. Метіонін має виражену ліпотропну дію, запобігає жировій інфільтрації печінки, нормалізує синтез лецитину, необхідного для утворення ліпопротеїнів у печінці. Препарат підвищує кількість фосфоліпідів у мембранах гепатоцитів, нормалізує їхню проникність, а відповідно — інтенсифікує обмін речовин, обмін компонентів антиоксидантної системи печінки (підвищує рівень глутатіону), проявляє гіпохолестеринемічну активність.

**Показання.** Препарат широко застосовують при патології печінки. Особливо ефективний він при захворюваннях, що супроводжуються жировою інфільтрацією печінки.

Призначають по 0,5-1,5г 3-4 рази на день, курс лікування — 10-30 днів.

**Синтетичні гепатопротектори** – це тіотриазолін, ліолів, антраль.

*Тіотриазолін* – це гепатопротектор з антиоксидантним ефектом.

**Фармакодинаміка.** Препарат здійснює регулювальний вплив на всі види обміну речовин, збільшує компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, зменшує пригнічення процесів окиснення в циклі Кребса, сприяє збереженню АТФ у тканинах, має виражену антиоксидантну активність, імуномодулювальний ефект, поліпшує реологічні

властивості крові. Поряд з цим зменшує прояви жирової інфільтрації печінки, гальмує утворення централобулярних некрозів. Тіотриазолін забезпечує потужний індукуючий вплив на дезинтоксикаційну функцію печінки, нормалізує пігментний обмін, підсилює функцію нирок, збільшує кліренс ендогенних токсинів, зменшує імунозапальну реакцію й автоімунну агресію проти тканини печінки, підвищує неспецифічну імунореактивність організму.

**Показання.** Ефективний препарат для лікування пацієнтів із захворюваннями печінки медикаментозного й токсичного генезу.

Дози й тривалість застосування тіотриазоліну залежать від активності патологічного процесу в печінці. У тяжких випадках препарат вводять у перші 5 днів лікування внутрішньом'язово по 2 мл 2,5 % розчину 2-3 рази на день або внутрішньовенно (повільно чи крапельно) по 4 мл 2,5 % розчину. Надалі застосовують по 1 таблетці 3 рази на день курсом до 20-30 днів. При цирозі печінки курс становить 60 днів.

## Препарати різних груп

### *α-ліпоєва (тіоктова) кислота*

**Фармакодинаміка.** Відіграє роль коферменту у ферментному комплексі піруватдегідрогенази, у зв'язку з чим бере активну участь у регулюванні циклу Кребса. Ця кислота каталізує перетворення молочної кислоти у піровиноградну і її декарбоксилювання, сприяючи ліквідації метаболічного ацидозу. Препарат чинить позитивну ліпотропну дію, полегшуючи перенесення ацетату й жирних кислот із цитозолу в матрикс мітохондрій для подальшого окиснення за рахунок підвищення синтезу коензиму А. Крім цього, наявність тіолових груп у молекулі надає їй антиоксидантних властивостей. Завдяки нормалізації процесів обміну й відновленню кислотно-основної рівноваги в клітинах печінки тіоктова кислота знижує ушкоджувальний вплив екзогенних токсичних речовин на орган. Зменшення запально-некротичної реакції

в печінці, антиоксидантний ефект сприяють гальмуванню фіброзу й знижують ризик розвитку злоякісної трансформації гепатоцитів. Підсилюються ефекти тіоктової кислоти в поєднанні з силімарином і селеном.

**Фармакокінетика.** Після прийому всередину  $\alpha$ -ліпоєва кислота швидко абсорбується в шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається в середньому через 40-60 хв. Біодоступність при прийомі всередину становить 30% (це ймовірно пов'язано з ефектом першого проходження через печінку). Метаболізується в печінці шляхом окиснення і кон'югації. Виводиться нирками у вільному вигляді і формі метаболітів. Період напіввиведення становить 0,5-1,0 год.

**Показання:** гострий токсичний гепатит, хронічні гепатити, неалкогольний стеатогепатит, цироз печінки. Включення препаратів тіоктової кислоти до схеми лікування жирової дистрофії печінки, функціональної гіпербілірубінемії, токсично-алергійних гепатитів сприяє підвищенню ефективності терапії.

У випадках токсичного гепатиту, неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту препарат вводять внутрішньовенно по 300-600 мг/добу протягом 10 днів, згодом застосовують перорально по 300-600 мг/добу курсом до 2 міс.

## **Клінічна фармакологія жовчогінних засобів**

### **(холеретиків та холекінетиків)**

**Жовчогінні засоби** – це лікарські засоби, що посилюють жовчоутворення чи сприяють виділенню жовчі у дванадцятипалу кишку. При виборі раціонального жовчогінного засобу необхідно враховувати фармакодинаміку жовчогінних препаратів.

Залежно від провідного механізму дії жовчогінні засоби ділять на дві підгрупи: засоби, що посилюють утворення жовчі і жовчних кислот (холеретики), і засоби, що сприяють її виділенню з жовчного міхура у дванадцятипалу кишку (холекінетики). Цей поділ є досить умовним,

тому що більшість жовчогінних засобів одночасно і підсилюють секрецію жовчі, і полегшують її надходження в кишечник.

**Механізм дії холеретиків** обумовлений рефlekсами слизової оболонки кишечника (особливо при застосуванні препаратів, що містять жовч, жовчні кислоти, ефірні олії), а також їх впливом на екзосекрецію печінки. Вони збільшують кількість секретії жовчі та вміст у ній холатів, підвищують осмотичний градієнт між жовчю і кров'ю, що підсилює фільтрацію в жовчні капіляри води та електролітів, прискорюють рух жовчі по жовчних шляхах, знижують можливість випадання в осад холестерину, тобто попереджають утворення жовчних каменів, підсилюють травну і рухову активність тонкого кишечника.

Препарати, що сприяють виділенню жовчі, можуть діяти, стимулюючи скорочення жовчного міхура (холекінетики), або розслабляючи мускулатуру жовчних шляхів і сфінктера Одді (холеспазмолітики).

### Клінічна класифікація жовчогінних засобів

#### I. Препарати, що стимулюють жовчоутворення – *холеретики*:

A. Збільшують секрецію жовчі і утворення жовчних кислот (*власне холеретики*):

1) препарати, що містять жовчні кислоти: алохол, холензим, вігератин, дегідрохолева кислота (хологон) і натрієва сіль дегідрохолевої кислоти (дехолін), ліобіл та ін;

2) синтетичні препарати: гідроксиметилнікотинамід (нікодин), осалмід (оксафенамід), цикловалон (циквалон), гімекромон (одестон, холонертон, холестил);

3) препарати рослинного походження: квітки безсмертника піщаного, кукурудзяні рильця, пижма звичайна (танацехол), плоди шипшини (холосас), берберіну бісульфат, бруньки берези, квіти волошки синьої,

трава материнки, масло айрне, масло терпентинне, олія м'яти перцевої, листя скумпії (флакумін), корінь куркуми (фєбіхол), жостер та ін

Б. Препарати, що збільшують секрецію жовчі за рахунок водного компонента (*гідрохолеретики*): мінеральні води, саліцилат натрію, препарати валеріани.

## II. Препарати, що стимулюють жовчовиділення:

А. *Холекінетики* - підвищують тонус жовчного міхура і знижують тонус жовчних шляхів: холецистокінін, магнію сульфат, пітуїтрин, холеритин, препарати барбарису, сорбітол, манітол, ксиліт.

Б. *Холеспазмолітики* - викликають розслаблення жовчних шляхів: атропін, платифілін, метоцинію йодид (метацин), екстракт беладони, папаверин, дротаверин (но-шпа), мебеверин (дуспаталін), амінофілін (еуфілін), оліметин.

I.A.1) *Препарати, що містять жовчні кислоти і жовч* - це ЛЗ, що містять або самі жовчні кислоти, або комбіновані ЛЗ, до складу яких, крім ліофілізованої жовчі тварин, можуть входити естракти лікарських рослин, екстракт тканини печінки, тканин підшлункової залози і слизових оболонок тонкого кишечника великої рогатої худоби, вугілля активоване.

Жовчні кислоти, всмоктуючись у кров, стимулюють жовчоутворювальну функцію гепатоцитів, та частина, що не всмокталася виконує замісну функцію.

*Хологон* (дегідрохолева кислота) є однією з жовчних кислот, випускається в таблетках по 0,2г. Призначається по 1-2 таблетки 3 рази на день після їди протягом 2-4 тижнів.

*Дехолін* - натрієва сіль дегідрохолевої кислоти, випускається в ампулах по 5 мл 5% і 20% розчину. Вводиться внутрішньовенно по 5-10 мл 1 раз на день, рекомендується 1-3 введення через 2-3 дні.

*Алохол* випускається у вигляді таблеток, що містять суху жовч тварин – 0,08г; сухий екстракт часнику – 0,04г; екстракт кропиви -

0,005г; активоване вугілля – 0,025г. Призначається по 1-2 таблетки 3-4 рази на день після їди протягом 2 місяців.

*Фестал* - комбінований препарат, що містить ферменти підшлункової залози (по 10 000 ОД ліпази і амілази, 17 000 ОД протеаз), 25 мг компонентів жовчі і геміцелюлозу, яка сприяє розщепленню рослинних оболонок, знижує процеси бродіння, зменшує утворення газів у кишечнику. Приймається по 1-2 таблетки 3 рази на день після їди протягом 3-4 тижнів.

*Холензим* випускається в таблетках по 0,3г, що містять жовчі сухої 0,1г, висушеної підшлункової залози 0,1г, висушеної слизової тонких кишок забійної худоби 0,1г. Приймається по 2 таблетки 3 рази на день після їди протягом 3-4 тижнів.

*Дигестал* містить 200 мг панкреатину, 50 мг геміцелюлози, 25 мг екстракту жовчі. Препарат має жовчогінну дію і поліпшує процеси травлення в кишечнику. Приймається по 1 таблетці 3 рази на день після їди протягом 4 тижнів.

*Мексаза*: в 1 таблетці міститься 50 мг бромеліну, 150 мг панкреатину, 25 мг дегідрохолевої кислоти, оксихінолін. Покращує травлення в кишечнику, має помірну антисептичну й жовчогінну дію. Призначається по 1 таблетці 3 рази на день після їди протягом 3-4 тижнів.

*Ліобіл* - випускається в таблетках по 0,2г. Препарат ліофілізованої бичачої жовчі, містить в 5 разів більше жовчних кислот, ніж алохол і холензим. Застосовується по 1-3 таблетки 3 рази на день відразу після їди протягом 3-4 тижнів.

У цій групі жовчогінні препарати, які є жовчними кислотами, в більшій мірі збільшують обсяг жовчі, а препарати, що містять жовч тварин, в більшій мірі підвищують вміст холатів. Холензим проявляє спазмолітичну дію; алохол пригнічує процеси бродіння в кишечнику, як і фестал. Холензим, фестал, дігестал значно покращують процеси травлення в кишечнику.

І.А.2) *Синтетичні холеретики* володіють вираженою холеретичною дією, проте не змінюють істотно екскрецію в жовч холатів, фосфоліпідів. Після надходження з крові в гепатоцити ці ЛЗ секретуються в жовч і дисоціюють, утворюючи органічні аніони. Висока концентрація аніонів створює осмотичний градієнт між жовчю і кров'ю й обумовлює осмотичну фільтрацію води та електролітів у жовчні капіляри.

*Нікодин* - таблетки по 0,5г, похідний аміду нікотинової кислоти і формальдегіду. Має жовчогінну, протизапальну та протимікробну дію. Призначається по 1-2 таблетки 3 рази на день до їди протягом 2-3 тижнів.

*Циквалон* - таблетки по 0,1г, похідний циклогексанону. Приймається по 1 таблетці 3-4 рази на день перед їдою протягом 3-4 тижнів.

*Оксафенамід* - таблетки по 0,25г, похідний саліцилової кислоти. Має здатність значно збільшувати об'єм жовчі за рахунок вираженої гідрохолеретичної дії, зменшує в'язкість жовчі, знижує рівень холестерину і білірубину в крові. Призначається по 1-2 таблетки 3 рази на день перед їдою протягом 1-2 тижнів.

Окрім жовчогінного, синтетичні холеретики мають ряд інших ефектів: спазмолітичну дію (оксафенамід, гімекромон), гіполіпідемічну (оксафенамід), антибактеріальну (гідроксиметилнікотинамід), протизапальну (циквалон), а також пригнічують процеси гниття і бродіння в кишечнику (особливо гідроксиметилнікотинамід).

І.А.3) Ефект препаратів рослинного походження пов'язаний з впливом комплексу компонентів, що входять до їх складу - ефірних масел, смол, флавононів, фітостеринів, фітонцидів, деяких вітамінів тощо. Препарати цієї групи підвищують функціональну здатність печінки, збільшують секрецію жовчі, а в жовчі - вміст холатів (безсмертник, шипшина, холагол), зменшують в'язкість жовчі. Одночасно з посиленням секреції жовчі, більшість фітопрепаратів цієї групи підвищують тонус жовчного міхура з одночасним розслабленням гладкої мускулатури жовчних шляхів і сфінктера Одді. Жовчогінні

фітопрепарати володіють також істотним впливом на інші функції організму - нормалізують і стимулюють секрецію залоз шлунка, підшлункової залози, підвищують ферментативну активність шлункового соку, посилюють перистальтику кишечника при його атонії. Вони мають також протимікробну (безсмертник, пижмо, м'ята), протизапальну (оліметин, холагол, шипшина), діуретичну, протимікробну дію.

*Фламін* – випускається в таблетках по 0,05г, сухий концентрат безсмертника, містить суму флавоноїдів. Приймають по 1 таблетці 3 рази на день за 30 хв до їди протягом 1 місяця.

*М'ята перцева* - застосовується у вигляді настою (5г на 200 мл води) по 1/2-1/3 склянки 2-3 рази за 15 хв до їди 2-4 тижні.

*Холосас* - сироп із згущеного водного екстракту шипшини та цукру, приймають по 1-2 чайних ложки 2-3 рази на день перед їдою 2-4 тижні.

*Холагол* містить речовину кореня куркуми (0,0225г), емодин з крушини (0,009г), магнію саліцилат, ефірні масла, спирт (0,8г), оливкову олію (до 10г). Приймають по 5 крапель на цукрі 3 рази на день перед їдою протягом 2-4 тижнів.

*Петрушка* застосовується у вигляді відвару (6-12г на 200 мл води) по 1/2 склянки в теплом вигляді 2-3 рази на день за 15 хв до їди 2-4 тижні.

*Холафлукс* - препарат, що містить екстракт зневодненого листа шпинату, плодів будяка, трави чистотілу, трави деревію, кореня солодки, кореневища ревеню, кореня і трави кульбаби, алое, кореневища і масла куркуми, трави ревухи. Чинить жовчогінну та спазмолітичну дію, стимулює шлункову і панкреатичну секрецію, покращує внутрішньокишкове травлення, має послаблювальну дію. Призначається по 1 чайній ложці порошку, який розчиняють у 100 мл гарячої води, 2-3 рази на день до їди.



*Танафлон* - очищений сухий екстракт із суцвіть пижми, посилює утворення жовчі, проявляє спазмолітичну дію. Приймають по 1-2 столові ложки 3 рази на день за 30 хв до їди протягом 25 днів.

В якості лікарських препаратів з рослин, крім екстрактів і настоянок, готують настої і відвари з трав зборів. Зазвичай приймають фітопрепарати за 30 хвилин до їди, 3 рази на добу.

І.Б. Гідрохолеретики. До цієї групи відносять мінеральні води - Моршинська №:6, Феодосійська, Поляна Квасова, Лужанська №1 і 2, «Єсентуки» № 17 і № 4, «Нафтуса». Мінеральні води збільшують кількість секретії жовчі, роблять її менш в'язкою. Механізм дії жовчогінних засобів цієї групи обумовлений тим, що, всмоктуючись у ШКТ, вони виділяються гепатоцитами в первинну жовч, створюючи підвищений осмотичний тиск в жовчних капілярах і сприяючи збільшенню водної фази. Окрім того, знижується зворотне всмоктування води та електролітів у жовчному міхурі і жовчовивідних шляхах, що значно знижує в'язкість жовчі.

Ефект мінеральних вод залежить від вмісту аніонів сульфату ( $\text{SO}_4^{2-}$ ), пов'язаних з катіонами магнію ( $\text{Mg}^{2+}$ ) та натрію ( $\text{Na}^+$ ), що мають жовчогінну дію. Мінеральні солі сприяють також підвищенню колоїдної стійкості жовчі та її текучості. Наприклад, іони  $\text{Ca}^{2+}$ , утворюючи комплекс із жовчними кислотами, знижують вірогідність виникнення важкорозчинного осаду. Мінеральні води зазвичай вживають в теплому вигляді за 20-30 хв до їди. До гідрохолеретиків відносять також саліцилати (*натрію саліцилат*) та препарати *валеріани*.

П.А. До *холекінетиків* відносять засоби, які підвищують тонус і рухову функцію жовчного міхура, знижують тонус загальної жовчної протоки. Холекінетична дія пов'язана з подразненням рецепторів слизової оболонки кишечника. Це призводить до рефлекторного підвищення виділення ендogenousного холецистокініну, основними фізіологічними функціями якого є стимулювання скорочення жовчного міхура і секретії травних ферментів підшлунковою залозою.

Холецистокінін потрапляє в кров, захоплюється печінковими клітинами і секретується в жовчні капіляри, активуючи при цьому безпосередньо гладку мускулатуру жовчного міхура та розслабляючи сфінктер Одді. Унаслідок відбувається надходження жовчі у дванадцятипалу кишку й усувається її застій.

Жовчогінну дію чинить *магнію сульфат* при пероральному прийомі. Розчин магнію сульфату (20-25%) призначають всередину натщесерце, а також вводять через зонд (при дуоденальному зондуванні). Також магнію сульфат має і холеспазмолітичну дію.

Багатоатомні спирти (*сорбіт, манітол, ксиліт*) виявляють як холекінетичну, так і холеретичну дію. Вони сприятливо впливають на функцію печінки, сприяють нормалізації вуглеводного, ліпідного та інших видів обміну, стимулюють виділення жовчі, викликають вивільнення холецистокініну, розслаблюють сфінктер Одді. Застосовуються багатоатомні спирти при проведенні дуоденального зондування.

Холекінетичну дію мають також *оливкова та соняшникова олії*, рослини, що містять гіркоти (кульбаба, деревій, полин та ін.), ефірні масла (ялівець, кмін, коріандр і ін.), екстракт і сік плодів журавлини, брусниці тощо.

І.Б. До *холеспазмолітиків* відносяться ЛЗ з різним механізмом дії. Основний ефект при їх застосуванні - ослаблення спастичних явищ у жовчовивідних шляхах. *М-холінолітики* (*атропін, платифілін*), блокуючи М-холінорецептори, чинять неселективну спазмолітичну дію відносно різних відділів шлунково-кишкового тракту, зокрема відносно жовчовивідних шляхів.

*Папаверин, дротаверин, амінофілін* виявляють пряму міотропну дію на гладку мускулатуру.

*Оліметин* випускається в капсулах, 1 капсула містить олії аїру 0,025г, оливкової олії 0,9205г, олії м'яти перцевої 0,017г, терпентинної олії 0,341г, сірки очищеної 0,0034г. Володіє спазмолітичною,

жовчогінною, протизапальною дією за рахунок ефірних олій. Застосовується по 2 капсули 3 рази на день до їди протягом 1-2 місяців як засіб для профілактики жовчнокам'яної хвороби.

Холеспазмолітичну дію мають також інші ЛЗ. Проте вони рідко застосовуються в якості жовчогінних засобів. Так, нітрати розслаблюють сфінктер Одді, нижній стравохідний сфінктер, знижують тонус жовчовивідних шляхів і стравоходу. Для тривалої терапії нітрати непридатні, тому що мають виражені системні побічні ефекти. Глюкагон може тимчасово знижувати тонус сфінктера Одді. Але й нітрати, і глюкагон мають короткочасний ефект.

Показаннями до призначення холеретиків є хронічні запальні захворювання печінки й жовчовивідних шляхів, зокрема хронічний холецистит і холангіт, застосовують їх при дискінезії жовчовивідних шляхів, при лікуванні закрепів. При необхідності холеретики комбінують з антибіотиками, аналгетиками й спазмолітиками, з проносними засобами.

На відміну від інших жовчогінних ЛЗ, препарати, що містять жовчні кислоти і жовч, є засобами замісної терапії при ендогенній недостатності жовчних кислот.

Холекінетики викликають підвищення тону м'язів жовчного міхура і розслаблення сфінктера Одді, тому їх призначають в основному при гіпотонічній формі дискінезії жовчовивідних шляхів. Показаннями до їх застосування є атонія жовчного міхура з застоєм жовчі при дискінезії, хронічному холециститі, хронічному гепатиті, при анацидному і гіпоацидному станах. Їх використовують також при проведенні дуоденального зондування.

Холеспазмолітики призначають при гіперкінетичній формі дискінезії жовчовивідних шляхів і при жовчно-кам'яній хворобі. Їх застосовують для зняття больового синдрому помірної інтенсивності, що часто супроводжує патологію жовчовивідних шляхів.

Холеретики протипоказані при гострому гепатиті й холангіті, гострому холециститі й панкреатиті, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, при жовчнокам'яній хворобі з закупоркою вивідних протоків, при обтураційній жовтяниці, а також при дистрофічних ураженнях паренхіми печінки.

Холекінетики протипоказані при гострих захворюваннях печінки, при наявності каменів у жовчному міхурі, при загостренні гіперацидного гастриту і виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки.

### **Клінічна фармакологія холелітолітиків**

В останні роки було виявлено, що деякі похідні деоксихолевої кислоти, зокрема, урсодеоксихолева кислота (УДХК) - (урсо - білий, полярний ведмідь), здатні розчиняти холестеринові камені, що утворюються в жовчному міхурі (таку ж дію має хенодеоксихолева кислота - ХДХК). Дані препарати започаткували застосування в медицині холелітичних засобів.

Умови і показання для медикаментозного розчинення каменів:

1. Камені повинні бути холестеринові, які не виявляються на рентгенограмі.
2. Розмір каменів не повинен перевищувати 15-20 мм.
3. Жовчний міхур повинен повністю зберігати свою функцію.
4. Жовчний міхур повинен бути наповнений камінням лише приблизно до половини.
5. Міхурова протока має бути прохідною.
6. Загальна жовчна протока повинна бути вільною від каменів.
7. Необхідно уникати застосування клофібрату, естрогенів, антацидних засобів і холестираміну.

Термін виявлення каменів не повинен перевищувати 2-3 роки, тому що при тривалому існуванні каменів у них виявляється багато мінеральних солей, що ускладнює розчинення каменів.

Якщо камені локалізуються у жовчних протоках, то медикаментозне розчинення їх не проводиться.

**Протипоказання для медикаментозного розчинення жовчних каменів:** гострі запальні захворювання жовчного міхура та жовчних протоків, камені діаметром більше 2см, хвороби печінки, цукровий діабет, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний панкреатит, виражені запальні захворювання товстого й тонкого кишечника, рентгенопозитивні карбонатні камені, вагітність.

**Механізм дії похідних деоксихолевої кислоти.** Транспорт нерозчинного у воді і неестерифікованого холестерину в жовчі та утримання його в розчині здійснюються змішаними жировими міцелами. Ці міцели складаються з жовчних кислот, кон'югованих з гліцином або таурином (холева, хенодезоксихолева і деоксихолева кислоти), і лецитину. При надмірному виділенні холестерину печінкою або при дефіциті жовчних кислот і (або) лецитину можливості міцел утримувати холестерин у розчині вичерпуються і останній кристалізується. Ці кристали можуть або знову перейти в розчин, або продовжувати рости аж до того, поки в кінцевому результаті не утворюється жовчний камінь.

Принцип розчинення жовчних кислот УДХК і ХДХК ґрунтується на зворотному процесі: введення цих препаратів всередину викликає пригнічення всмоктування холестерину в кишечнику, а також синтезу холестерину в печінці (за рахунок пригнічення ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази) і, отже, зменшення надходження холестерину в жовч. Це перешкоджає утворенню нових каменів. Окрім того, ці препарати утворюють з холестерином рідкі кристали, що додатково сприяє розчиненню жовчних каменів.

При оральному прийманні УДХК вона швидко всмоктується у кишечнику. Ступінь абсорбції становить у цілому 60- 80 %. Після

резорбції у кишечнику УДХК майже повністю кон'югує у печінці з амінокислотами гліцином та таурином, а після цього знову виділяється з жовчю. У кишечнику частково відбувається бактеріальне розкладання на літохолову кислоту, токсичну для печінки, що викликає у деяких видів тварин ушкодження її паренхіми. У людини резорбується тільки незначна її частина; ця частина сульфатується і, таким чином, детоксикується у печінці, потім знову виділяється з жовчю та нарешті виводиться з фекаліями. Період напіввиділення УДХК кислоти – 3,5–5,8 дня.

УДХК випускається в капсулах по 0,25г. Доза препарату залежить від маси тіла. При масі тіла до 60кг приймають перед сном 500 мг (2 капсули), при масі до 80кг -750 мг (3 капсули), при масі до 100кг -1000 мг (4 капсули), при масі понад 100кг - 1250 мг (5 капсул). Препарат слід приймати 1 раз на день перед сном у зв'язку з тим, що ступінь насиченості жовчі холестерином вищий вночі і, отже, холестеринові камені ростуть вночі. Одноразовий прийом УДХК перед сном ефективніший, ніж 2-3-разовий прийом протягом дня.

ХДХК випускається в капсулах по 0,25г. За ефективністю ХДХК дещо поступається УДХК. Схема застосування така ж, як для УДХК.

Тривалість лікування похідними деоксихолової кислоти залежить від величини каміння, тривалості їх існування і складає від 3 місяців до 2-3 років. Камені зазвичай розчиняються через 12 і більше місяців лікування. Якщо через два роки не виявляється ніякого зменшення або розчинення жовчних каменів, то продовжувати лікування в більшості випадків недоцільно.

У хворих з надлишковою масою тіла жовчні камені розчиняються гірше. Тому одночасно з хенотерапією повинні проводитися заходи щодо зниження маси тіла. Якщо ці заходи виявляються безуспішними, то добову дозу препаратів підвищують на 1-2 капсули.

**Побічна дія** – див. розділ 7.9

У ході терапії проводяться контрольні рентгенологічні та ультразвукові дослідження. Після успішного розчинення каменів слід приймати ці препарати ще протягом 3 місяців. В окремих випадках

після відміни лікування жовч знову стає літогенною. Тому в перші три роки після розчинення каменів рекомендується проводити щорічні ультразвукові дослідження. При повторному утворенні жовчних каменів показане проведення нового курсу лікування. Для попередження повторного утворення жовчних каменів рекомендується дотримуватися дієти з багатим вмістом рослинних волокон (пшеничні висівки, овочі, фрукти).

## **Клінічна фармакологія вітамінів**

**Вітаміни** — це група органічних речовин різноманітної хімічної природи, біологічно активних у дуже малих кількостях, які не є джерелом енергії або будівельним матеріалом для організму, але абсолютно необхідні для життєвих функцій. Вони надходять в організм з їжею, переважно рослинною, або синтезуються в ньому мікрофлорою кишечника.

У малих кількостях вітаміни чинять регулюючу дію на клітинні функції й біохімічні процеси на зразок каталізаторів або ензимів, забезпечуючи належне використання харчових речовин. Як специфічні речовини, разом з гормонами й ензимами, вони створюють єдине фізіологічне ціле — групу біокаталізаторів і відіграють величезну роль у процесах обміну в організмі, зокрема в клітинному диханні, впливають на функції нервової системи, ендокринних залоз, посилюють імунобіологічні процеси, підвищують стійкість організму щодо інфекційних захворювань, чинять протизапальну дію, сприяють дезінтоксикації організму.

Особливістю вітамінів є їх надзвичайно висока біологічна активність. Багато вітамінів задовольняють потреби в них людини в дозі від кількох одиниць до десятків міліграмів, особливо активні (наприклад, вітамін В<sub>12</sub>) здійснюють свій ефект у дозі 1 - 3 мг; поряд з

цим серед природних джерел вітамінів є такі, концентрація яких дуже висока і обчислюється процентами (наприклад, вітамін С).

Взаємовідносини організму та вітамінів обумовлені тим, що потреба в них пов'язана з нездатністю тканин та клітин організму до їх синтезу. Вітаміни, як правило, є незамінними сполуками, біосинтез яких в організмі з різних причин не може бути здійснений.

Потреба людини в вітамінах залежить від статі, віку, фізіологічного стану та інтенсивності праці. Добова потреба в вітамінах підлягає значним змінам.

Усі вітаміни за фізико-хімічними властивостями поділені на дві великі групи – жиророзчинні та водорозчинні.

**Вітамін В<sub>1</sub> (тіамін)** чинить імуностимулювальний, антиоксидантний, гангліоблокувальний вплив. Після введення всередину всмоктується головним чином у дванадцятипалій та тонкій кишці. Швидко і повністю абсорбується після внутрішньом'язової ін'єкції, розподіляється по всіх тканинах. Щоденно метаболізується приблизно біля 1 мг тіаміну. Захищає мембрани клітин від токсичної дії продуктів перекисного окиснення ліпідів.

**Показання:** гіпо- й авітаміноз В<sub>1</sub> (в тому числі у пацієнтів, котрі перебувають на зондовому харчуванні та гемодіалізі, а також із синдромом мальабсорбції), знижене надходження вітаміну в організм — порушення всмоктування в кишечнику, голодування, хронічний алкоголізм, виражені розлади функції печінки, тиреотоксикоз, підвищена потреба у вітаміні (період вагітності, годування груддю, інтенсивного росту), неврит, радикуліт, невралгія, периферійний парез або параліч, атонія кишечника, міокардіодистрофія, дерматози, лишай, псоріаз, екзема, інтоксикація.

**Спосіб застосування.** Всередину (після їди) і парентерально. Доза для прийому всередину для дорослих становить 10 мг 1-3 (до 5) разів на день. Курс лікування, як правило, становить 30 днів.



Парентеральне введення тіаміну рекомендують починати з низьких доз (не більше 0,5 мл 5 або 6 % розчину) і тільки при хорошій переносимості вводять вищі дози. Внутрішньом'язово дорослим застосовують 0,02-0,05г тіаміну хлориду (1 мл 2,5 або 5 % розчину) чи 0,03-0,06г тіаміну броміду (1 мл 3 або 6 % розчину) 1 раз на день щоденно. Курс лікування — 10-30 ін'єкцій.

**Побічні дії:** див розділ 7.9

**Вітамін В<sub>2</sub> (рибофлавін)** Фармакологічна дія препаратів рибофлавіну полягає в усуненні дефіциту вітаміну В<sub>2</sub>, регулюванні окисно-відновних процесів. Рибофлавін дещо підвищує секреторну функцію шлунка (бере участь в утворенні соляної кислоти шлункового соку), покращує виділення жовчі, полегшує всмоктування вуглеводів у тонкій кишці, необхідне для підтримання нормальної мікрофлори кишечника. Сприяє покращанню глікогенофіксуючої, синтетичної, антиоксидантної функції печінки, підвищує чутливість клітин цього органа до дії інсуліну, сприяє інкреції інсуліну. Нормалізує рівень білірубину в крові (при гепатиті А).

Рибофлавін та його активні метаболіти легко всмоктуються в тонкій кишці. Абсорбцію рибофлавіну уповільнюють різні запальні процеси в кишечнику, порушення кровообігу, ахілія, хронічний гастрит, ентерит. У дітей раннього віку всмоктування відбувається повільніше, ніж у дорослих. Рибофлавін розподіляється в організмі нерівномірно: найбільша кількість міститься в міокарді, печінці, нирках. Виділяється переважно із сечею у незмінному вигляді. При нормальному вмісті вітаміну в організмі за добу із сечею виділяється близько 9 % введеної дози, решта реабсорбується в канальцях нирок. При надмірному введенні рибофлавіну екскреція зростає, і сеча забарвлюється у жовтий колір. Елімінація рибофлавіну підвищена при тиреотоксикозі.

**Показання:** вірусний гепатит А, хронічний гепатит, цироз печінки, порушення функції шлунково-кишкового тракту, гіпотрофія, анемія, лейкози. З профілактичною метою — при зниженні всмоктування в шлунково-кишковому тракті, інтенсивній елімінації і підвищенні

потреби в рибофлавіні (гостра та хронічна гіпоксія, дихальна і серцева недостатність, опікова хвороба, обмороження, недостатність білкового та надлишок вуглеводного харчування, гострі інфекційні захворювання, в тому числі в разі лікування протимікробними засобами, які пригнічують грамнегативну флору кишечника).

**Протипоказання:** гіперчутливість, нефролітаз.

**Спосіб застосування.** Усередину приймають у дозі 5-10 мг 1-3 рази на добу протягом 1 міс. Добова доза — до 50 мг. Внутрішньом'язово вводять по 1 мл 1 % розчину 1 раз в день протягом 10-15 днів. Потім застосовують 2-3 рази на тиждень, всього — 15-20 ін'єкцій.

**Особливі вказівки:** можливе забарвлення сечі в жовтий колір.

**Побічні дії:** див. розділ 7.9

**Вітамін В<sub>5</sub> (пантотенова кислота)** потрапивши в організм, перетворюється в пантетин, який входить до складу коензиму А, що відіграє важливу роль у процесах окиснення і ацетилювання. Коензим А — одна із небагатьох речовин в організмі, що бере участь у метаболізмі і білків, і жирів, і вуглеводів.

Найважливішою властивістю вітаміну В<sub>5</sub> є його здатність стимулювати утворення гормонів надниркової залози — глюкокортикоїдів, що робить його потужним засобом для лікування таких захворювань, як артрит, коліт, алергія й патологія серця. Він відіграє важливу роль у формуванні антитіл, сприяє засвоєнню інших вітамінів, а також бере участь у синтезі нейротрансмітерів, метаболізмі жирних кислот. Пантотенова кислота нормалізує ліпідний обмін і активізує окисно-відновні процеси в організмі. Вона справляє значну гіполіпідемічну дію, обумовлену, можливо, інгібуванням біосинтезу основних класів ліпідів, які формують у печінці ЛПНЩ і ЛПДНЩ.

**Показання:** різні патологічні стани, пов'язані із порушенням процесів обміну: хронічні захворювання печінки, хронічний

панкреатит, захворювання шлунково-кишкового тракту неінфекційної природи (гастродуоденіт тощо), гіпомоторна дискінезія кишечника.

**Спосіб застосування.** Пантотенат кальцію застосовують перорально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Усередину дорослим призначають у дозі 0,1-0,2г 2-4 рази на день.

**Побічні дії.** Пантотенат кальцію добре переноситься.

При патології гепатобіліарної системи доцільні *жиророзчинні вітаміни*, всмоктування яких порушується у зв'язку з недостатнім надходженням жовчі в кишечник.

**Вітамін Е (токоферол)** проявляє антиоксидантну активність, бере участь у процесах тканинного метаболізму, попереджує гемоліз еритроцитів, підвищення проникності та ламкості капілярів, порушення функції сім'яних каналців та яєчок, плаценти, нормалізує репродуктивну функцію; запобігає розвитку атеросклерозу, дегенеративно-деструктивних змін у міокарді та скелетних м'язах, покращує живлення та скоротливу здатність серцевого м'яза, знижує його потребу в кисні. Він гальмує вільнорадикальні реакції, запобігає утворенню пероксидів, які пошкоджують клітинні і субклітинні мембрани. Стимулює синтез гема та ферментів, що його містять, — гемоглобіну, міоглобіну, цитохромів, каталази, пероксидази. Покращує тканинне дихання, стимулює синтез білків (колагену, ферментних, структурних і скорочувальних білків скелетних і непосмугованих м'язів, міокарда), захищає від окиснення вітамін А. Вітамін Е інгібує синтез холестерину.

Із шлунково-кишкового тракту повільно всмоктується приблизно 50 % вітаміну Е. Максимальний рівень у крові досягається через 4 год після прийому. Для абсорбції цього вітаміну необхідна наявність жовчних кислот. У процесі всмоктування утворює комплекс із ліпопротеїнами, які є внутрішньоклітинними переносниками вітаміну Е. Надходить, головним чином, у лімфу, потім — у загальний

кровообіг, де зв'язується переважно з  $\alpha_1$ - і  $\beta$ -ліпопротеїнами, частково — із альбуміном сироватки крові. При порушенні обміну білків транспорт вітаміну Е утруднюється. Депонується у надниркових, сім'яних залозах, гіпофізі, жировій та м'язовій тканині, еритроцитах, печінці. Метаболізується і виділяється з організму (у незмінному вигляді та у вигляді метаболітів) із жовчю (понад 90 %) та сечею (близько 6 %).

**Показання:** стан реконвалесценції після захворювань, перебіг яких супроводжується гарячкою, дисменорея, загроза аборту, клімакс, гіпофункція статевих залоз у чоловіків, астеничний та неврастенічний синдром, системний червоний вовчак, склеродермія, ревматоїдний артрит, міокардіодистрофія, спазм периферійних судин, атеросклероз, гіпертонічна хвороба, серцево-судинна недостатність, стенокардія, захворювання печінки, дерматози, псоріаз, гіпотрофія.

**Протипоказання:** гіперчутливість, кардіосклероз, інфаркт міокарда.  
**Обмеження щодо застосування:** підвищений ризик тромбоемболій.

**Спосіб застосування.** Усередину і внутрішньом'язово — по 100-300 мг на добу, за необхідності — до 1г на добу.

**Побічні дії:** див. розділ 7.9

**Вітамін К (вікасол)** призначається внутрішньом'язово по 1 мл 1% розчину 1-2 рази на день до ліквідації геморагічного синдрому. Курс повторюють після 5-7-денної перерви. Вітамін К бере участь у синтезі протромбіну і сприяє відновленню згортальних властивостей крові.

**Ліволін форте й есел форте-** це комплексні препарати, до складу яких, крім есенціальних фосфоліпідів, входять вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, нікотинамід і вітамін Е.

**Фармакодинаміка.** Роль вітамінів групи В полягає в активації ключових ферментів циклу Кребса (В<sub>1</sub>), ферментів дихального ланцюга (В<sub>2</sub>, нікотинамід), синтезу білка й регулювання репаративних процесів

у печінці (В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>). Вітамін Е володіє антиоксидантними властивостями: знижуючи активність перекисного окиснення ліпідів, стабілізує мембрани гепатоцитів, а також бере участь у регулюванні процесів тканинного дихання, обміну білків, жирів і вуглеводів, проліферативних процесів у клітинах.

**Показання:** запальні ураження печінки (хронічний гепатит, гепатит у стадії загасаючого загострення), цироз печінки у початковій стадії, жирової дистрофії печінки, ураження печінки, пов'язані з алкоголізмом і прийомом лікарських засобів, зі швидким схудненням, інтоксикації різного походження, гестоз вагітних, радіаційний синдром, псоріаз.

При патології печінки препарати призначають по 2 капсули 2-3 рази на день протягом 3 міс, за необхідності курс продовжують або повторюють.

## **7.4. Клінічна фармакологія імунодепресивних (глюкокортикостероїдів)**

### **і гіпоамоніємічних ЛП**

**Глюкокортикостероїди** в гепатології використовуються в якості імуносупресивних лікарських засобів. Клінічна фармакологія ГКС представлена у розділі 2. У даному розділі подається інформація про ГКС як імуносупресанти для фармакотерапії в гепатології.

При *хронічних гепатитах* глюкокортикоїди пригнічують імунопатологічні реакції, знижують утворення імунних комплексів, володіють вираженою протизапальною дією, анаболічним впливом на печінку. З іншого боку, відзначається негативний результат лікування хронічного вірусного гепатиту: виявлено посилення реплікації вірусу гепатиту В, констатовано несприятливий перебіг захворювання та відсутність поліпшення при морфологічному дослідженні пунктату печінки. Окрім того, відомо, що глюкокортикоїди пригнічують функцію макрофагів, це затримує елімінацію вірусу з організму. Тому показанням до призначення преднізолону при хронічному вірусному

гепатиті з високою активністю слугує лише важкий клінічний перебіг хвороби з різкими змінами функціональних проб і активності ферментів.

Початкова доза преднізолону складає 20-30 мг на добу. Незважаючи на те, що поліпшення загального стану хворого відзначається вже через 1-2 тижні після початку лікування, дозу препарату починають знижувати не раніше ніж через 3-4 тижні при наявності позитивної клінічної та біохімічної динаміки. Дозу знижують повільно, на 2.5 мг через 7-10 днів при контролі стану хворого і вмісту в крові амінотрансфераз,  $\gamma$ -глобулінів, сироваткових маркерів вірусу гепатиту В.

При появі ознак загострення під впливом інтеркуррентної інфекції, інсоляції показано збільшення дози останнього. При досягненні нормального рівня біохімічних тестів лікування продовжують терапію індивідуально підібраними підтримуючими дозами (10-15 мг на добу) протягом 8-10 місяців, після чого добову дозу знижують кожен місяць на 2,5 мг. Іноді лікування триває до 2-3 років.

Глюкокортикоїди призначаються в активній стадії вірусного і при аутоімунному цирозі печінки, а також при вираженому гіперспленізмі.

При *активному компенсованому і субкомпенсованому цирозі печінки* глюкокортикоїди чинять протизапальну, антитоксичну та імунодепресивну дію на специфічні рецептори імунокомпетентних клітин. Це супроводжується гальмуванням синтезу простагландинів і інших медіаторів запалення, а також фактора активації Т-лімфоцитів, що виробляється моноцитами.

Найдоцільніше використання преднізолону, урбазону, метипреду. Початкова добова доза преднізолону при цирозах з помірною активністю становить 15-20 мг, при різко вираженій активності - 20-25 мг. Максимальну дозу призначають протягом 3-4 тижнів до зменшення жовтяниці і зниження активності амінотрансфераз в 2 рази. Всю добову дозу рекомендується приймати після сніданку, оскільки пік добової секреції глюкокортикоїдів припадає на ранкові години.

Дозу преднізолону знижують повільно, не більше ніж на 2,5 мг кожні 10-14 днів під контролем тимолової проби, рівня  $\gamma$ -глобулінів та імуноглобулінів сироватки крові. Тільки через 1,5-2,5 місяці переходять на підтримуючі дози (7,5-10 мг). Тривалість курсу лікування складає від 3 місяців до кількох років.

Короткі курси преднізолотерапії (20-40 днів) показані при гіперспленізмі.

Хворі на цироз печінки неалкогольної етіології, з високим ступенем активності, з швидкопрогресуючим перебігом, асоційованим з інтегративною фазою розвитку HBV, HCV потребують лікування преднізолоном у великій добовій дозі - 40-60 мг і вище. При аутоімунному цирозі печінки лікування преднізолоном починають з дози 30-40 мг.

Слід вважати, що при високій активності патологічного процесу при компенсованому і субкомпенсованому цирозі печінки показано призначення глюкокортикоїдів незалежно від етіології захворювання.

При декомпенсованому цирозі печінки будь-якої етіології лікування глюкокортикоїдами не показано, особливо в термінальній стадії. Глюкокортикоїди в цій ситуації сприяють приєднанню інфекційних ускладнень та сепсису, звизракуванню шлунково-кишкового тракту, остеопорозу, а також зменшенню тривалості життя хворих.

**Побічні ефекти** (див. розділ 7.9).

**Протипоказання** до призначення глюкокортикоїдів: цукровий діабет, загострення виразкової хвороби, шлунково-кишкові кровотечі, активні форми туберкульозу легенів, гіпертонічна хвороба з високим рівнем артеріального тиску, схильність до інфекційних, септичних захворювань, хронічні бактеріальні, вірусні і паразитарні інфекції, системні мікози, злоякісні пухлини в анамнезі, катаракта, ендогенні психози.

При важкій патології печінки, яка супроводжується печінковою недостатністю з порушенням синтетичної та детоксикаційної функцій

цього органу, виникає потреба у багатоплановій корекції печінкових функцій з нормалізацією обмінних процесів.

Для зменшення аміачної інтоксикації та гіперазотемії застосовують *гіпоамоніємічні препарати*. Перспективним є застосування препаратів на основі природних амінокислот, які, включаючись у процеси метаболізму, чинять цілу низку сприятливих біологічних ефектів.

**Глутаргін** — принципово новий вітчизняний препарат, який виявляє гіпоамоніємічну та гепатопротекторну дію. Він випускається у трьох лікарських формах: таблетки по 0,25 г, 4% розчин для ін'єкцій та 40% концентрат для інфузій.

Глутаргін — сіль аргініну і глутамінової кислоти— двох амінокислот, що відіграють важливу роль у забезпеченні біохімічних процесів нейтралізації і виведення з організму високотоксичного метаболіту обміну азотистих речовин — аміаку. Механізм фармакологічної дії препарату полягає в усуненні синдрому «метаболічної інтоксикації», який, як відомо, відіграє суттєву роль у патогенезі важких захворювань печінки. Цей синдром виникає внаслідок накопичення у крові та інших біологічних рідинах організму токсичних субстанцій, відомих під назвою «середні молекули», а також низькомолекулярних токсичних сполук (перш за все аміаку), які легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр та виявляють токсичну дію на центральну нервову систему.

Клінічно це маніфестується у вигляді енцефалопатії, а також її ускладнень — коми і прекоми. Гіпоамоніємічний ефект глутаргіну реалізується активацією знешкодження аміаку в орнітиновому циклі синтезу сечовини, зв'язуванням аміаку в нетоксичний глутамін, а також посиленням виведення аміаку з центральної нервової системи і його екскрецією. Завдяки цим властивостям глутаргін знижує загальнотоксичні, у тому числі нейротоксичні, ефекти аміаку. Глутаргін чинить також гепатопротекторну дію, механізм якої зумовлений стабілізацією клітинних мембран гепатоцитів, нормалізацією перекисного окиснення ліпідів, стимуляцією енергозабезпечення та репаративних процесів у клітинах печінки. Препарат відновлює активність мікросомальних ферментів печінки (системи цитохрому P<sub>450</sub>), покращує процеси жовчоутворення та жовчовиділення, активує детоксикаційну функцію печінки.



Основними показаннями до застосування глутаргіну є гепатити різної етіології, цироз печінки, вплив гепатотропних отрут, гіперамоніємія та найтяжчі прояви — печінкова енцефалопатія, прекома і кома; лептоспіроз з гострою печінково-нирковою недостатністю. Призначається препарат всередину у вигляді сиропу. Початкова доза - 30-60 мл тричі на добу (тривалість курсу лікування - 7-14 днів). Потім хворого переводять на підтримувальну дозу – 10-25 мл тривалістю до 3 місяців.

При печінковій енцефалопатії дозу потрібно підбирати так, щоб було розм'якшене випорожнення 2-3 рази на день. Якщо неможливий пероральний прийом препарату, можна вводити його ректально, у клізмі: 300 мл препарату змішують з 700 мл води чи фізіологічного розчину і витримують 30–60 хвилин. Якщо необхідно, клізму з препаратом можна повторити.

Гіпоамоніємічний засіб *нормаза* належить до синтетичних полісахаридів. Під дією препарату в товстому кишечнику відбувається розмноження молочнокислих бактерій, які розщеплюють лактулозу з утворенням молочної кислоти. Унаслідок цього відбувається зниження рівня рН кишечника, за рахунок осмосу нормапізується консистенція калових мас і стимулюється перистальтика. Препарат має проносну дію. При печінковій недостатності нормаза зменшує утворення азотвмісних токсичних речовин і їхню абсорбцію в кровотік. Збільшується переміщення іонів амонію з крові в кишечник, що сприяє їхньому виділенню з калом.

Препарат практично не абсорбується в шлунково-кишковому тракті. Добове виведення компонентів лактулози із сечею становить приблизно 3 %.

Сироп лактулози призначаються по 30 мг 3-5 разів на день після їжі до легкого послаблювального ефекту (стілець 2-3 рази на день).

**Побічна дія** – див розділ 7.9.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до лактулози або до будь-якого компонента препарату; непереносимість фруктози і лактози, при галактоземії, шлунково-кишковій непрохідності. З обережністю

застосовують при цукровому діабеті. Не можна застосовувати на фоні болю у животі, нудоти і блювання.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами** див. розділ 7.8.

**Орніцетил** (*орнітин*) - утилізує амонійні групи у синтезі сечовини (орнітиновий цикл), знижує концентрацію аміаку в плазмі. Сприяє нормалізації кислотно-основного стану організму. Дія ґрунтується на участі в орнітиновому циклі утворення сечовини (утворення сечовини з аміаку). Сприяє виробленню інсуліну.

Застосовується при гепатиті, цирозі печінки, печінковій енцефалопатії, печінковій комі, алкогольному гепатозі, нирковій недостатності

**Побічні дії** (див. розділ 7.8).

Застосовується всередину, внутрішньом'язово, внутрішньовенно (струминно, краплинно). Всередину по 3-6г 3 рази на день після їди. Парентерально, попередньо розчинивши 2г в 10 мл води для ін'єкцій: внутрішньом'язово - по 2-6г на добу. Внутрішньовенно струминно - по 2-4г на добу; кратність введення - 1-2 рази на добу. При необхідності можна вводити внутрішньовенно краплинно. Тривалість лікування визначається динамікою концентрації аміаку в крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2-3 місяці.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами** – див. розділ 7.8.

## **7.5. Клінічна фармакологія ЛП для лікування вірусних та бактеріальних інфекцій гепатобіліарної системи**

Для лікування *вірусних інфекцій* гепатобіліарної системи використовують інтерферони.

**Інтерферони** - це група низькомолекулярних пептидів, що володіють противірусною, протипухлинною і імунокоригуючою активністю. На сьогодні виділяють два типи інтерферонів, що обумовлено їх різною біологічною роллю: I тип включає  $\alpha$ -інтерферон і  $\beta$ -інтерферон, II тип -  $\gamma$ -інтерферон.

*$\alpha$ -інтерферон* володіє переважно противірусним та антипроліферативним ефектом. Продукція  $\alpha$ -інтерферону в організмі здійснюється В-лімфоцитами, макрофагами. У лікувальній практиці застосовуються такі препарати  $\alpha$ -інтерферону:  $\alpha$ -інтерферон 2a, 2 $\beta$  (інтрон), 2c (берофор) рекомбінантні, отримані шляхом клонування гену  $\alpha$ -інтерферону в клітинах кишкової палички, дріжджів.

*$\beta$ -інтерферон* в організмі виробляється фібробластами, макрофагами.  $\gamma$ -інтерферон-виробляється в організмі Т-лімфоцитами і НК-лімфоцитами та є універсальним ендogenousним імунomodulatory.

Найбільшої уваги заслуговують препарати альфа-інтерферону. Інші фракції інтерферону - бета-інтерферон і гама-інтерферон володіють переважно імунomodulatory та антипроліферативними властивостями і значно меншою, ніж альфа-інтерферон, противірусною активністю.

Накращими противірусними засобом вважаються рекомбінантні препарати, отримані методом генної інженерії: інтрон А-альфа2b, роферон-альфа2a, реаферон-альфа2b, віферон-альфа2b, лаферон-альфа2b. Менше популярні натуральні препарати інтерферону: велферон, людський лейкоцитарний інтерферон, лейкоінтерферон. Із названих препаратів лаферон - українського виробництва, інші належать зарубіжним фірмам. Перевагою рекомбінантних інтерферонів є високий ступінь їх очистки, виключення контамінації будь-якими інфекційними агентами, недолік - потенційна вірогідність появи нейтралізуючих антитіл під час лікування. Натуральні інтерферони містять усі субтипи інтерферону, до них не утворюються антитіла.

Ефективність інтерферонотерапії залежить від ретельного відбору пацієнтів за показаннями. У гострому періоді хвороби препарати

інтерферону доцільно призначити хворим на гепатити В і D із затяжним перебігом і на будь-яку форму гепатиту С, з огляду на їх схильність до хронізації. Вагомим додатковим аргументом служить висока активність гострого інфекційного процесу, обумовленого вірусами гепатитів В і D. Препарати інтерферонів не призначають при гепатитах А та Е, бо вони, як правило, не переходять у хронічну форму. Було апробовано немало схем застосування інтерферонів при гострих вірусних гепатитах. Оптимальним вважається призначення препарату по 3-5 млн МО 3 рази на тиждень підшкірно або внутрішньом'язово протягом 1-3 місяців. Завдяки такому лікуванню частота хронізації гепатиту В зменшується майже в 5 разів, гепатиту С - у 3 рази.

**Інtron А (інтерферон альфа-2b)** володіє протівірусною, імуномодулюючою, протипухлинною, антипроліферативною дією. Він перешкоджає вірусному інфікуванню клітин, змінює властивості клітинної мембрани, запобігає адгезії і проникненню вірусу всередину клітини, модулює активність кілерів, що беруть участь у протівірусному імунітеті.

При внутрішньом'язовому введенні швидкість абсорбції з місця введення нерівномірна. Час досягнення максимальної концентрації в складає 4-8 год. У системному кровотоці поширюється 70% введеної дози. Період напіврозпаду - 4-12 годин. Виводиться в основному нирками шляхом клубочкової фільтрації.

Для лікування хронічних вірусних гепатитів препарат вводять парентерально по 5-10 млн МО щоденно або по 10 млн. МО 3 рази на тиждень протягом 4-6 місяців. Хворим з частковою ремісією курс лікування продовжують до 1,5-2 років. При такому тривалому лікуванні доцільно перейти на лікування природним інтерфероном, щоб запобігти накопиченню нейтралізуючих антитіл. Якщо трьохмісячна інтерферонотерапія не дала очікуваного результату, подальше введення препарату недоцільне. В таких випадках можна поспробувати призначити препарат альфа-інтерферону (по 3 млн МО тричі на тиждень) у комбінації з рибавірином (по 1000-1200 мг/добу) протягом року.

Протипоказаннями до застосування є гіперчутливість, тяжкі захворювання серця, гострий інфаркт міокарда, виражені порушення функції печінки, нирок або системи кровотворення, епілепсія та / або інші порушення функцій ЦНС; хронічний гепатит на тлі декомпенсованого цирозу печінки; хронічний гепатит у хворих, які отримують або незадовго до цього отримували терапію імунодепресантами (за винятком короткочасного попереднього лікування стероїдами).

**Побічна дія** – див розділ 7.9.

**Взаємодія з іншими препаратами** – див. розділ 7.8.

До аналогів нуклеотидів відносяться *рибавірин та ламівудин*.

**Рибавірин** - синтетичний аналог нуклеозидів. Після приймання всередину рибавірин легко і майже повністю всмоктується із шлунково-кишкового тракту. При прийманні у разовій дозі час досягнення максимальна концентрація рибавірину в плазмі крові складає 1,5 год. Абсолютна біодоступність - 45 - 65%, що пов'язано з метаболізмом при "першому проходженні" через печінку. Між дозою і показником біодоступності існує лінійна залежність. Після досягнення максимальної концентрації рибавірин швидко розподіляється в організмі. Рибавірин не зв'язується з білками плазми. При курсовому введенні рибавірин накопичується в плазмі у великій кількості. Метаболізм рибавірину здійснюється шляхом зворотного фосфорилування і розщеплення. Виведення рибавірину із організму повільне. Після одноразового приймання всередину період напіввиведення - 79 год. Після припинення курсового застосування період напіввиведення рибавірину із організму складає близько 298 годин, що свідчить про його уповільнене виведення з інших тканин організму, крім плазми. Рибавірин і його метаболіти виводяться із організму з сечею. Лише близько 10% дози виводиться з калом.

У хворих з нирковою недостатністю фармакокінетика рибавірину при одноразовому прийманні внутрішньо змінюється – максимальна концентрація збільшується.

Препарат застосовується при рецидиві хронічного гепатиту С у хворих старших 18 років, котрі раніше лікувалися інтерфероном-альфа з позитивним ефектом (нормалізація АЛТ до кінця лікувального курсу).

Рибавірин застосовують всередину в дозі 1 000 - 1 200 мг на день, розподіливши на два прийоми (вранці і ввечері). Тривалість лікування залежить від клінічного перебігу захворювання. Рекомендована тривалість курсу лікування для хворих з рецидивом захворювання після попереднього лікування – 6 місяців, а для нелікованих хворих – мінімум 24 тижні.

**Побічна дія** – див. розділ 7.9.

Безпечність та ефективність комбінованої терапії вивчена тільки при застосуванні рибавірину з інтерфероном-альфа. При появі симптомів погіршення з боку серцево-судинної системи лікування слід припинити. Рибавірин слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкими захворюваннями легенів (зокрема, хронічними обструктивними захворюваннями легень) або цукровим діабетом з появою кетоацидозу. З обережністю слід застосовувати препарат у пацієнтів з порушенням згортання крові. Не рекомендується призначати пацієнтам віком до 18 років.

**Ламівудин** – інгібує зворотню транскриптазу ВІЛ шляхом термінації ланцюга вірусної ДНК.

У комбінації із зидовудином зменшує кількість ВІЛ-1 і збільшує кількість CD4-клітин, а також значно знижує ризик прогресування хвороби та смертність від неї.

Дослідженнями встановлено синергізм ламівудину та зидовудину відносно пригнічення реплікації ВІЛ у культурі клітин. Виявлено, що при виникненні резистентності до ламівудину у штамів вірусу, стійких до зидовудину, водночас може відновитись чутливість до зидовудину.

Ламівудин потенційно інгібує реплікацію вірусу гепатиту В, перешкоджаючи прояву активності оборотної транскриптази.

Всмоктується швидко; біодоступність у дорослих і підлітків становить 80-88 %, у дітей – близько 66-68 %. Прийом з їжею подовжує час досягнення максимальної концентрації, однак значного впливу на біодоступність не виявляє, тому ламівудин можна застосовувати з їжею і без неї.

Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові при прийомі препарату з їжею – близько 3,2 години, при прийомі на порожній шлунок – близько 1 години. Ламівудин проходить через гематоенцефалічний бар'єр і в обмеженій кількості проникає у спинномозкову рідину. З білками зв'язується приблизно 36 %. Виводиться препарат переважно нирками. Елімінація ламівудину порушується при зниженні функції нирок, незалежно від того, є це наслідком хвороби нирок або віковим явищем. У таких випадках необхідна корекція дози.

Призначають для лікування гострого та хронічного гепатиту В, ВІЛ-інфекції у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами. Для дорослих та дітей старших 12 років рекомендована доза - 300 мг на добу. Середній курс лікування – 6-12 місяців.

**Побічні ефекти** – див. розділ 7.9.

Обережно призначають препарат хворим на тяжкий цироз печінки, зумовлений вірусом гепатиту В. У пацієнтів з помірним і тяжким ступенем ниркової недостатності збільшується концентрація Ламівудину в плазмі у зв'язку зі зниженням кліренсу, тому дози для них повинні бути зменшені. Обережно призначають препарат пацієнтам, які займаються потенційно небезпечними видами діяльності, що вимагають підвищеної уваги, швидкості рухових і психічних реакцій.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами** – див. розділ 7.8.

### **ЛІІІ для лікування бактеріальних інфекцій**

Антибактеріальна терапія при захворюваннях гепатобіліарної системи призначається тоді, коли є підстави припускати бактеріальну природу захворювання (лихоманка, лейкоцитоз та ін.).

«Ідеального антибіотиком» для лікування інфекцій жовчного міхура та жовчних шляхів вважають такий, що добре виводиться жовчю при прийомі всередину (тобто добре проникає в жовч), стерилізує жовч і вміст кишечника (звідки інфекція нерідко надходить у жовчний міхур і викликає запалення, не руйнується печінкою, не володіє гепатотоксичною дією і має широкий спектр дії, не руйнується пеніциліназою.

Виходячи з цього, ЛЗ, що використовуються для лікування бактеріальних інфекцій гепатобіліарної системи, поділяються на засоби, що проникають у жовч у дуже високих концентраціях, і у досить високих концентраціях:

**1. Антибактеріальні препарати, які проникають у жовч в дуже високих концентраціях** Найбільшої концентрації в жовчі досягають ампіцилін і рифампіцин. Це антибіотики широкого спектру дії, до яких чутливі більшість збудників бактеріальних інфекцій жовчного міхура та жовчовивідних шляхів.

*Ампіцилін* - відноситься до напівсинтетичних пеніцилінів, пригнічує активність ряду грамнегативних (кишкова паличка, ентерококи, протей) і грампозитивних бактерій (стафілококи і стрептококи). Добре проникає в жовчні шляхи навіть при холестазі, призначається всередину по 0,5г 4 рази на день або внутрішньом'язово по 0,5-1,0г кожні 6 годин.

*Оксацилін* - напівсинтетичний пеніцилін, має бактерицидну дію переважно на грампозитивну флору (стафілокок, стрептокок), але неефективний відносно більшості грамнегативних бактерій. На відміну від пеніциліну діє на пеніциліназоутворюючі стафілококи. Добре накопичується в жовчі і призначається всередину по 0,5г 4-6 разів на день до їди або по 0,5г 4-6 разів на день внутрішньом'язово.

*Ампіокс* (ампіцилін + оксацилін) - препарат бактерицидної дії широкого спектру, пригнічує активність пеніциліназоутворюючих стафілококів. Створює в жовчі високу концентрацію. Призначається по 0,5г 4 рази на день всередину або внутрішньом'язово.



*Рифампіцин* - напівсинтетичний бактерицидний антибіотик широкого спектру дії. Рифампіцин не руйнується пеніциліназою, але на відміну від ампіциліну не проникає в жовчні шляхи при застійних явищах у них. Препарат приймається всередину по 0,15г 3 рази на день.

## **2. Препарати, які проникають у жовч в досить високих концентраціях**

*Пеніцилін (бензилпеніцилін-натрій)* - бактерицидний препарат, активний відносно грампозитивної флори і деяких грамнегативних коків, на більшість грамнегативних мікроорганізмів не діє. Не активний у відношенні пеніциліназоутворюючих стафілококів. Призначається внутрішньом'язово по 500 000-1 000 000 ОД 6 разів на добу.

*Феноксиметилпеніцилін* - призначається всередину по 0,25г 6 разів на добу до їди.

*Тетрацикліни* - мають бактеріостатичну дію як на грампозитивну, так і на грамнегативну флору. Призначаються всередину по 0,25г 4 рази на день. Високоефективними є напівсинтетичні похідні тетрацикліну. Метациклін приймають у капсулах по 0,3г 2 рази на день. Доксициклін призначається всередину в 1-й день по 0,1г 2 рази на день, потім по 0,1г 1 раз на день.

**Антибіотики групи цефалоспоринів.** Застосовуються цефалоспорини I покоління - цефалоридин (цепорин), цефалотин (кефлін), цефазолін кефзол); II покоління - цефалексин (цепорекс), цефуроксим (кетоцеф), цефамандолом (мандол); III покоління - цефотаксим (клафоран), цефтриаксон (лонгацеф), цефтазидим (фортум).

Препарати I покоління пригнічують більшість стафілококів, стрептококів, багато штамів кишкової палички, протей.

Цефалоспорини II покоління мають ширший спектр дії на грамнегативні бактерії, пригнічують резистентні до препаратів I покоління кишково паличку, різні ентеробактерії.

Ще ширшим спектром дії володіють цефалоспорини III покоління, вони пригнічують, крім перерахованих бактерій, сальмонели, шигели. Кефзол - вводиться внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 0,5-1г кожні 8 год. Цепорин - вводиться внутрішньом'язово по 0,5-1г кожні 8 год. Клафоран - вводиться внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 2г 2 рази на день.

**Препарати фторхінолонів** мають бактерицидні властивості, широкий спектр дії, досить добре проникають у жовч. Призначаються при важкій інфекції жовчовивідних шляхів.

*Абактал (нефлуксацин)* - призначається всередину по 0,4г 2 рази на день під час їди або внутрішньовенно краплинно - 5 мл (0,4г) в 250 мл 5% розчину глюкози.

*Таривід (офлоксацин)* - призначається по 0,2г 2 рази на день.

*Ципролет (ципрофлуксацин)* - призначається по 0,5г 2 рази на день.

При загостренні хронічних інфекцій жовчовивідних шляхів лікування антибактеріальними засобами проводиться протягом 7-10 днів.

Детально клінічна фармакологія антибактеріальних засобів описана у розділі 2.

## **7.6. Клінічна фармакологія засобів дезинтоксикаційної терапії**

Засобами, які знімають інтоксикацію, є ентеросорбенти й інфузійні розчини.

**Ентеросорбенти** використовуються в гепатології при метеоризмі, а також їх включають до схеми дезинтоксикаційної терапії.

*Ентеродез* – це препарат низькомолекулярного полівінілпіролідону з молекулярною масою 12600-12700. Прийнятий всередину ентеродез пов'язує токсини, що надходять в шлунково-кишковий тракт або утворюються в організмі, і виводить їх через кишечник. Призначається всередину в дозі 5г 1-2 рази на день протягом 2-7 днів (до зникнення інтоксикації). Перед вживанням ентеродез слід розчинити в 100 мл кип'яченої води.

*Вугілля активоване (карболен)* адсорбує гази (тому препарат особливо показаний при метеоризмі) і токсини. Призначається в таблетках по 0,5г - 2-3 таблетки 3-4 рази на день. Аналогічно діє *вугілля активоване рослинне* - по 2 капсули 2-3 рази на день всередину.

*Поліфепан* - препарат, що отримують при переробці лігніну - продукту гідролізу вуглеводних компонентів деревини; має високу адсорбуючу здатність, адсорбує токсини і бактерії в шлунково-кишковому тракті, зменшує метеоризм, загальну інтоксикацію, сприяє сорбції жовчних кислот і зменшує холагенову діарею. Призначається всередину у вигляді гранул перед їдою по 1 столовій ложці в 1/2 склянки кип'яченої води 3 рази на день.

*Беласорб* - препарат активованого вугілля, застосовується по 1 чайній ложці на 1/2 склянки води тричі на день.

На сьогоднішній день в комплексному лікуванні хворих з важкою патологією гепатобіліарної системи (активний гепатит, цироз, хронічна печінкова енцефалопатія, загострення жовчокам'яної хвороби тощо) провідне місце займає *дезинтоксикаційна терапія*.

З цією метою використовуються *комбіновані інфузійні розчини*. 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 циркулюючої крові; розщеплюючись в організмі, залучаються до процесів обміну. Використовуються також препарати полівінілпіролідону, полівінілового спирту, сорбіту та ін. Вони маючи

комплексотворні властивості, зв'язують ендogenousні й екзогенні токсичні продукти.

**Реополіглюкін** — 10 % розчин гідролізованого декстрану з молекулярною масою 30000-40000 D в ізотонічному розчині натрію хлориду.

Після введення у вену циркулює в крові кілька днів, проте близько 70 % дози виводиться нирками протягом першої доби. Незначна частина метаболізує до глюкози. 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 дезинтоксикаційні властивості. Вводять внутрішньовенно крапельно чи струминно 400-1500 мл на добу.

Побічна дія – див. розділ 7.9.

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.

Побічна дія і протипоказання такі самі, як у реополіглюкіну. Протипоказаний також при цукровому діабеті.

**Реоглюман** — 10 % розчин декстрану, 5 % розчин маніту, 0,9 % розчин натрію хлориду. Поліфункціональний плазмозамінник. Має такі самі властивості, як і реополіглюкін, крім того підвищує діурез.

Побічна дія – див. розділ 7.9.

**Желатиноль** — це 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. Після введення внутрішньовенно (повільно, протягом доби) майже 40 % виводиться нирками, решта проникає в тканини і бере участь у

метаболічних процесах. 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. Вводять внутрішньовенно струминно чи крапельно, 20-30 мл/кг маси тіла хворого на добу.

Протипоказання: нефрит.

**Гемофузин** містить желатин, натрію хлорид, натрію гідроксид.

**Неогемодез** — 6 % розчин низькомолекулярного полівінілпіролідону, середня молекулярна маса 6000-10000 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.

**Полідез** — 3 % розчин низькомолекулярного полівінілового спирту (молекулярна маса 10000-12000 D) в ізотонічному розчині натрію хлориду. Підвищує об'єм циркулюючої крові, поліпшує мікроциркуляцію, надходження кисню до тканин, має дезінтоксикаційні властивості. Близько 60-65 % введеної дози препарату виводиться нирками протягом першої доби, підвищуючи діурез. 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 – див. розділ 7.9.

Протипоказання: недостатність кровообігу, крововилив у мозок.

**Сорбіт** — шестиатомний спирт, білі кристали, солодкуваті на смак. 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. Збільшує об'єм циркулюючої крові, підвищує артеріальний тиск, стимулює мікроциркуляцію, нирковий кровотік, підвищує діурез. Активізує перистальтику кишок. Вводять внутрішньовенно струминно чи краплинно 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, інфукол** - 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.

Побічна дія: див. розділ 7.9.

Протипоказання: гіпергідратація, гіперволемія, декомпенсована недостатність серця, недостатність нирок, кардіогенний набряк мозку, внутрішньочерепна кровотеча, тяжкі порушення згортання крові, підвищена чутливість до крохмалю.

## **7.7. Клінічна фармакологія ЛП для усунення больового синдрому**

При інтенсивних болях в правому підребер'ї, болісній нудоті і повторному блюванні, що не приносить полегшення, призначають периферичні М-холінолітики: 1 мл 0,1% розчину *атропіну сульфату* або *метацину*, 1 мл 0.2% розчину *платифіліну гідротартрату* підшкірно, 1 мл 0.1% розчину *хлорозилу* підшкірно або внутрішньом'язово. Периферичні М-холінолітики володіють високою спазмолітичною активністю, причому *хлорозил* в 2-3 рази ефективніший, ніж *атропін* і *метацин*. Окрім того, периферичні М-холінолітики мають протиблювотну дію, пригнічують секрецію підшлункової залози, кислото- і ферментоутворення в шлунку. *Атропін* викликає ряд побічних ефектів: сухість в роті, розширення зіниць, диплопію, підвищення внутрішньоочного тиску, зрідка - утруднення сечовипускання, психічні розлади.

**Метацин і хлорозил** погано проникають через гематоенцефалічний бар'єр, у зв'язку з чим їх застосування не супроводжується вираженими побічними реакціями, характерними для *атропіну*.

Після зняття інтенсивного болю препарати цієї групи можуть бути призначені всередину: метацин в дозі 0,004-0,006г, платифілін - по 0,005г, хлорозил по 0,002-0.004г 2-3 рази на день.

Протипоказаннями до призначення периферичних М-холінолітиків є: глаукома, аденома передміхурової залози.

За наявності протипоказань і поганої переносимості периферичних М-холінолітиків можна рекомендувати селективний М-холінолітик *гастроцепін*, який не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і практично позбавлений побічних дій. Гастроцепін застосовується всередину або внутрішньом'язово по 50 мг 2-3 рази на день.

Для зняття болю застосовуються також міотропні спазмолітики: 2 мл 2% розчину *папаверину гідрохлориду*, 2 мл 2% розчину *но-шпи* підшкірно або внутрішньом'язово 2-3 рази на день, 2 мл 0.25% розчину *фенікаберану* внутрішньом'язово (володіє також помірною седативною дією). Міоспазмолітики не впливають на секреторну функцію підшлункової залози і шлунку, тому їх можна поєднувати з М-холінолітиками для посилення ефекту знеболення.

На самому початку нападу жовчної коліки біль може зніматися також прийомом 0,0005 г нітрогліцерину під язик.

При сильних болях використовуються ненаркотичні анальгетики: *анальгін* 2 мл 50% розчину внутрішньом'язово або внутрішньовенно у поєднанні з *папаверином*, *но-шпою* і *димедролом*; *баралгін* 5 мл внутрішньом'язово. При болях, що не знімаються, доводиться застосовувати наркотичні анальгетики: 2 мл 2% розчину *промедолу* внутрішньом'язово. Проте не слід застосовувати морфін, оскільки він викликає спазм сфінктера Одді, перешкоджає відтоку панкреатичного соку і жовчі, викликає блювання.

При інтенсивних болях можна рекомендувати 2-4 мл 0.25% розчину *дроперидолу* в 200-300 мл 5% розчину глюкози внутрішньовенно краплинно, а також паранефральні новокаїнові блокади.

Периферичні М-холінолітики і міотропні спазмолітики ефективні в основному при гіпертонічних типах дискінезії жовчного міхура, для яких характерні інтенсивні болі в правому підребер'ї з типовою іррадіацією, виникають у зв'язку з погрішністю в їжі або психоемоційними перевантаженнями.

За наявності у хворого в періоді загострення хронічного холецистити гіпотонічної дискінезії жовчного міхура (скарги на монотонні тупі або ниючі болі, відчуття тяжкості в правому підребер'ї) препарати холінолітичної і спазмолітичної дії протипоказані, оскільки вони в більшості випадків посилюють гіпотонію жовчовивідних шляхів, погіршують відтік жовчі, сприяють її застою.

У цих випадках можна рекомендувати холекінетики (вони підвищують тонус жовчного міхура, сприяють його спорожненню і тим самим зменшують або усувають больові відчуття в правому підребер'ї): *рослинні олії* (соняшникова, оливкова) по 1-2 столових ложки 3 рази на день перед їжею, багатоатомні спирти - ксиліт або сорбіт по 15-20г на 1/2 склянки теплої води 2-3 рази на день, 20-25% розчин *магнію сульфату* по 1 столовій ложці 2-3 рази на день перед їжею.

Ці ліки володіють холекінетичною активністю, викликають скорочення жовчного міхура і його спорожнення завдяки вивільненню інтестинального холецистокініну із слизової оболонки дванадцятипалої кишки.

При болях в області підребер'я, обумовлених застоєм жовчі в жовчному міхурі при гіпотонічній дискінезії, показані дуоденальні тюбажі без зонда ("сліпі дуоденальні зондування"): хворий приймає вранці натще 20-25г ксиліту (або сорбіту), розчиненого в 100-150 мл теплої кип'яченої води, після цього він повинен лежати 1,5-2 год на правому боці з теплою грілкою. Цю процедуру проводять 2 рази на тиждень, курс лікування складається з 6-8 процедур. За відсутності сорбіту можна використовувати 2 ложки рослинної олії (оливкової, соняшникової). Слід пам'ятати, що холекінетики і дуоденальні тюбажі протипоказані при калькульозному холециститі або при підозрі на



наявність каменів в жовчовивідних шляхах, оскільки разом з енергійним відтоком жовчі можливе просування каменів і їх утиск в шийці жовчного міхура або протоках, поява або різке посилення болю.

При вираженому больовому синдромі у хворого на хронічний холецистит з гіпотонічною дискінезією в періоді загострення доцільніше використовувати ненаркотичні анальгетики, а надалі у міру зняття загострення - холекінетики.

Регулюючим впливом на тонус гладкої мускулатури жовчовивідних шляхів і протиблювотною дією володіє *метоклопрамід* (*церукал*), який можна застосовувати всередину або внутрішньом'язово по 10 мг 3-4 рази на день при будь-якому типі дискінезії жовчовивідних шляхів.

При поєднанні гіпотонії жовчного міхура з гіпертонусом сфінктерів Люткенса і Одді необхідно спочатку призначити холеспазмолітики (метацин, хлорозил, но-шпа та ін.) з подальшим застосуванням холекінетиків (магнію сульфат, ксиліт, сорбіт тощо).

Класичним селективним міотропним спазмолітиком є *дуспаталін* (*мебеверину гідрохлорид*). Це єдиний на українському фармацевтичному ринку пролонгований спазмолітик. Ключовою особливістю препарату є те, що при його застосуванні скорочення гладких м'язів пригнічуються не повністю - зберігається нормальна перистальтика після усунення гіпермоторики.

Експериментально доведено, що дуспаталін володіє двома механізмами дії на міоцити. По-перше, в терапевтичних дозах діюча речовина дуспаталіну — мебеверин — чинить прямий блокуючий вплив на натрієві канали гладком'язових клітин, сприяючи обмеженню притоку натрію в цитоплазму і запобіганню наступному за ним м'язовому спазму. По-друге, мебеверин непрямым чином зменшує відтік іонів калію з клітини і внаслідок цього не викликає гіпотонії. У стінці травного каналу є  $\alpha_1$ -адренорецептори, асоційовані з депо іонів кальцію. Це депо постійно відновлює рівень кальцію з позаклітинного середовища. Стимуляція  $\alpha_1$ -адренорецепторів сприяє мобілізації іонів кальцію з депо всередину клітки, що призводить до відкриття каналів для іонів калію і, отже, до зниження тонуусу гладком'язової клітини. Мебеверин блокує наповнення депо позаклітинним кальцієм. Якщо  $\alpha_1$ -адренорецептор активується у присутності мебеверину, депо після

спустошення не може знову поповнитися. Внаслідок цього відтік іонів калію з клітини припиняється, гіпотонія або релаксація не виникає. Це і є основою найважливішої переваги дуспаталіну, яка полягає в нормалізації тонузу гладких м'язів кишечника і сфінктера Одді.

Відсутність рефлекторної гіпотонії кишечника дозволяє застосовувати дуспаталін не тільки у хворих з синдромом подразненого кишечника, у котрих виявлена діарея, але і у випадках, коли основним симптомом є закрєп і здуття кишечника. Окрім того, препарат може з успіхом застосовуватися для зняття функціонального абдомінального болю при пілороспазмі.

Дуспаталін має переваги при лікуванні пацієнтів з гіпертонусом сфінктера Одді. Мебеверин в 20–40 разів ефективніший, ніж папаверин за здатністю розслабляти сфінктер Одді. Завдяки тому, що препарат не викликає надмірної гіпотонії, він оптимальний при лікуванні хворих із змішаними порушеннями моторики, наприклад при гіпертонусі сфінктера Одді і одночасній гіпотонії жовчного міхура. Подібний варіант вторинної дискінезії жовчовивідних шляхів зустрічається найчастіше при органічних захворюваннях травного тракту. Препарат ефективно зменшує вираженість больового синдрому, пов'язаного з дисфункцією жовчного міхура і сфінктера Одді, у пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою, а також після холецистектомії.

Препарат також рекомендований до застосування в пізній післяопераційний період після втручань на органах травлення для зняття болю, диспепсії, метеоризму і порушень стільця.

У лікуванні пацієнтів з хронічним панкреатитом важливою особливістю є здатність дуспаталіну впливати тільки на змінений тонус сфінктера Одді, усувати його спазм і не викликати гіпотонію. Як гіпертонус сфінктера Одді, що призводить до внутрішньопротокової гіпертензії, так і його недостатність, яка призводить до дуоденопанкреатичного рефлюксу з активацією панкреатичних ферментів у вірсунговій протоці, сприяють прогресуванню панкреатиту і збільшенню виразності больового синдрому. Нездатність викликати недостатність сфінктера Одді робить дуспаталін спазмолітиком вибору при хронічному панкреатиті, оскільки інші спазмолітики цієї особливості не мають.

Дуспаталін не володіє побічними ефектами, не має антихолінергічної активності і, відповідно, не викликає побічних реакцій, які притаманні атропіноподібним лікарським засобам.

Мебеверін можна призначати при глаукомі і гіперплазії передміхурової залози, коли протипоказані холінолітичні засоби.

При пероральному прийомі більше 90% дози мебеверину всмоктується в кишечнику, але в незміненому вигляді препарат в крові не визначається, оскільки він метаболізується до неактивних продуктів в стінці кишечника і в печінці.

Таким чином, дуспаталін володіє селективністю дії відносно гладких м'язів травного тракту, не впливає на гладку мускулатуру судин і, отже, не має системних ефектів. Метаболіти препарату активно виводяться з сечею. Кумуляції мебеверину в організмі людини не відбувається, тому навіть у літніх людей немає необхідності змінювати його дозу.

Препарат випускається у сучасній лікарській формі – капсулі з мікросферами препарату.

Протипоказання до призначення дуспаталіну укр. обмежені — гіперчутливість до препарату, вагітність, порфірія; препарат не слід призначати пацієнтам, що керують транспортом і працюють з рухомими механізмами.

## **7.8. Підходи до раціонального вибору ЛП при захворюваннях гепатобіліарної системи**

Вибір раціонального жовчогінного засобу здійснюється в залежності від фази хронічного холециститу (загострення або ремісія) і супутнього типу дискінезії (гіпо- або гіпертонічної).

При загостренні хронічного холециститу і наявності жовчної коліки застосовуються переважно холеспазмолітики (платифілін, метацин, но-шпа, папаверин), у наступні кілька днів після загострення (іноді і з самого початку) - жовчогінні засоби з вираженою протизапальною та протимікробною дією (нікодин), у подальшому в міру стихання запального процесу призначаються й інші холеретики; через 7-8 днів після зняття загострення можливе застосування холецистокінетиків (при гіпотонії жовчовивідних шляхів).

При виявленні в жовчі паразитів проводиться специфічна терапія:

а) при опісторхозі, фасціольозі, клонорхозі препаратом вибору є хлоксил, який призначають у вигляді порошку по 2 г на склянку молока, 3-5 разів на день, протягом 2-х днів;

б) при стронгілоїдозі, трихоцефальозі, анкілостомозі: вермокс по 1 табл. 3 рази на день, три дні, з повторенням курсів через 2 - 4 тижні або комбантрін - по 0,25г 1 раз на день, протягом 3-х днів;

в) при лямбліозі: фуразолідон - по 0,15г 4 рази на день чи фазижин по 2г одноразово, або трихопол (флагіл, метронідазол) - по 0,25г 3 рази на день, 5-7 днів, чи амінохінолін - по 0,1г 3 рази на день протягом 5-и днів.

### **Спільне застосування ЛП, які впливають на функцію гепатобіліарної системи**

До комплексних ЛП, які впливають на функцію гепатобіліарної системи відносяться поліферментні препарати та гепатопротектори.

Поліферментні ЛП в гепатології застосовуються при порушенні травлення, яке виникає при запально-дистрофічних захворюваннях печінки та жовчного міхура внаслідок зниження секреції жовчі. До поліферментних належать препарати, які містять у своєму складі компоненти жовчі, панкреатин, геміцелюлазу (фестал, дигестал, котазим-форте, мензим, панстал, рустал, ензистал тощо). Їх випускають у драже або таблетках, вкритих оболонкою. Ферменти, які містяться в препаратах, полегшують перетравлювання білків, жирів, вуглеводів і сприяють повнішому всмоктуванню останніх у тонкому кишечнику. Екстракт жовчі сприяє емульгуванню жирів, збільшує активність ліпази, поліпшує всмоктування жирів і розчинних у жирах вітамінів. Фермент геміцелюлоза сприяє розщепленню рослинної клітковини. Ці властивості препаратів призводять до поліпшення функціонального стану шлунково-кишкового тракту, нормалізації процесу травлення. Препарати не всмоктуються і діють у просвіті шлунково-кишкового тракту. Вміст драже або таблеток захищений кислотостійкою оболонкою, яка запобігає інактивації ферментів, що входять до складу препаратів хлористоводневою кислотою шлунка. Розчинення оболонки і вивільнення ферментів відбувається у тонкому кишечнику, тобто у

лужному середовищі, яке є оптимальним для прояву активності ферментів.

Призначають по 1-2 драже/таблетки з невеликою кількістю рідини під час або відразу після кожного прийому їжі. Їх не слід розжовувати. Тривалість лікування може становити від кількох днів до кількох місяців і навіть років (у разі необхідності постійної замісної терапії при хронічних запально-дистрофічних захворюваннях печінки та жовчного міхура).

Побічна дія: дуже рідко можливе виникнення нудоти й діареї, підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові, а також таких реакцій підвищеної чутливості, як почервоніння шкіри, слезотеча та чхання.

До комбінованих гепатопротекторів відносяться есенціале, гепабене, гепатофальк планта, левасил, симепар тощо (див. розділ 7.3).

Холагогум - оригінальний рослинний лікарський засіб, що містить збалансований склад активних компонентів. Екстракт чистотілу має спазмолітичну та знеболювальну дію відносно шлунка та жовчного міхура, посилює виділення жовчі (жовчогінна дія). Екстракт куркуми має холеретичну (стимулює вироблення жовчі), холецистокінетичну (стимулює випорожнення жовчного міхура) та протизапальну дії; збільшує секрецію залоз шлунка і, таким чином, при стані зниженої кислотності нормалізує її.

### **Взаємодія з ЛП інших фармакологічних груп**

Сумісне застосування **алохолу** з холеретиками, синтетичними або рослинного походження, посилює жовчоутворення; комбінація препарату з проносними препаратами призводить до ліквідації закрепів; препарат сприяє кращому всмоктуванню жиророзчинних вітамінів; застосування алохолу з антисептиками або хіміотерапевтичними засобами при інфекційних процесах у печінці або жовчних шляхах покращує терапевтичну ефективність останніх.

**Кислота дегідрохолева** покращує всмоктування жиророзчинних вітамінів, посилює дію оксафенаміду.

Комбінування **холензиму** з проносними препаратами призводить до ліквідації закріпів і зменшення всмоктування токсичних речовин з кишечника. Холензим можна застосовувати з антисептиками чи хіміотерапевтичними засобами при інфекційних процесах у печінці чи жовчних шляхах.

**Ліпоєва кислота** може знизити ефективність циспластину. Ліпоєва кислота може зв'язувати метали, тому її не варто призначати з препаратами, що містять метали, наприклад, препаратами заліза, магнію, молочними продуктами, оскільки вони містять кальцій. Оскільки препарат може посилювати гіпоглікемічний ефект інсуліну або пероральних протидіабетичних засобів, рекомендується регулярний контроль цукру, особливо на початку терапії.

**Глутаргін** при одночасному застосуванні з амінофіліном і тіазидними діуретиками потенціює підвищення концентрації ендогенного інсуліну у крові. Естроген і пероральні контрацептиви можуть викликати підвищення рівня гормону росту, викликане глутаргіном, і ослабити глюкагонову і інсулінову відповідь на глутаргін. Одночасне застосування глутаргіну із спіронолактоном викликає важку гіперкаліємію. Глутаргін може потенціювати ефект дипіридамолу і ослаблювати ефект вінбластину. Лів 52 з обережністю слід призначати пацієнтам з гострими захворюваннями ЖКТ. Тіотриазолін *не* слід призначати одночасно із засобами, що мають кислу реакцію, оскільки можлива його інактивація.

Не дозволяється використовувати для розведення **есенціале** розчини електролітів.

**Орніцетил** здатний викликати алергічні реакції, нудоту, блювання.

Орніцетил несумісний з пеніциліном, вітаміном К, рифампіцином, мепробаматом, діазепамом, фенобарбіталом, етіонамідом.

**Тіотриазолін, хофітол** не мають встановленої взаємодії з іншими препаратами.

**Оксафенамід** застосовується одночасно зі спазмолітиками, холінолітиками та антибіотиками.

**Урсодезоксихолева кислота** не може бути застосовувана одночасно з холестираміном, холестиполом або антацидними препаратами, які містять алюмінію гідроксид та (або) смектит (алюмінію оксид), оскільки ці препарати зв'язують урсодезоксихолеву кислоту в кишечнику і таким чином знижують її поглинання й ефективність. Якщо ж застосування препаратів, що містять одну з цих речовин, все ж є необхідним, їх потрібно застосовувати принаймні за 2 години до або після прийому урсодезоксихолевої кислоти. В окремих випадках урсодезоксихолева кислота може знижувати всмоктування ципрофлоксацину. Урсодезоксихолева кислота може посилити поглинання циклоспорину з кишечника, підвищує ефект пероральних протидіабетичних засобів. Урсодезоксихолева кислота знижує максимальну концентрацію в плазмі і площі під кривою кальцієвого антагоніста нітрендипіну.

Тривале введення **білігніну** може порушити всмоктування жиророзчинних вітамінів.

**Адеметіонін** має кислу рН (що може викликати неприємні відчуття в ділянці епігастрію), тому слід уникати паралельного прийому препаратів з кислою рН. При зміні кольору ліофілізованого розчину або таблеток адеметіоніну слід утриматися від їх використання.

Токсичність **гепасолу** підвищується при хронічній нирковій недостатності, цукровому діабеті. Одночасне призначення гепасолу зі спіронолактоном викликає важку гіперкаліємію. Гепасол несумісний з тіопенталом, ізоніазидом, пеніциламіном, пероральними контрацептивами.

**Ербісол** потенціює дію антибактеріальних засобів й інтерферонів, його не слід приймати разом з алкоголем (нейтралізує репаративну дію макрофагів), а також імуномодуляторів, які можуть стимулювати гуморальний імунітет, що перешкоджає дії Т-кілерів.

**Тиквеол** не рекомендується приймати одночасно з  $H_2$ -гістаміноблокаторами, інгібіторами протонного насосу, препаратами вісмуту.

**Цинарін** підсилює дію етанолу, ноотропних, седативних, гіпотензивних і судинорозширювальних ліків.

При застосуванні **флумецинолу** слід враховувати, що у зв'язку з індукцією ферментів печінки препарат може прискорити метаболізм одночасно вживаних інших ліків.

**Антибіотики (неоміцин) та антациди**, що не абсорбуються, знижують ефект нормазе.

**Вітамін В<sub>1</sub>** послаблює ефект деполяризувальних міорелаксантів. Придоксин гальмує перетворення тіаміну у тіамінопірофосфат, посилює алергізацію. Тіамін фармакологічно несумісний (в одному шприці) з пеніциліном, стрептоміцином, ніотиною кислотою.

Хлорпромазин, іміпрамін, амітриптилін порушують (блокада флавінокінази) включення **вітаміну В<sub>2</sub>** (рибофлавіну) у флавін-мононуклеотид, флавін-аденін-динуклеотид і збільшують його виведення з сечею. При одночасному застосуванні з тиреоїдними гормонами прискорюється метаболізм рибофлавіну. Під впливом М-холіноблокаторів збільшується його всмоктуваність і біодоступність (через уповільнення перистальтики кишечника). Прийом рибофлавіну можна поєднувати з протианемічними засобами, антигіпоксантами, анаболіками. Препарат попереджує або зменшує небажані ефекти хлорамфеніколу (порушення гемопоезу, неврит зорового нерва). У разі одночасного застосування з тетрациклінами можливе зниження їхньої активності.

**Вітамін В<sub>5</sub>** (пантотенат кальцію) підвищує ефективність серцевих глікозидів, зменшує токсичний вплив стрептоміцину та інших протитуберкульозних засобів. Вітамін В<sub>5</sub> необхідний для нормального засвоєння і метаболізму фолієвої кислоти.



**Вітамін Е** посилює ефект стероїдних засобів та НПЗП, серцевих глікозидів, знижує токсичність останніх, а також вітамінів А і D.

**α-інтерферон** порушує метаболізм циметидину, фенітоїну, варфарину, теофіліну, діазепаму, пропранололу. Слід уникати комбінацій з препаратами, що діють на ЦНС, з імунодепресантами. Протягом всього курсу необхідно контролювати вміст формених елементів крові і функцію печінки. Для пом'якшення побічної дії (грипоподібних симптомів) рекомендується одночасне призначення парацетамолу.

### **Особливості використання ЛП при наявності супутньої патології**

При лікуванні ЛП, що впливають на гепатобіліарну систему, необхідно враховувати наявність супутньої патології, оскільки кожен з препаратів має протипокази до застосування.

**Алохол** не використовують при гострих гепатитах, гострій та підгострій дистрофії печінки, обтураційній жовтяниці, гострому ентероколіті.

**Кислота дегідрохолева** не може бути застосована при гострому гепатиті, закупорці жовчних шляхів, емпіємі жовчного міхура.

**Холензим** протипоказаний при гострому панкреатиті, загостренні хронічного панкреатиту, гострому гепатиті, гострій дистрофії печінки, загостренні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, підвищеній чутливості до компонентів препарату; його не використовують у дітей до 12 років.

Необхідна обережність при призначенні **ліпоевої кислоти** хворим із гіперацидним гастритом, виразковою хворобою шлунка та 12-палої кишки.

При призначенні **глутаргіну** пацієнтам з порушеннями функцій ендокринних залоз слід враховувати, що препарат стимулює секрецію інсуліну та гормону росту.

**Орніцетил** з обережністю призначають при вираженій нирковій недостатності (концентрація креатиніну більше 3 мг/100 мл).

**Урсодезоксихолева кислота** протипоказана при гострому запаленні жовчного міхура або жовчовивідних шляхів, при непрохідності жовчних проток (загальної жовчної протоки або протоки міхура).

### **ЛП, які можуть негативно впливати на стан печінки**

Спектр медикаментозних пошкоджень печінки надзвичайно широкий. Медикаментозні пошкодження необхідно мати на увазі при встановленні етіології будь-якого гострого або хронічного захворювання печінки.

Ліки, що викликають ураження печінки, підрозділяються на дві групи: дійсні гепатотоксини, що викликають облігатні реакції, і гепатотоксини, що викликають з факультативні реакції (пов'язані з ідіосинкразією).

Медикаментозні реакції, що викликаються препаратами першої групи, визначаються дозою і часом прийому ліків, відтворюються в експерименті і розвиваються у більшості осіб.

Медикаментозні реакції при прийомі препаратів другої групи не залежать від дози препарату, розвиваються лише у небагатьох осіб, особливо чутливих до даного препарату. Частота гепатотоксичних пошкоджень при використанні цих ліків складає 0,1%, але прояви мінімальних порушень функцій печінки досягають 10%.

*Механізм гепатотоксичних пошкоджень.* До цитотоксичних ліків належать пуроміцин і тетрациклін; до холестатичних — анаболічні стероїди, літохолева кислота. Ці речовини викликають ураження печінки за допомогою вибіркового порушення секреції в жовчні каналці.

У другій групі факультативних гепатотоксинів виділяють дві підгрупи. Перша підгрупа включає ті речовини, які викликають ураження печінки за рахунок алергічних реакцій. Характерний розвиток грануломатозного запалення з присутністю великого числа еозинофілів і інших алергічних реакцій з лихоманкою, висипом, еозинофілією. Факультативні гепатотоксини другої підгрупи викликають медикаментозне ураження печінки за рахунок токсичних метаболітів, лікарських засобів, що утворюються в печінці в процесі біотрансформації.

## ***Гепатотоксичні реакції, залежні від дози ліків (облігатні)***

***Саліцилати.*** При використанні 2г саліцилатів на добу розвивається фокальний гепатоцелюлярний некроз у 2/3 пацієнтів. Хворі з порушеним обміном колагену в печінці особливо чутливі до цих препаратів. Стеатоз печінки, зокрема розвиток синдрому Рейя, було виявлено у дітей, котрих лікували саліцилатами.

Великі дози *тетрацикліну* викликають ураження, схоже з картиною гострої жирової дистрофії печінки у вагітних, з центральними і проміжними некрозами і згодом з жировими включеннями в цитоплазмі гепатоцитів. Можливий розвиток печінкової недостатності. Для профілактики цього ускладнення добова доза препарату не повинна перевищувати 2 г при прийомі вередино і 1 г при внутрішньовенному введенні.

***Антиметаболіти.*** Ушкоджувальна дія на печінку таких препаратів, як 6-меркаптопурин, метотрексат, уретан призводить до зміни біохімічних показників — підвищення активності амінотрансфераз і лужної фосфатази сироватки, затримки бромсульфалеїну і дуже рідко до підвищення рівня білірубину в сироватці крові. У числі морфологічних змін печінки описані некрози і ожиріння гепатоцитів, запальна інфільтрація з фіброзом портальних трактів після застосування метотрексату і 6-меркаптопурину; може також ушкоджуватися епітелій судин. Ураження печінки розвивається не тільки відразу ж після прийому препарату, але і протягом 3 тижнів після припинення лікування; у цих випадках дію препарату важко відрізнити від природного перебігу захворювання.

Ураження печінки, обумовлені лікарською ідіосинкразією (факультативні). *Факультативні лікарські ураження печінки можуть виникати при дії будь-яких ліків. Особливості метаболічних та імунних реакцій визначають характер змін у печінці. У більшості випадків кожному препарату властивий певний тип ураження печінки. Проте ряд препаратів може викликати різні морфологічні зміни в печінці залежно від індивідуальної чутливості хворого. Так, наприклад, галотан (фторотан), ізоніазид і парацетамол можуть викликати централобулярний і масивний некроз печінки; метилдофа — гострий або хронічний гепатит, а у ряді випадків — важкий масивний некроз печінки.*

## **Вплив функціонального стану печінки на біодоступність та клінічну ефективність ЛП**

Зміна функціонального стану печінки, що виникає при її захворюваннях, призводить до зміни біодоступності та клінічної ефективності ЛП.

### **I. Зміни фармакокінетики відбуваються з кількох причин:**

- а) метаболізуюча функція печінки знижена, бо функціональна діяльність гепатоцитів знизилась або/і зменшилась їх кількість;
- б) при цирозі печінки розвивається порто-кавальне шунтування і гепатоцити недостатньо дістають крові з препаратом;
- в) гіпопротеїнемія веде до зменшення зв'язування ліків з білками і до збільшення в крові циркулюючих фармакологічно активних препаратів;
- г) ліки внаслідок розподілу потрапляють в асцитичну чи набрякову рідину і втрачають ефективність.

Ліки, що швидко метаболізуються в печінці, при цирозі печінки збільшують свою біодоступність (лабетолол, пропранолол, ізоптин), а для препаратів, що повільно метаболізуються в печінці, з низьким печінковим кліренсом при першому проходженні його слід інтервали між прийомами збільшити, оскільки період  $T_{1/2}$  продовжується (діазепам, лоразепам, теофілін).

### **II. Зміни фармакодинаміки.**

1. Змінюється реакція ЦНС на опіоїди, седативні й протиепілептичні засоби.

2. Порушується водно-електролітна рівновага з затримкою натрію, асцитом і набряками, які рефрактерні до сечогінних засобів.

*При захворюваннях печінки* всі препарати призначаються строго з показаннями, лікар повинен знати побічні ефекти й шляхи корекції. Печінкова недостатність супроводжується *печінковою енцефалопатією*. У цих випадках не можна призначати опіоїди (дадуть коматозний стан). Найбільш безпечний у цьому випадку петідин. Серед транквілізаторів найкращий лоразепам і оксазепам, як снодійне – темазепам (їх  $T_{1/2}$  нетривалий).

Протиепілептичні препарати призначають у якнайменших дозах. Фенобарбітал може викликати кому, натрій вальпроат – гепатотоксичний. За показаннями кращі трициклічні антидепресанти, а не інгібітори МАО.

НСПЗ затримують натрій, підвищується ризик кровотеч, бо при хворобах печінки порушуються гемостатичні процеси. У невеликих дозах використовують парацетамол й ібупрофен.

Бета-блокатори призначають у менших дозах, так само, як і протиаритмічні препарати. Слідкувати за рівнем  $K^+$  при призначенні салуретиків (краще разом з калійзберігаючими), бо гіпокаліємія сприяє розвитку коми.

Антациди натрійвмісні затримують рідину, алюміній- і кальційвмісні створюють закрепи, сприяють розвитку енцефалопатії (через всмоктування токсичних речовин з кишечника).

Більшість протибактеріальних засобів елімінуються нирками, тому безпечні при печінковій патології. Не слід призначати попередників лікарських засобів, що перетворюються в активні антибіотики. Не призначати гепатотоксичні препарати – ізоніазид, піразинамід, еритроміцин, фузидієву кислоту, рифампіцин, тетрацикліни. Ускладнюється ситуація при вживанні натрієвих солей антибіотиків.

При захворюваннях печінки призначають преднізолон. Не рекомендують лікування андрогенами й анаболічними гормонами (гепатотоксичні). Контрацептиви всередину теж не показані, особливо при явищах холестазу. Метформін метаболізується в печінці і при захворюваннях печінки викликає молочнокислий ацидоз. Цукрознижуючі викликають гіпоглікемію.

## **7.9. Побічна дія ЛП, які застосовуються в гепатології.**

**Прогнозування, клінічні прояви, профілактика та шляхи усунення**

Для фармакотерапії захворювань печінки й жовчовивідних шляхів найчастіше використовують гепатопротектори, перелік і нумерація яких подані нижче. Побічні ефекти у них однакові.

ТАБЛИЦЯ 49

### Гепатопротектори

<b>Рослинног о походжен ня</b>	<b>Тваринног о походженн я</b>	<b>Засоби, що містять амінокислоти і есен- ціальні фосфоліпиди</b>	<b>Синтетичні і комбіновані*</b>	<b>Гомеопатич ні</b>
1. Силібінін (Карсил, Силибор)	11. Сирепар	16. Адеметіонін (Гептрал)	24. Антраль	33. Галстена
2. Білігнін	12. Трофопар	17. Орнітин (Гена-Мерц)	25. Тіотриазолін	34. Гепар комполитум
3. Сімепар	13. Вигератін	18. Гепастерил А	26. Бетаїну цитрат (Ц.Б.Б.)	35. Хепель
4. Тиквеол	14. Вітогепат	19. Гепастерил Б	27. Малотилат (Максимален)	
5. Цінарин (Ангірол)	15. Ербісол	20. Гепасол	28. Тіазолідин (Ге- пареген)	
6. Апкосул				

7. Гепабене		21. Глутаргін (Аргінін)	29. Ціаниданол (Катерген)
8. Лів 52		22. Есенціале*	30. Флумецинол
9. Гепатофал ьк		23. Лецитин (Фосфоліп)*	31. Урсодезоксих о-лева к-та (Урсохол)
Планта			32. Ліолів* (антраль+ фосфоліпіди)
10. Солярен			

### Типові побічні дії

Алергічні реакції (висип, свербіж, почервоніння шкіри, риніт, кон'юнктивіт) (1, 3-9, 11-14, 16-20, 22, 25-32, 34, 35); диспепсія (1-5, 8-10, 13, 16, 17, 22-24, 27-31); дискомфорт і болі в ділянці епігастрію (3-5, 9-11, 16, 22, 26, 27, 29, 31); нудота (13, 14, 16, 17, 20, 23, 27-31); блювання (17, 20, 27, 29); діарея (1, 4, 5, 9, 22, 27, 31); печія, сухість в роті (5, 13, 14, 16, 22, 29).

**Інші побічні дії** Біль голови (5, 27); сонливість (5, 22, 27); зниження АТ, підвищене потовиділення (5, 20); гіпертермія, ціаноз, тахікардія, гіперкаліємія (при ХНН і у хворих з важкими захворюваннями печінки), гіпофосфатемія (при цукровому діабеті) (20-22); екстрапірамідні розлади (тремор кінцівок і підвищення м'язового тону, гіпокінезія), депресія, червоний плоский лишай - украй рідко, збільшення маси тіла, розвиток вовчукоподібного синдрому (5); лейкопенія, збільшення кількості еозинофілів, втрата апетиту (27); стомлюваність (5, 20, 27); порушення концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій (9, 16, 17); підвищення слиновиділення (23, 33); відрижка (4); прискорення печінкового метаболізму (8, 30); збільшення

діурезу (7); епідермальний некроліз (15); підвищення рівня трансаміназ у крові (20, 31); зниження рівня глюкози в крові, загострення хронічних запальних процесів (15); алопеція (1, 3); посилення наявних вестибулярних порушень (1, 3, 22); гастралгія, порушення з боку ЦНС (9); болючість у місці ін'єкції (14); флебіт (16).

### **Механізм побічної дії**

*Гіперглікемія* розвивається внаслідок активації катаболічних процесів в організмі і посилення глікогенолізу.

*Гіпертермія* - наслідок холінолітичної дії і зменшення секреції потових залоз.

*Гіперурикемія* зв'язана із затримкою уратів в організмі унаслідок пригнічення секреції солей сечової кислоти в дистальних каналцях нирок і підвищення їх реабсорбції.

*Гіпотензія* обумовлена блокадою  $\alpha$ -адренергічних рецепторів.

*Головний біль* - результат пригнічення вироблення простагланінів, простагландинів, які беруть участь в регуляції мозкового кровообігу.

*Діарея* пов'язана з порушенням транспорту іонів в кишечнику.

*Загальмованість* психічних і рухових актів може виникнути як наслідок індивідуального передозування.

*Печія* - результат розслаблення сфінктера стравоходу із закиданням кислого вмісту шлунка в стравохід.

*Блювання, нудота, гастралгія* – результат подразнення слизової оболонки шлунка.

Здатність до вивільнення гістаміну з тканин лежить в основі алергічних шкірно-судинних реакцій.

*Сухість в роті* виникає за рахунок холінолітичної дії.

*Тахікардія* виникає за рахунок рефлексорної відповіді на гіпотензію.



*Прискорення печінкового метаболізму* Лів 52 здійснює за рахунок підвищення рівня ендогенних токоферолів, цитохрому P<sub>450</sub>, біосинтезу білка і фосфоліпідів. *Порушення концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій* адеметіоніну відбувається за рахунок того, що препарат проникає через ГЕБ. При будь-якому способі введення значно підвищується його концентрація в спинномозковій рідині.

Адеметіонін викликає *сухість в роті* за рахунок участі в синтезі адреналіну. Біль в епігастрії - результат підвищення кислотності в шлунку.

Ербісол індукує синтез інтерферону і чинника некрозу пухлин, інтерлейкіну-2 і -12, інгібує синтез інтерлейкіну-10, тому побічною дією препарату є *епідермальний некроліз*.

Гепасол є джерелом незамінних амінокислот, тому він сприяє *підвищенню рівня трансаміназ в крові*. Аргінін, що входить до складу гепасолу може знизити рівень фосфору і підвищити рівень калію в крові. Есенціале викликає гіперфосфатемію, оскільки є джерелом фосфатидилхолину.

*Диспепсичні явища* білігніну при вживанні виявляються унаслідок скріплення жовчних кислот в кишечнику, порушується їх зворотне всмоктування і збільшується виведення з калом, що може супроводжуватися порушенням всмоктування жиророзчинних вітамінів (А і D) - у разі тривалого виведення жовчних кислот.

*Зниження АТ* під впливом цинаріну відбувається за рахунок блокади кальцієвих каналів L-типу. Цинарін збільшує вестибулярні порушення, оскільки зменшує збудливість вестибулярного апарату, потенціює дію CO<sub>2</sub> на судини головного мозку.

**Чинники, що усувають побічну дію.** Для поліпшення переносимості *гепастерилу Б* необхідно повільно вводити розчин. Призначення *гепастерилу А* можливо тільки при збереженій фільтраційній функції нирок. У процесі застосування препарату необхідний контроль за рівнем калію в крові. Нудоту і блювання при

введенні *орнітину* можна усунути, підвищивши швидкість його введення. При прийомі препарату слід стежити за рівнем сечовини в крові. *Адеметіонін* небажано приймати перед сном (збудлива дія), треба контролювати рівень сечовини і креатиніну в крові протягом терапії. При цирозі і гіперазотемії необхідний контроль рівня азоту в крові під час лікування адеметіоніном. Емульсія ліоливу, *розчин* адеметіоніна готуються безпосередньо перед застосуванням. У дітей адеметіонін *застосовують* тільки за строгими показами. При вагітності симепар *застосовують* тільки під строгим контролем лікаря і в тих випадках, коли користь для матері перевищує ризик для плоду.

При лікуванні *гепабене, ербісолом, цинарином* слід утриматися від прийому алкоголю. В період лікування цинарином необхідно дотримуватися обережності при водінні автотранспорту й інших заняттях, що вимагають підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій. При підвищеному артеріальному тиску ербісол рекомендується застосовувати з обережністю, зменшивши дозу; при вагітності, годуванні грудьми, дітям до 18 років - тільки під контролем лікаря. У пацієнтів з холециститом препарат поєднується з терапією, нормалізуючою діяльність гепатобіліарної системи. У пацієнтів з цукровим діабетом, починаючи з 3-го дня застосування препарату, слід контролювати рівень глюкози в сироватці крові. Ербісол поєднується з еридикаційною антихелікобактерною терапією у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка. При підвищеній кислотопродукуючій функції шлунка слід застосовувати антисекреторні й антацидні засоби.

*Лів 52 і апкосул* з обережністю використовують при запальних захворюваннях ШКТ. У період лікування *соляреном* необхідно дотримуватися строгої дієти, прописаної лікарем.

*Тіотріазолін* з обережністю застосовують при нирковій недостатності; після в/в введення препарату пацієнт повинен знаходитися в положенні лежачи 20-30 хв. При застосуванні *урсодезоксихолевої кислоти* необхідно 1 раз на місяць проводити біохімічний аналіз крові. При порушеннях біохімічної картини крові рекомендується знизити дозу препарату. Препарат вживають, не

розжовуюючи, одноразово перед сном. Застосування урсодезоксихолевої кислоти з метою розчинення жовчних каменів можливо тільки за наявності холестеролових каменів розміром не більше 15-20 мм, при функціонуючому жовчному міхурі, при збереженій прохідності загальної жовчної протоки. Для контролю ефективності лікування рекомендується кожні 6 місяців проводити ультразвукове і рентгенологічне обстеження жовчовивідних шляхів. При прийомі *галстени* слід враховувати, що препарат містить етиловий спирт. При вагітності і грудному годуванні застосовувати тільки за призначенням лікаря.

До їжі приймають *силібінін, бетаїну цитрат, білігнін, солярен, катерген, гепатофальк Планта* (не розжовуючи капсули), *тиквеол, тіазолідин, хепель (під язик), вигератин*; після їжі - *малотилат, орнітин, антраль, флумецинол, цинарін, апкосул, симепар*; під час їжі - *гепабене, ціаніданол, есенціале, флумецинол; лів 52, тіотриазолін, бетаїн цитрат* - незалежно від їди; *лецитин* - за 1 годину до їжі; *галстена* - за 30 хвилин до або через 1 годину після їди; між їдою в першу половину дня - *адеметіонін*. При приготуванні внутрішньовенних ін'єкцій *есенціле* не можна застосовувати розчини електролітів і слід використовувати тільки прозорий розчин есенціале.

З урахуванням хроноритмів організму людини одноразове введення *ербісолу* бажано проводити увечері, перед сном, о 20-22 год через 2-3 год після їжі, а при двократному введенні додатково призначати о 6-8 год за 1-2 год до їжі. Добова доза *урсодезоксихолевої кислоти* приймається одноразово перед сном.

*Антраль* - вітчизняний препарат, що володіє високою терапевтичною ефективністю і доброю переносимістю. Малотоксичні гепатопротектори *ліолів, антраль, силібінін, ербісол, вітогепат* можна застосовувати вагітним. Повторні курси терапії вітогепатом проводять через 1,5-2 міс. Силібінін не кумулює в організмі. Ці ліки містять 0,0554 г молочного цукру і 0,162 г сахарози. Це може бути небезпечним для осіб з недостатністю лактози, галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози. Крім того, до складу цього препарату

входить гліцерин, який шкідливий у високих дозах і може бути причиною болю голови, подразнення шлунка і діареї. У період вагітності і годування грудьми препарат застосовується під лікарським контролем

На початку лікування *цінарином* можливо підвищення рівня холестеролу в крові. При тривалому застосуванні препарату рекомендується проведення контрольного обстеження функції печінки, нирок, крові.

При зберіганні *галстени* може бути помутніння розчину або ослаблення запаху і смаку (ефективність не знижується).

Урсодезоксихолева кислота проникає через плацентарний бар'єр. Близько 50-70% дози її виводиться з жовчю. Якщо через 6 місяців після початку застосування препарату не відзначають зменшення жовчних каменів, продовжувати лікування недоцільно. Жінкам дітородного віку при лікуванні препаратом рекомендується застосовувати негормональні засоби контрацепції або пероральні гормональні контрацептиви з низьким вмістом естрогену. Призначати *гепабене* в період вагітності і лактації необхідно обережно. Для ефективності імуномодулюючої дії *ербісол* слід поєднувати з іншими імуномодуляторами. Ербісол підвищує чутливість деяких рецепторів, тому при сумісному застосуванні з ним гормональних препаратів, біостимуляторів, транквілізаторів, снодійних, седативних і інших психотропних засобів слід коригувати їх дозу. У період вагітності, годування грудьми і дітям до 18 років ербісол слід застосовувати під лікарським контролем.

*Гепасол* зменшує потрапляння в організм білків.

При застосуванні *гомеопатичних* засобів можливе короткочасне загострення захворювання, що обумовлене патогенезом гомеопатичних засобів. Для препаратів *анкосул, бетаїну цитрат, білігнін, галстена, гепар композитум, ліолів, трофопар, малотилат, флумецинол, ціаніданол, хепель, ербісол* протипоказання в анотаціях не вказані. *Катерген* треба приймати протягом декількох місяців, не дивлячись на добрі клінічні результати. *Глутаргін* активує скріплення аміаку в

сечовину, що закономірно призводить до короткочасного підвищення її рівня в крові.

У період вагітності і годування грудьми *симепар* можна приймати тільки під спостереженням лікаря. При гепатопатіях симепар істотно зменшує здатність печінки до накопичення вітамінів групи В, що призводить до розвитку їх дефіциту в організмі.

Під час лікування орнітином може порушуватися концентрація уваги, здібність до управління транспортом і обслуговування потенційно небезпечних механізмів.

Тривале виведення жовчних кислот при застосуванні *білігніну* може супроводжуватися порушенням всмоктування жиророзчинних вітамінів.

Побічна дія *дезинтоксикаційних засобів* полягає у алергічних реакціях (рефортан, реоглюкін, реополіглюкін), запамороченні, нудоті — у разі швидкого введення полідезу,

Противірусні препарати *ламівудин* і *рибавірин* мають такі побічні ефекти: анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія; біль голови, диспепсія, підвищення рівня печінкових ферментів, висипка, артралгія, міалгія; рідко рабдоміоліз.

*Побічні ефекти α-інтерферону:* млявість, лихоманка, озноб, втрата апетиту, м'язові болі, біль голови, болі в суглобах, пітливість, нудота, блювання, зміна смакових відчуттів, сухість у роті, втрата маси тіла, діарея, болі в животі, закрепи, метеоризм, підвищена перистальтика, печія, порушення функції печінки, запаморочення, розлади зору, ішемічна ретинопатія, депресія, сонливість, порушення свідомості, нервозність, порушення сну, шкірні алергічні реакції (висипка, свербіж).

Як побічний ефект виникає тимчасовий метеоризм у перші дні лікування *лактолозою*, нудота, здуття кишечника. При частому прийомі високих доз можлива діарея. Перелічені симптоми зникають після припинення застосування препарату.

*Вітамін В<sub>1</sub>* дає алергічні реакції — набряк Квінке, кропивницю, свербіж шкіри. Для *вітаміну В<sub>2</sub>* характерні порушення зору, функції нирок, алергійні реакції. При внутрішньом'язових ін'єкціях *вітаміну Е* можливі біль, інфільтрати у місці введення, а передозування проявляється креатинурією, діареєю, болем в епігастрії, зниженням працездатності.

У ході лікування *ХДХК* можливі побічні дії: кропив'янка, діарея (для зменшення її необхідно зменшити добову дозу *ХДХК* або замінити його *УДХК*), тимчасове підвищення в крові рівня трансаміназ. Побічні дії у *УДХК* виражені менше, може спостерігатися кальцинація жовчних каменів.

### **7.10. Сучасні спеціальні лікарські форми, які використовуються при захворюваннях гепатобіліарної системи, їх клініко-біофармацевтичні особливості, правила та умови раціонального застосування**

Сучасна фармацевтична промисловість випускає ЛП у сучасних лікарських формах - має поліферментні кишковорозчинні засоби для збільшення їх клінічної ефективності і зменшення вираженості клінічних ефектів (див розділ.б), препарати у напівпроникних мембранах, що забезпечує пролонгований клінічний ефект, готує субмікронні емульсії для внутрішньовенного введення.

На мал.15. подана схема будови капсули *дуспаталіну (мебеверину)*.



### Мал.15 Будова мікросфери дуспаталіну

Капсула препарату містить 200 мг мебеверину гідрохлориду в мікросферах, вкритих кислотостійкою оболонкою, які не руйнуються шлунковим соком і, завдяки наявності на них напівпроникної мембрани, забезпечують повільне вивільнення діючої речовини безпосередньо в просвіт кишечника. Це важливо для досягнення стабільного клінічного ефекту, оскільки одноразовий прийом капсули дуспаталіну усуває спазм і гіпотонію гладких м'язів кишечника і сфінктера Одді протягом 16 год без епізодів ослаблення дії препарату, характерних для переважної більшості спазмолітичних засобів. Окрім того, пролонгована дія дуспаталіну дозволяє приймати його лише 2 рази на добу. Цим забезпечується надійніше виконання пацієнтом рекомендацій лікаря і, отже, реалізація потенційних можливостей препарату.

Для дезинтоксикаційної терапії препаратом вибору є вітчизняний поліфункціональний препарат *реосорбілакт* для інфузій. Це комплексний інфузійний розчин, основу якого складають фармакологічно активні речовини – сорбітол і натрію лактат в ізотонічній концентрації, що забезпечує реологічну, протишокову, дезинтоксикаційну та олужнюючу дію (100 мл розчину містять сорбітолу 6г, натрію лактату 1,9г, натрію хлориду 0,6г, кальцію хлориду 0,01г, калію хлориду 0,03г, магнію хлориду 0,02г).

Мікроциркуляторне русло забезпечує внутрішньоорганні процеси, а саме обмін кисню та вуглекислого газу між кров'ю та тканинами,

виконує дренажну, транспортну, теплообмінну та інші функції. Реосорбілакт при хронічних декомпенсованих гепатитах та цирозах вводять дорослим внутрішньовенно струминно - по 400 мл (6-7 мл/кг маси тіла).

При введенні в судинне русло розчину натрію лактату виділяються натрій,  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$ , які утворюють бікарбонат натрію, що призводить до збільшення лужного резерву крові. На відміну від введення розчину бікарбонату корекція метаболічного ацидозу за допомогою натрію лактату відбувається поступово, при цьому різких коливань рН не відбувається. Активною вважається половина натрію лактату (ізомер L), а інша половина (ізомер D) не метаболізується і виділяється з сечею. Дія натрію лактату проявляється через 20-30 хвилин після введення.

Лікувальний ефект реосорбілакту можна пояснити тим, що введений сорбітол швидко включається у загальний метаболізм. 80-90% сорбітолу утилізується в печінці та накопичується у вигляді глікогену, 5% відкладається у тканинах мозку, серцевому м'язі та поперечно-посмугованій мускулатурі, 6-12% виділяється з сечею. У печінці сорбітол спочатку перетворюється у фруктозу, яка в подальшому перетворюється в глюкозу, а потім у глікоген. Частина сорбітолу використовується для термінових енергетичних потреб, інша відкладається як запас у вигляді глікогену. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегаційну дію і таким чином покращує мікроциркуляцію і перфузію тканин.

Реосорбілакт не застосовують при алкалозі, а також у випадках, коли протипоказано вливання великих об'ємів рідини (крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіптензія III ст.). З обережністю вводять хворим на калькульозний холецистит.

Побічні ефекти поодинокі: можуть виникнути явища алкалозу, алергічні реакції (висипи на шкірі, свербіж).

Реосорбілакт не можна змішувати з фосфат- і карбонатвмісними розчинами. Не застосовують як розчинник-носій для інших лікарських засобів.

**Перфортан** – є 10% субмікронною емульсією на основі перфторвуглеводнів (ПФВ) з поліфункціональною дією:

- покращує газообмін та метаболізм на рівні тканин;
- підвищує киснево-транспортну функцію крові;
- відновлює центральну та периферичну гемодинаміку;



- покращує реологічні властивості крові та мікроциркуляцію;
- має мембраностабілізуючі властивості;
- володіє сорбційними та діуретичними властивостями;
- протидіє набряку;
- є блокатором повільних вхідних кальцієвих токів.

Розчинність  $O_2$  у перфортані більша, ніж у плазмі крові. Субмікронний розмір частинок емульсії перфортану дозволяє проникати у ті ділянки, куди не може проникнути еритроцит, розміри якого в 50-70 раз більші.

Форма випуску: флакони по 100, 200, 400 мл. Вводиться довенно краплинно в дозі від 5 до 30 мл/кг.

При введенні тест-дози перфортану можливі гіперемія шкірних покривів, прискорення пульсу, зниження артеріального тиску, гіпертермія, болі голови, за грудиною, в попереку, затруднене дихання, нейтропенія. Ці явища бувають рідко та самостійно проходять.

Протипокази: гемофілія, вагітність, алергізація.

## **7.11. Критерії ефективності та безпеки лікарської терапії в гематології**

Критерії *ефективності* лікарської терапії *хронічного гепатиту*: зменшення або зникнення скарг, нормалізація температури, нормалізація лабораторних показників – зменшення ШОЕ, нормалізація лабораторних показників цитолізу, нормалізація функціонального стану печінки.

Критерії *ефективності* лікарської терапії *цирозу печінки*: досягнення клініко-лабораторної ремісії, перехід декомпенсації в субкомпенсацію, компенсацію.

Критерії *ефективності* лікарської терапії *жовчно-кам'яної хвороби*: зняття клінічних проявів, зниження активності запального процесу,

поліпшення загального стану, результатів лабораторних тестів, даних сонографії (зменшення розмірів конкрементів).

Критерії *ефективності* лікарської терапії *некалькульозного холециститу*: зняття клінічних проявів, стихання запального процесу, поліпшення загального стану, результатів лабораторних тестів, даних сонографії (нормалізація товщини стінки жовчного міхура, зменшення об'єму або зникнення біліарного сладжа).

Критерієм *безпечності* застосування ЛП у гематології й патології жовчних шляхів є контроль за станом всіх органів і систем організму в цілому і профілактика виникнення побічних ефектів, які детально описані у розділі 7.9.

## **7.12. Принципи фармацевтичної опіки хворих з патологією гепатобіліарної системи**

До провізора пацієнти з патологією гепатобіліарної системи звертаються для закупівлі ліків, призначених для симптоматичної терапії абдомінального болю, пов'язаного зі спазмом гладких м'язів жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, жовчогінних засобів та гепатопротекторів. ОТС-препарати провізор може призначати тільки після встановлення діагнозу (після обстеження у лікаря та виключенні органічної патології).

### **Фармацевтична опіка при вживанні жовчогінних засобів**

1. При інфекційних процесах печінки або жовчних шляхів холеретики потрібно поєднувати з антибактеріальними засобами (антибіотиками, сульфаніламидами).

2. Алохол з обережністю застосовують при жовчокам'яній хворобі. Не застосовують препарат у випадку, коли розмір каменів за даними УЗД більше 10 мм.

3. Холензим сприяє кращому всмоктуванню жиророзчинних вітамінів; не призначається дітям до 12 років.

4. Жовчогінні препарати, які містять жовчні кислоти, застосовують також у випадках тривалого хірургічного дренажу жовчних шляхів, нориці жовчного міхура.

5. Холеспазмолітичні засоби для усунення печінкової коліки часто комбінують з наркотичними анальгетиками (морфіном, омнопонем, промедолом тощо).

### **Фармацевтична опіка при вживанні гепатопротекторів**

1. При приготуванні есенціале для внутрішньовенного введення не можна застосовувати розчини електролітів.

2. Призначати гепабене у період вагітності і лактації треба з обережністю.

3. Тривале використання білігніну може призвести до порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів.

4. Гептрал не рекомендується приймати перед сном через притаманний йому тонізуючий ефект.

5. Не рекомендується застосування урсодезоксихолевої кислоти разом з антацидними засобами, які містять алюміній, холестираміном, колестиполом.

6. Перед їдою призначається силібінін, білігнін; під час їди – гепабене, есенціале; після їди – орнітин, антраль.

### **Безрецептурні ЛП, які використовуються при захворюваннях гепатобіліарної системи**

Холагол: краплі по 10 мл.

Холагогум: капсули № 30, 50.

Холафлюкс: розчинний чай 150 мл.

Холегран: гранули 80 г.

Холензим: таблетки № 50, № 10.

Холосас: флакон 300 г., сироп 120, 300 г.

Алохол: таблетки № 10, 50.

Квітки пижми: 60, 75 г пачки.

Екстракт кукурудзяних приймочок рідкий: 25 г флакони.

## Гепатопротектори

Лів-52: таблетки № 100.

Ліва: таблетки № 100.

Ліволін-форте: капсули № 30.

Легалон сілібінін: капсули 70 мг № 20, 30, 60, капсули 140 мг № 20, 30, 60.

Лепротек: сілібінін, драже 30 мг № 80.

Вітамін Е: токоферол, капсули 200 МО № 100, розчинна олія 10 мл, капсули 100 мг № 30, капсули 200 мг № 30, капсули 400 мг № 30.

## Тести для самоконтролю

1. *Хвора Д., 32 років, скаржиться на біль у правому підребер'ї, відчуття гіркоти в роті, загальну слабкість, зниження працездатності. 7 років тому хворіла на хворобу Боткіна. При огляді – жовтяничність склер, живіт болючий в правому підребер'ї, печінка збільшена. У хворої:*

*А. Хронічний гепатит*

*В. Виразкова хвороба шлунка*

*С. Цукровий діабет*

*Д. Діарея*

*В. Фестал*

*С. Альмагель*

*Д. Гуталакс*

3. *Зазначте механізм дії холензиму:*

*А. Блокує М-холінорецептори слизової оболонки шлунка*

*В. Нейтралізує соляну кислоту шлункового соку*

*С. Посилює утворення жовчі і прискорює її виведення з жовчного міхура.*

2. *Який препарат застосовують як жовчогінний засіб?*

*А. Алохол*

4. *Визначте препарат, який застосовують як холеспазмолітик:*

- A. Дротаверин
- B. Апоморфіну гідрохлорид
- C. Прозерин
- D. Метоклопрамід

5. Зазначте показання до застосування карсилу:

- A. Гострий панкреатит
- B. Гепатит
- C. Атонія кишечника.

6. Застосування урсодезоксихолевої кислоти не рекомендовано разом з:

- A. Антацидами
- B. Антагоністами кальцію
- C. Похідними сульфанілсечовини.

7. Який з гепатопротекторів синтетичного походження, крім гепатопротекторної дії, має ще і кардіопротекторну?

- A. Глутаргін
- B. Тіотріазолін
- C. Сирепар
- D. Гепатофіт

8. Тривале застосування якого гепатопротектора може призвести до порушення

всмоктування жиророзчинних вітамінів:

- A. Гепабене
- B. Ессенціале
- C. Білігнін
- D. Сирепар

9. Силібінін складається:

- A. З суми флавоноїдів плодів розторопші плямистої
- B. З лігніну
- C. З екстракту кореневища куркуми довгої

10. Який з гепатопротекторів зменшує загальнотоксичні ефекти та нейротоксичні ефекти аміаку?

- A. Ессенціале
- B. Тіотріазолін
- C. Глутаргін
- D. Ербісол

11. Дія якого препарату пов'язана зі зменшенням концентрації холестерину у жовчі, а також зі зменшенням реабсорбції холестерину в кишечнику:

- A. Урсодезоксихолева кислота
- B. Галстена
- C. Ербісол
- D. Бісакодил.

12. *Ессенціале – це препарат, що містить:*

- A. Гідролізат екстракту печінки
- B. Ессенціальні фосфоліпіди
- C. Похідний триазолу

13. *Який гепатопротектор містить стандартизовану концентрацію ціанокобаламіну?*

- A. Сирепар
- B. Ербісол
- C. Гепабене
- D. Антраль

14. *Найбільшу гепатотоксичну дію має:*

- A. Ампіцилін
- B. Гентаміцин
- C. Тетрациклін, доксициклін
- D. Цефазолін

15. *Показаннями для призначення сандостатину (октреотиду) при цирозі печінки є:*

- A. Печінкова кома
- B. Кровотеча з варикозно поширених вен стравоходу
- C. Діарея

16. *Стілець при припиненні виділення жовчі до кишки:*

- A. Чорний, дьогтеподібний
- B. По типу «рисового відвару»
- C. Сірувато-білий, ахолічний

17. *Хворий В., 37 років, рік тому переніс гострий гепатит В. Скарги на слабкість, підвищену температуру тіла до 37,5 °С, важкість та біль у правому підребер'ї. Печінка збільшена, шкіра жовтушина. Які ліки будуть препаратами вибору?*

- A. Антибіотики
- B. Лактулоза
- C. Гепатопротектори
- D.  $\alpha_2$ -інтерферон

18. *Який препарат призначають для зменшення свербіжу при внутрішньопечінковому холестазі?*

- A. Алохол
- B. Атропін
- C. Ессенціале
- D. Холестирамін

19. *Який з перелічених препаратів варто використовувати при холестеринових каменях жовчного міхура?*

- A. Ліпоєва кислота
- B. Алохол

С. Урсодезоксихолева кислота  
D. Ліпамід

20. Які камені жовчного міхура спостерігаються частіше?

A. Цистинові  
B. Ксантинові  
C. Холестеринові  
D. Із солей кальцію

21. Хвора віком 32 роки протягом року має прояви хронічного вірусного гепатиту, вірус В, з високим ступенем активності. Білірубін 132 мкмоль/л, АсАТ 1,98 ОД, АлАТ 2,34 ОД, полімеразна реакція позитивна. Яке лікування слід вважати оптимальним?

A. Протівірусна терапія, поєднана з глюкокортикоїдами  
B. Хофітол  
C. Гептрал

22. Для цитолітичного синдрому найхарактернішим є:

A. Підвищення в крові концентрації АсАТ, АлАТ  
B. Підвищення в крові концентрації лужної фосфатази

С. Підвищення рівня цукру в крові

23. Які з наведених нижче лікарських препаратів найефективніші в лікуванні аутоімунного гепатиту?

A. Антибіотики  
B. Вітаміни групи В  
C. Жовчогінні  
D. Глюкокортикоїди і цитостатики

24. У хворої Ш., 29 років, через 12 діб після призначення бензилпеніциліну з приводу пневмонії з'явилися нудота, відсутність апетиту, біль у правому підребер'ї, субфебрильна температура тіла. У аналізах крові: ШОЕ 30 мм/год, білірубін 111,8 мкмоль/л, АЛАТ 90, АСАТ 110 ммоль/л. Яке ускладнення антибіотикотерапії розвинулось у хворої?

A. Гострий вірусний гепатит  
B. Медикаментозний гепатит  
C. Гострий гастрит

25. Причинами печінкової жовтяниці є перелічені нижче захворювання, крім:

A. Малярії

В. Вірусного гепатиту  
С. Хронічного активного  
гепатиту

26. Яка кількість жовчі  
утворюється за добу в нормі:

- А. 50-100 мл
- В. 100-200 мл
- С. 500 мл

27. Рівень рН печінкової жовчі в  
нормі складає:

- А. 8,2-9,0
- В. 7,3-8,0
- С. 6,0-7,0

28. Лікування дискінезії  
жовчевих шляхів включає:

- А. Спазмолітики
- В. Холекінетики

С. Антибіотики, анальгетики

29. Які з наведених нижче  
препаратів використовують у  
етіопатогенетичній терапії  
хронічного холециститу?

- А. Глюкокортикоїди
- В. Нестероїдні протизапальні  
препарати
- С. Антибактеріальні препарати

### Еталони відповідей

1А, 2А, 3С, 4А, 5С, 6А, 7В, 8С,  
9А, 10С, 11А, 12В, 13В, 14С,  
15В, 16С, 17D, 18D, 19С, 20С,  
21А, 22С, 23D, 24В, 25А, 26С,  
27С, 28В, 29С.

## Глава 8. Клінічна фармація в гематології

### 8.1. Синдроми при основних захворюваннях кровотворної системи

Для захворювань крові характерні такі синдроми:



**1. Циркуляторно-гіпоксичний синдром** (анемічної гіпоксії): слабкість, запаморочення, «мушки» перед очима, блідість шкіри та слизових оболонок, задишка при фізичному навантаженні, серцебиття, біль голови, шум у вухах. Виникнення цих явищ зумовлене циркуляторно-гіпоксичним впливом, спричиненим вираженим пригніченням еритроїдного кровотворення.

**2. Сидеропенічний синдром** (тканинний дефіцит заліза): порушення трофіки тканин, що призводить до сухості шкіри та її витончення, порушення цілісності епідермісу. В кутках рота з'являються звиразкування, тріщини, “заїди” або ж ангулярний хейліт, язик стає червоним, згладженим, у важких випадках з ділянками почервоніння неправильної форми (“географічний язик”) або ж суцільно гіперемований (язик Гентера). Внаслідок сухості слизової стравоходу, її атрофії виникає затруднення ковтання сухої твердої їжі, відчуття першіння і стороннього тіла в горлянці

**3. Гематологічний синдром:** зміна картини периферичної крові, що супроводжується зменшенням кількості в одиниці об'єму крові еритроцитів чи лейкоцитів, гемоглобіну, збільшенням ретикулоцитів, ШОЕ, зниженням чи збільшенням колірного показника, зміною форми та розмірів еритроцитів (мікроцитоз, анізоцитоз, мегалобласти), появою в периферичній крові незрілих попередників лейкоцитів.

**4. Неврологічний синдром** супроводжує  $B_{12}$ -дефіцитну анемію. Для нього характерне переважне ураження стовпів спинного мозку (фунікулярний мієлоз), що проявляється порушенням чутливостей (парестезіями) у вигляді відчуття повзання мурашок, оніміння кінцівок, відчуття поколювання голкою, «ватяних ніг», а також ознаки розладу ЦНС, емоційна лабільність, порушення сну, розлади нюху, слуху, смаку тощо.

**5. Геморагічний синдром:** шкірні геморагії, кровоточивість ясен, носові кровотечі, виникнення яких зумовлене вираженим пригніченням тромбоцитарного кровотворення і пов'язаною з цим тромбоцитопенією.

**6. Астеноневротичний синдром** характерний так званими неспецифічними симптомами: підвищеною стомлюваністю, погіршенням пам'яті, головними болями, м'язовою слабкістю, тахікардією, задишкою, запамороченнями, подразливістю, сонливістю, зниженням працездатності, непритомностями.

Крім вище описаних синдромів, захворювання крові можуть супроводжуватися ураженням язика і шлунка (В<sub>12</sub>-фолієво-дефіцитна анемія) - яскраво-червоний, «полірований» язик, атрофія сосочків, афти, пекучий біль язика (гантеровський глосит), зниження шлункової секреції аж до повної ахілії, порушення евакуаторної діяльності шлунка; ознаками *лейкемічної проліферації*: біль у кістках, важкість у правому та лівому підребір'ях внаслідок збільшення печінки та селезінки, збільшення лімфовузлів; *поліцитемічним синдромом*: посилення забарвлення шкіри і слизових, застійні явища внутрішніх органів, болі голови, тромбози, різке збільшення кількості еритроцитів, ретикулоцитоз, нейтрофільний лейкоцитоз, збільшення в'язкості крові.

## **8.2. Захворювання кровотворної системи, які вимагають обов'язкового втручання лікаря**

### **Анемії**

*Анемія* – це різний за етіологією та патогенезом патологічний стан, що характеризується зменшенням кількості еритроцитів та гемоглобіну в одиниці об'єму крові відносно вікових та статевих норм, наявністю певного симптомокомплексу клінічних проявів внаслідок порушення процесів оксигенації тканин.

Нормальним вважається рівень гемоглобіну у чоловіків 132-164 г/л, у жінок – 115-145 г/л; рівень еритроцитів у чоловіків –  $4-5 \times 10^{12}/л$ , у жінок –  $3,7-4,7 \times 10^{12}/л$ . Нормативні показники гемоглобіну у вагітних жінок за даними ВООЗ – 110 г/л.

При дослідженні крові проводять оцінку гематокриту, гемоглобіну, кількісних і морфологічних змін формених елементів крові, колірний показник (КП). Останній відображає середній вміст гемоглобіну в еритроциті і визначається за формулою:

$$\hat{E}\hat{I} = \frac{Hb, \tilde{a}/\tilde{e}}{\hat{I}\hat{a}\hat{\delta}\hat{\phi}^3 \quad 3 \quad \hat{o}\hat{e}\hat{o}\hat{\delta}\hat{e} \quad \hat{e}^3\hat{e}\hat{u}\hat{e}\hat{i}\hat{n}\hat{o}^3 \quad \hat{a}\hat{\delta}\hat{e}\hat{o}\hat{\delta}\hat{i}\hat{o}\hat{e}\hat{o}^3 \quad \hat{a}} \hat{o}^*3$$

За величиною колірною показника анемії поділяються на гіпо-, нормо- і гіперхромні. За розмірами і формою еритроцитів розрізняють анізоцитоз – різні за розмірами еритроцити (мікроцити, нормоцити, макро- і мегалоцити), пойкилоцитоз – еритроцити різної форми (сфероцит, акантоцит, серповидна клітина, монетні стовпці, каплеподібні, овалоцити та інші). В еритроцитах можуть спостерігатись патологічні включення: тільця Жолі-Хауелла, тільця Паппенгейма, кільця Кебота, базофільна пунктація клітин.

Висновок про тип кровотворення робиться шляхом співставлення результатів якісного і кількісного дослідження периферійної крові й пунктів кісткового мозку. Для нормобластного типу кровотворення характерні: нормо- чи гіпохромія еритроцитів, нормоцитоз і мікроцитоз (можливий також і макроцитоз за рахунок збільшення діаметру клітин і при нормальних показниках їх об'єму). Мегалобластний тип кровотворення розпізнається за збільшенням середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах – гіперхромії, збільшенням не тільки середнього діаметру, але і об'єму клітин (мегалоцитоз).

### **Класифікація анемій.**

Класифікація анемій за етіологією та патогенезом (модифіковано за Ідельсоном Л.І., 1979).

1. Анемії, зумовлені крововтратою.

1.1. Гостра постгеморагічна анемія.

1.2. Хронічна постгеморагічна анемія.

2. Анемії, зумовлені порушенням кровотворення.

2.1. Анемії, зумовлені порушенням утворення Нь.

2.2. Анемії, зумовлені порушенням синтезу ДНК або РНК (мегалобластичні анемії).

2.3. Анемії, зумовлені порушенням процесу поділу еритроцитів (дизеритропоетичні).

2.4. Анемії, зумовлені пригніченням проліферації клітин кісткового мозку.

2.5. Анемії, зумовлені заміщенням кровотворного кісткового мозку пухлинним процесом.

2.6. Анемії, зумовлені порушенням продукції еритропоєтину або появою інгібіторів до нього.

3. Анемії, пов'язані з підвищеним кроворуйнуванням.

3.1. Спадкові гемолітичні анемії:

3.2. Набуті гемолітичні анемії:

*ТАБЛИЦЯ 50*

**Робоча гематологічна класифікація анемії**

За ступенем важкості Нв(г/л)	Легка 110-90	Середньої важкості 89-70	Важка 69-50	Надважка < 50
За середнім вмістом Нв в еритроциті : КП	Нормохромна 0,85-1,05 24-33	гіпохромна < 0,85 < 24	гіперхромна > 1,05 > 34	
За середнім розміром еритроцитів	нормоцитарна	мікроцитарна	макроцитарна	мегалоцитарна
За регенераторною здатністю кістково-го мозку (% ретикулоцитів)	норморегенераторна 0,5-1,5	гіперрегенераторна >1,5-2	гіпорегенераторна < 0,5	арегенераторна 0
За типом	Нормобластна		Мегалобластна	

Означення еритроцитарних індексів:

КП- колірний показник- відображає відносний вміст гемоглобіну в еритроциті

### Характеристика окремих видів анемії

**Залізодефіцитна анемія** – захворювання системи крові, обумовлене дефіцитом заліза в організмі, супроводжується змінами метаболізму зменшенням концентрації гемоглобіну в еритроцитах, кількісними та якісними їх змінами, клінічними проявами анемічної гіпоксії, сидеропенії та метаболічної інтоксикації.

Залізодефіцитна анемія є найбільш масовим захворюванням і складає близько 80% всіх анемії. За даними ВООЗ, захворюваність на залізодефіцитну анемію в промислово розвинутих країнах складає 30-50% серед жінок і 15-20% серед чоловіків. У цілому в світі залізодефіцитні стани зареєстровані приблизно у 8 млн людей. До вразливих стосовно анемії категорій населення відносяться діти молодшого віку, вагітні жінки і жінки дітородного віку. Залізо, що міститься в організмі, умовно можна поділити на функціональне (у складі гемоглобіну, міоглобіну, ензимів і коферментів), транспортне (трансферин, мобілферин), депоноване (феритин, гемосидерин) і залізо, що утворює вільний пул. Із 4,0—4,5 г заліза, яке міститься в організмі, тільки 1 мг бере участь в обміні із зовнішнім середовищем: виділяється з випорожненнями, втрачається при випаданні волосся, деструкції клітин.

Добова потреба в залізі дорослої людини в стані фізіологічної рівноваги становить 1-1,5 мг, у жінок під час менструацій — 2,5-3,3 мг. При цьому для потреб кровотворення достатньою є кількість заліза, яка вивільнюється при фізіологічному розпаді еритроцитів. Абсорбція заліза з харчових продуктів лімітована: із 8—14 мг, які надходять в організм, всмоктується від 0,5—1,0 до 2,0—2,5 мг. Тому переважання втрат заліза над його надходженням в організм призводить до залізодефіцитної анемії.

В основі розвитку залізодефіцитної анемії лежать різноманітні причини, серед яких основне значення мають: неповноцінна дієта; порушення всмоктування в кишечнику; хронічні (рецидивуючі) крововтрати (пародонтит, ерозивний езофагіт, варикозне розширення вен стравоходу, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, пухлини шлунка, тонкого кишечника, дивертикул Меккеля, термінальний ілеїт - хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, поліпоз, геморої тощо); підвищена потреба в залізі (вагітність, лактація, інтенсивний ріст); порушення транспорту заліза; внутрішньосудинний гемоліз з гемоглобінурією.

Незначні за об'ємом, але тривалі крововтрати, призводять до виснаження запасів заліза з наступним розвитком залізодефіцитних анемії. Встановлено, що в 1 мл втраченої крові міститься 0,5 мг заліза. При щоденній крововтраті 10 мл крові втрата заліза складатиме 5 мг. Добове всмоктування заліза з їжі складає 2 мг, а фізіологічні втрати заліза – від 1 до 1,5 мг. Таким чином, при втраті такого невеликого об'єму крові (10 мл) відбувається поступове виснаження запасів заліза.

Основним чинником розвитку залізодефіцитних анемії у жінок дітородного віку є маткові кровотечі, які можуть спостерігатися при порушеннях менструального циклу (менорагії) різного генезу, міомі.

**Клінічні прояви** залізодефіцитних анемії зумовлені наявністю загальноанемічного симптомокомплексу та, особливо, сидеропенічного синдрому (тканинним дефіцитом заліза). Відбувається порушення трофіки тканин внаслідок зниження активності залізовмісних тканинних ферментів-цитохромів.

Гіпосидероз шкіри призводить до її сухості і витончення, порушення цілісності епідермісу. В кутках рота з'являються звирозкування, тріщини з запальним валиком – “заїди” або ж ангулярний хейліт. Виникає атрофія пипок язика: він стає червоним, згладженим, у важких випадках з ділянками почервоніння неправильної форми (“географічний язик”) або ж суцільно гіперемований (язик Гентера).

В результаті сухості слизової стравоходу, її атрофії виникає затруднення ковтання сухої твердої їжі, відчуття першіння і стороннього тіла в горлянці.

Типовим клінічним проявом гіпосидерозу є посилене випадіння волосся, ламкість, розшарування, поперечна посмугованість нігтів. Нігті стають плоскими, а деколи набувають увігнутої ложкоподібної форми (койлоніхії). Ряд сидеропенічних симптомів носить характер патогномонічних, вони характерні тільки для залізодефіцитних анемій. Це спотворення смаку, потяг до незвичних продуктів, таких як глина, земля, накрохмаленої білизни, льоду; спотворення нюху – потяг до запахів нафталіну, бензину, ацетону, типографської фарби.

При огляді відмічається блідість шкірних покривів з алебастровим чи зеленуватим відтінком, “синюватість склер” (або симптом блакитних склер). Останній є наслідком дистрофічних змін рогівки ока, через яку просвічується судинне мереживо.

**Діагностика.** Для залізодефіцитних анемій характерним є: зниження рівня гемоглобіну, мікроцитоз, анізоцитоз, пойкилоцитоз еритроцитів; гіпохромія (КП менше 0,86) – зниження середньої концентрації Нв в еритроциті; нормальна або підвищена кількість ретикулоцитів; помірна лейкопенія; тромбоцитопенія або тромбоцитоз (внаслідок хронічної крововтрати і посилення кровотворення кістковим мозком). Мієлограма при цьому захворюванні малоінформативна. Концентрація заліза сироватки нормальна (12,5-30,4 мкМ/л) або понижена.

### Мегалобластні анемії

Мегалобластні анемії виникають у зв'язку з мегалобластною трансформацією еритропоезу при порушеннях синтезу ДНК, обумовлених дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub> або нестачею фолієвої кислоти.

**Етіологія.** Щоденно в організм людини з м'ясом, печінкою, молоком, сиром, яйцями надходить 3—5 мкг вітаміну В<sub>12</sub>. У дванадцятипалій кишці відбувається з'єднання вітаміну В<sub>12</sub> (ціанокобаламін, зовнішній чинник Кастла) з гастроглікопротеїдом (внутрішній чинник Кастла) і в такому вигляді він потрапляє у тонкий кишечник, де відбувається його всмоктування та відкладання в органи-

депо: печінку, кістковий мозок. При припиненні всмоктування в кишечнику запасів  $V_{12}$  вистачає на 3-5 років.

До основних причин дефіциту вітаміну  $V_{12}$  відносять: порушення секреції внутрішнього чинника — при атрофії слизової оболонки шлунка (викликаної спадковими, токсичними, імунологічними факторами), гастректомії, частковій резекції шлунка; захворюваннях тонкого кишечника (при пухлинах, ентеритах, ентеропатіях, резекціях кишки, спадкових аномаліях); конкурентному поглинанні  $V_{12}$  у кишечнику мікрофлорою при синдромі сліпої кишки, дисбактеріозі, глистних інвазіях, а також при панкреатитах, спадкових аномаліях синтезу транскобаламіну тощо.

Фолієва кислота всмоктується в тонкому кишечнику. Запаси її в організмі обмежені, тому дефіцит розвивається досить швидко. При неадекватній дієті (посилене вигодовування дітей козячим молоком, виключення з раціону зелені, овочів, фруктів), порушенні всмоктування (синдром сліпої кишки, діарея, кишкові інфекції), підвищеній потребі (посилений ріст, вагітність) фолієво-дефіцитна анемія розвивається через 2-4 місяці. Тривале вживання алкоголю, деяких протисудомних препаратів, фенобарбіталу, аміноптерину, які є аналогами або антагоністами фолієвої кислоти, може спричинити швидкий розвиток дефіциту фолієвої кислоти в організмі.

**Патогенез.** При дефіциті ціанокобаламіну порушується синтез ДНК, мітотичні процеси в клітинах, в першу чергу при цьому страждає кістковий мозок як орган, в якому процеси клітинного поділу відбуваються з великою активністю. З'являються гігантські форми клітин всіх трьох ростків, виникає мегалобластний тип кровотворення, для якого властиве скорочення тривалості життя клітин червоного ростка, підвищений розпад мегалобластів.

Вітамін  $V_{12}$  також приймає участь у процесах обміну жирних кислот. При його нестачі в організмі нагромаджуються токсичні метилмалонова і пропіонова кислоти, що спричиняє порушення синтезу мієліну. При цьому кофермент вітаміну  $V_{12}$  метилкобаламін каталізує процес переходу фолієвої кислоти в активну форму, яка і сприяє синтезу тимідину з уридинмонофосфату. Фолієва кислота використовується в синтезі пуринових і піримідинових сполук-компонентів ДНК і РНК, активує процеси клітинного ділення спільно з вітаміном  $V_{12}$  та синтез білків тощо.

Таким чином, фолієва кислота стимулює еритро-, лейко- і тромбоцитопоез, пластичні й регенераторні процеси у тканинах.



**Клініка.** Типові форми  $B_{12}$ -дефіцитної анемії характеризуються класичною тріадою симптомів: ураженням системи кровотворення, шлунково-кишкового тракту і нервової системи. Крім загального анемічного синдрому, для  $B_{12}$ -дефіцитної анемії характерні оніміння, біль у кінцівках, гіпо- і гіперстезії, відчуття “повзання мурашок”. Порушується глибока чутливість, іноді виникають психічні розлади: депресія, порушення пам'яті. Усі ці прояви є наслідком дефекту в синтезі мієліну (синдром фунікулярного мієлозу) та інтоксикації центральної нервової системи. Крім цього, внаслідок атрофічних змін в шлунково-кишковому тракті виникають диспепсичні розлади (погіршення апетиту, проноси, закрепи), третина хворих відзначає біль у язиці. При клінічному обстеженні відмічають легку жовтяницю шкіри (мегалобластичні еритроцити мають меншу тривалість життя і швидко руйнуються в селезінці), згладженість пипок язика (“лакований” язик — глосит), гепато- і спленомегалію.

Фолієводефіцитною анемією хворіють частіше особи молодого віку, вагітні жінки. У клініці захворювання переважає загальноанемічний симптомокомплекс, помірно виражена жовтяниця, гепато- і спленомегалія. зустрічаються захворювання нервової системи (епілепсія, шизофренія), що переважно є причиною тривалого медикаментозного лікування таких хворих. При цьому не спостерігається атрофічного гастриту, змін зі сторони язика, симптомів фунікулярного мієлозу.

**Діагностичні критерії.** Дефіцит фолієвої кислоти призводить до таких самих морфологічних змін у крові і кістковому мозку, як і дефіцит вітаміну  $B_{12}$ , тобто до мегалобластичної анемії.

При мегалобластичних анеміях у периферійній крові переважають еритроцити великих розмірів (макро-і мегалоцитоз), підвищена їх насиченість гемоглобіном (гіперхромні –  $KП = 1,0-1,6$ ); у кістковому мозку виявляються мегалобласти — патологічні клітини червоного ряду, які характеризуються інтенсивно синьою цитоплазмою (“синій” кістковий мозок) і незрілою хроматиною структурою ядра. Порушення синхронізації процесів дозрівання ядра і нагромадження зазначених гемопоетичних чинників призводить до появи еритроцитів із залишками ядра (тільця Жоллі і кільця Кебота), базофільної пунктації, лейкопенії, тромбоцитопенії, зниження рівня ретикулоцитів до 0.

### **Гемолітичні анемії**

До цієї групи входять різноманітні анемічні стани, які виникають

внаслідок посиленого руйнування еритроцитів (гемолізу) до закінчення їх нормального терміну життя.

**Етіологія.** Розрізняють дві групи гемолітичних анемії: зумовлених екзоеритроцитарними (токсичні, інфекційні, імунні) і ендоеритроцитарними (патологія мембран, ферментів, порушення синтезу і структури ланцюгів глобіну) пошкоджувальними чинниками.

**Патогенез.** Руйнування еритроцитів супроводжується виходом гемоглобіну в оточуюче середовище і розпадом строми. Якщо гемоліз відбувається в клітинах системи фагоцитуючих мононуклеарів (в селезінці, печінці, кістковому мозку), збільшується вміст непрямого білірубіну у сироватці крові і посилюється виділення продуктів катаболізму гема з калом (стеркобіліноген) і сечею (уробіліноген). Високий вміст білірубіну в жовчі часто викликає утворення пігментних каменів у жовчовому міхурі і жовчевивідних шляхах. Внутрішньоклітинний тип гемолізу (анемія, жовтяниця, сплено- і гепатомегалія) у більшості випадків розвиваються при ендоеритроцитарних клітинних дефектах (спадкових і набутих).

При руйнуванні еритроцитів внаслідок екзогенної дії хімічних речовин, отрут змій, павуків, бджіл, фармакотерапії, термічних, механічних та інфекційних факторів, переливанні несумісної крові розвивається внутрішньосудинний тип гемолізу з гемоглобінемією, гемоглобінурією, нерідко з картиною шоку і гострої ниркової недостатності. У периферичній крові при гемолітичних анеміях спостерігається гіперретикулоцитоз (більше 5%), в кістковому мозку – різке подразнення червоного паростка зі зниженням співвідношенням лейко/еритропоез.

**Класифікація** гемолітичних анемії.

I. Спадкові:

- 1) еритроцитопатії, зумовлені дефектом мембрани: спадковий мікросфероцитоз (хвороба Мінковського-Шоффара);
- 2) ензимопатії: несфероцитарні гемолітичні анемії,
- 3) гемоглобінопатії: таласемія (порушення синтезу глобіну), серпоподібноклітинна анемія (аномалії структури гемоглобіну) тощо.

II. Набуті:

- 1) імунні: гемолітична хвороба новонароджених, після переливання несумісної крові, медикаментозні, аутоімунна;
- 2) пароксизмальна нічна гемоглобінурія (хвороба Маркіафави-Мікеллі);

3) зумовлена хімічними пошкодженнями: свинцем, кислотами тощо.

4) при механічному пошкодженні еритроцитів (маршова гемоглобінурія, при протезуванні клапанів);

5) гемолітико-уремічно-тромбоцитопенічний синдром Гассера.

**Клініка.** Група спадкових гемолітичних анемії переважно характеризується внутрішньоклітинним гемолізом. Найпоширенішим захворюванням у цій групі є спадковий мікросфероцитоз — хвороба Мінковського-Шоффара.

Якщо підвищений гемоліз виникає в ранньому дитинстві, то виникає характерна деформація черепа (квадратний), сідлоподібний ніс, порушуються будова і розташування зубів. Постійний симптом — жовтяниця. Пізніше з'являються скарги загально-анемічного характеру, носові кровотечі, приступи жовчних кольок (внаслідок утворення пігментних каменів). При клінічному обстеженні відзначається жовтяничність шкіри і слизових оболонок із оливковим відтінком, спленомегалія, гепатомегалія, збільшення непрямого білірубіну в плазмі і відсутності його в сечі розвивається ретикулоцитоз і мікроцитоз, знижується осмотична резистентність еритроцитів.

У групі набутих гемолітичних анемії частіше трапляється імунна форма (80%). Вона зумовлена руйнуванням еритроцитів у периферійній крові й еритрокаріоцитів у кістковому мозку антитілами. Необхідно розрізняти ідіопатичні форми імунної гемолітичної анемії та вторинної гемолітичної анемії на фоні гемобластозів, дифузних захворювань сполучної тканини, хронічних активних гепатитів тощо.

Пароксизмальна холодова гемоглобінурія — найрідша форма ідіопатичної аутоімунної гемолітичної анемії. Вона виявляється приступами дрижаків, гарячки, болем у животі, нудотою, блюванням, появою чорної сечі, після переохолодження виникає синдром Рейно. У період кризи різко знижується вміст гемоглобіну, число еритроцитів, збільшується селезінка, з'являється жовтяниця шкіри. Згодом ці симптоми минають.

Гемолітичні стани, викликані механічним пошкодженням мембрани еритроцитів та їх фрагментацією, спостерігаються при зіткненні клітин з природними або штучними аномальними судинними структурами (протези клапанів, аутопластика аорти при коарктації, дефекти клапанів тощо). При цьому гемоліз носить внутрішньосудинний характер і посилюється при збільшенні серцевого викиду.

Маршова гемоглобінурія спостерігається у здорових людей (спортсменів, солдатів) після тривалої ходьби або бігу протягом кількох

годин, що проявляється чорною сечею (гемоглобінурія), інколи болями в ногах, блюванням. Анемії і патологічних змін в еритроцитах не знаходять. Причиною гемолізу вважають незвичне розташування судин ступні і близькість капілярної мережі до поверхні шкіри. Перебіг доброякісний.

### **Діагностичні критерії гемолітичних анемії:**

- жовтяниця з гіпербілірубінемією за рахунок непрямого білірубіну (не більше 75 мкмоль);
- гіперхолія калу (темне забарвлення), уробілінурія, гемоглобінурія (при внутрішньосудинному гемолізі);
- спленомегалія, гепатомегалія;
- анемія нормохромна, нормо- і макроцитарна (при аутоімунних гемолітичних анеміях, ферментопатіях);
- гіперретикулоцитоз (більше 5%);
- зниження осмотичної резистентності еритроцитів (при мікросфероцитозі);
- нормобластний тип кровотворення;
- позитивний результат антиглобулінового тесту (проба Кумбса): прямого (при аутоімунних гемолітичних анеміях з наявністю антитіл на поверхні еритроцитів) або непрямого (при наявності антитіл в сироватці крові);
- зниження тривалості життя еритроцитів (до 15-20 днів).

### **Гемобластози**

Гемобластози – це новоутвори, що розвиваються з клітин кровотворної тканини. Умовно вони поділяються на дві групи:

1. Лейкемії (лейкози) – з первинним ураженням пухлинним процесом кісткового мозку.
2. Позакістковомозкові пухлини (переважно в лімфатичних вузлах) з наступним ураженням кровотворних органів, включаючи кістковий мозок (лімфоми).

У розвинутих країнах гемобластози складають близько 1% від усіх причин смертності населення. Серед гемобластозів перше місце займають гострі лейкемії (29,1%).

**Етіологія та патогенез.** У виникненні гемобластозів велике значення має вплив іонізуючого випромінювання (радіаційна теорія), ряд хімічних сполук та медикаментів: бензол, леткі органічні

розчинники, левоміцетин, бутадіон, циклофосфан, міелосан, лейкеран та інші, а також ряд метаболітів триптофану й тирозину. В експерименті на тваринах отримані стверджуючі дані про значну роль вірусів у виникненні деяких форм гемобластозів у людини (лімфома Беркітта - вірус герпеса Епштейна-Бара). Дію вірусів може підсилювати спадковий чи набутий імунодефіцит, генетичні та гормональні чинники.

**Класифікація.** Класифікація лейкемій базується на морфохімічних особливостях субстратних клітин. При гострих лейкеміях субстратом пухлини є бластні клітини, при хронічних – відбувається проліферація дозріваючих та зрілих форм.

Лімфоїдні гемобластози – злоякісні лімфоми – збірна гетерогенна група онкологічних захворювань, субстратом яких є елементи В- і Т-клітинних ліній на різних етапах диференціації.

### **Гострий лейкоз**

В основі гострого лейкозу (ГЛ) лежить значне збільшення вмісту бластних клітин у кістковому мозку і їх поява у периферичній крові. Захворювання зустрічається у будь-якому віці, проте найчастіше ним хворіють чоловіки та жінки у віці 20-30 років.

**Клінічна картина.** Переважно ГЛ починається гостро – з високої температури, ознобу, вираженої слабості, пітливості (синдром пухлинної інтоксикації), що пояснюється пірогенним впливом пуринових речовин, які звільняються при розпаді незрілих лейкоцитів, а з іншого боку – вторинною інфекцією внаслідок зниженої резистентності організму.

При обстеженні виявляють синдром лейкемічної проліферації (біль у кістках, важкість у правому та лівому підребір'ях, збільшення лімфовузлів внаслідок метастатичних вогнищ пухлинного процесу), а також цілий ряд інших синдромів: анемічний, гіперпластичний, геморагічний, імунодефіцитний, виразково-некротичний.

**Картина крові.** Основним критерієм діагностики ГЛ є наявність у

крові бластних клітин (від 5-10 до 80-90%). Бластні клітини великі за розміром, форма ядра неправильна, ядерця чіткіше виражені, цитоплазма базофільна. Залежно від переваги тих чи інших бластних клітин визначають форму ГЛ (лімфобластний, мієлобластний, монобластний тощо).

Кількість лейкоцитів у крові може коливатися від низьких цифр (у 50% випадків - лейкопенія) до гіперлейкоцитозу ( $100-200 \times 10^{12}/л$ ). Переважно в крові виявляють бластні і зрілі клітини, проміжні форми відсутні (лейкемічний провал), паралельно спостерігається нормохромна анемія, тромбоцитопенія, ШОЕ переважно збільшена.

### **Хронічний мієлолейкоз**

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) – це найпоширеніший вид лейкозу, що виникає з клітини-попередниці мієлопоезу, спільної для гранулоцитарного, еритроцитарного та мегакаріоцитарного паростків кровотворення, зумовлює втягнення в патологічний процес клітинних елементів усіх трьох вказаних вище “ліній” гемопоєзу і характеризується мієлоїдною метаплазією селезінки, печінки, лімфатичних вузлів та інших органів.

Вважають, що причиною патологічного росту клітин є мутація клітин – попередниць мієлопоезу, про що свідчить виявлення у переважної більшості хворих так званої філадельфійської хромосоми.

**Клінічна картина.** Хворіють ХМЛ переважно особи у віці 30-45 років. Захворювання починається поступово, непомітно. Пацієнтів турбують слабкість, пітливість, швидка втомлюваність, згодом приєднуються симптоми, що характеризують мієлоїдну проліферацію: зниження маси тіла, включно до кахексії, збільшення печінки, селезінки (іноді маса селезінки становить 6-9кг), утворення лейкемічних інфільтратів шкіри, розвиток осалгій, стерналгій, поступово проявляється геморагічний синдром та синдром імунодефіциту. При пальпації печінка і селезінка щільні, за наявності інфарктів остання стає різко болюча, а під час аускультатії над нею вислуховується шум тертя очеревини. Середня тривалість життя пацієнтів становить 2,5 – 3 роки (рідко 10).

**Картина крові.** Лейкоцитоз при ХМЛ досягає часом  $100-300 \times 10^9/\text{л}$ , характерні проліферуючі форми (мієлобласти, промієлоцити) і дозріваючі гранулоцити (мієлоцити, метамієлоцити), а також збільшення рівня еозинофілів і базофілів (базофільна-еозинофільна асоціація). Типовою ознакою ХМЛ є розвиток бластного кризу (збільшення сумарної кількості бластних клітин в периферійній крові чи кістковому мозку до 30% і більше), а також нормохромна анемія, тромбоцитопенія, ШОЕ до 30-70 мм/год.

### **Хронічний лімфолейкоз**

Хронічна лімфоїдна лейкемія (хронічний лімфолейкоз - ХЛЛ) є найпоширенішим видом лейкемії. Це зрілоклітинна пухлина імунокомпетентної системи, при якій відбувається злоякісна проліферація морфологічно зрілих лімфоцитів з тенденцією до накопичення їх в кістковому мозку, периферійній крові та лімфоїдних органах. В 95% морфологічним субстратом пухлини є зрілі В-лімфоцити, які не є функціонально повноцінними.

**Клінічна картина.** Першими симптомами ХЛЛ є загальна слабкість, нездужання, швидка втомлюваність, пізніше збільшуються лімфатичні вузли, підвищується температура, з'являється біль в кістках, важкість в правому та лівому підребір'ях. Лімфатичні вузли мають еластично-тістувату консистенцію, не спаяні між собою і шкірою, не болючі, не нагноюються, величина їх може досягати розмірів курячого яйця і більше.

Інфільтрація шкіри супроводжується її ущільненням, почервонінням, сухістю. Печінка, селезінка збільшені, щільні, як правило, неболючі. Можуть виникати інфаркти селезінки, і тоді вона стає болючою при пальпації. У термінальній стадії хворі худі, кахектичні.

Перебіг захворювання поступовий або циклічно-прогресуючий. Середня тривалість життя 4-6 років, рідко – 10-15 років. Смерть переважно настає внаслідок приєднання вторинної інфекції.

**Картина крові.** При дослідженні виявляють лейкоцитоз (до  $100\text{-}200 \times 10^9/\text{л}$ ), 80-95% клітин білої крові становлять лімфоцити, переважно зрілі форми. Характерною є поява в мазку крові тіней Боткіна-Гумпрехта (розчавлені під час готування мазка неповноцінні лімфоцити). У невеликій кількості зустрічаються молоді клітини – пролімфоцити, лімфобласти. У термінальній стадії ХЛЛ виникає анемія, тромбоцитопенія. У пунктаті кісткового мозку більше ніж 30% лімфоцитів.

## Еритремія

Еритремія (справжня поліцитемія, хвороба Вакеза), - прогресуюче мієлопроліферативне захворювання, яке характеризується, в першу чергу, збільшенням маси еритроцитів, а у 2/3 хворих одночасним збільшенням кількості лейкоцитів і тромбоцитів. Переважно хворіють чоловіки у віці 50-60 років. Етіологія захворювання невідома.

**Клініка.** Захворювання характеризується тривалим і відносно доброякісним перебігом. Спостерігається червоно-ціанотичне забарвлення шкіри обличчя, вух, носа, шиї, дистальних відділів кінцівок. У половини хворих виникає свербіж шкіри, особливо після прийому водних процедур. Частими симптомами є головний біль, загальна слабкість, запаморочення, швидка втомлюваність, зниження пам'яті, безсоння; оніміння, пощипування та біль в кінчиках пальців, порушення зору. Порушення мікроциркуляції, схильність до підвищеного тромбоутворення призводять до виникнення у таких хворих ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, транзиторних порушень мозкового кровообігу, інсультів.

У 25% хворих можуть спостерігатись виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, які виникають внаслідок тромбозів судин шлунка і 12-палої кишки, ішемії, порушення трофіки слизової. Інколи можуть виникати кровотечі із варикозно розширених вен стравохода, шлунка, тромбози мезентеріальних судин. Спленомегалію виявляють у 90% пацієнтів, рідше спостерігається збільшення розмірів печінки.

**Картина крові.** Зростання рівня Нв у чоловіків понад 170 г/л, кількості еритроцитів вище  $6,0 \times 10^{12}/\text{л}$ , у жінок – відповідно 150 г/л та  $5,3 \times 10^{12}/\text{л}$ . Збільшується об'єм еритроцитів (визначається радіологічним методом), який при еритремії у чоловіків перевищує 36



мл/кг, а у жінок 32 мл/кг. Окрім цього, у хворих на справжню поліцитемію виявляють зростання гематокриту, тромбоцитоз, може спостерігатись лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво; у 5-8 разів зростає в'язкість крові. ШОЕ різко сповільнена (0-2 мм/год). Збільшена активність лужної фосфатази нейтрофілів (180-300 у.о.), що є патогномонічним для еритремії. Для верифікації діагнозу доцільно проводити гістологічне дослідження кісткового мозку, при якому спостерігається гіперплазія еритроцитарного або всіх трьох ростків мієлопоезу, помірне підвищення кількості еритро- і нормобластів.

## **Підходи до медикаментозного лікування захворювань кровотворної системи**

Основний метод лікування *залізодефіцитної анемії* — приймання препаратів заліза всередину. При цьому йонізоване двовалентне залізо повинно перевищувати у десятки разів вміст заліза в їжі — лише при створенні високої концентрації заліза у просвіті кишки збільшується його всмоктувальна активність. Лікувальна добова доза складає 100-120 мг елементарного двохвалентного заліза. Препарати заліза слід приймати за 1 годину до/або через 2 години після їжі.

Одночасно хворі повинні отримувати повноцінне харчування, тваринні білки у вигляді м'ясних продуктів, оскільки в них міститься залізо у формі гему. Тривалість лікування залізодефіцитної анемії від 2-3 місяців до 1 року для поповнення запасів заліза.

Гемотрансфузії у випадку залізодефіцитної анемії застосовують при низькому гемоглобіні – менше 50-40 г/л.

При *B<sub>12</sub>-дефіцитній анемії* призначають курсову терапію ціанокобаламіном по 500 мкг щоденно протягом п'яти-шести тижнів. На п'ятий-сьомий день відзначається ретикулоцитарний криз — кількість ретикулоцитів у периферійній крові збільшується до 10-20%. Процес нормалізації кровотворення завершується через 48-72 год після введення вітаміну B<sub>12</sub>. Поповнення периферійної крові еритроцитами починається з п'ятого-шостого дня, гемоглобін зростає повільно, тому показник колірності нижчий за 1,0. Гемотрансфузії рекомендують при анемічній перніціозній комі, тяжких гіпопластичних формах захворювання (Hb менше 50-40 г/л). При фунікулярному мієлозі призначають по 1000 мг ціанокобаламіну щоденно до зникнення неврологічної симптоматики (курс -10 днів, потім 1-2 рази на тиждень). Для лікування фолієводефіцитної анемії назначають фолієву кислоту по

150 мкг/добу (по 50 мкг 3 рази на день) курсами по 6-10 днів.

Радикальним методом лікування *гемолітичної анемії* (спадкової мікро-сферицитарної) є спленектомія у віці 15-25 років. Її застосовують при вираженій анемії, частих гемолітичних кризах, приступах печінкової кольки, гіперспленізмі. Для попередження утворення камінців у жовчовивідних шляхах призначають жовчогінні препарати, дуоденальне зондування, "сліпі" зондування.

Основним засобом для ліквідації кризових гемолітичних станів при набутих гемолітичних анеміях є глюкокортикостероїди. Середньодобові дози преднізолону коливаються від 50-60 мг до 80-150 мг. При введенні преднізолону внутрішньом'язово його дозу збільшують вдвоє, при внутрішньовенному введенні — вчетверо порівняно з дозою для приймання всередину.

У курсовому лікуванні хворих на гемолітичну анемію використовують також імунодепресанти (6-меркаптопурин, циклофосфан, вінкристин), екстракорпоральні методи (плазмаферез). Для профілактики тромбозу підшкірно параумбілікально вводять гепарин (12,5 тис ОД на добу упродовж 6-10 днів), курантил, трентал. Для попередження гемосидерозу вводять десферал.

**Профілактика анемій.** Профілактично препарати заліза призначають: вагітним, жінкам під час рясних менструацій (маткових кровотеч), новонародженим, хворим після гастректомії, донорам.

За рекомендацією ВООЗ вагітним жінкам слід проводити 3-6 місячні курси поповнення: по 100 мг заліза (елементарного). Всі пацієнти із залізодефіцитною анемією і особи з факторами ризику повинні знаходитись на диспансерному обліку в поліклініці за місцем проживання з обов'язковим контролем (не менше 2 разів на рік) показників периферичної крові та сироваткового заліза.

У вагітних необхідно проводити профілактику дефіциту фолієвої кислоти (до 800 мкг на добу протягом 3-6 місяців), до 100 мг/добу треба рекомендувати хворим на гемолітичні анемії.

Після нормалізації показників крові вітамін В<sub>12</sub> вводиться один раз на тиждень по 500 мг упродовж трьох тижнів, потім в цій же дозі 1 раз в два тижні протягом року з двомісячною перервою (20 ін'єкцій на рік). Такий же профілактичний курс проводиться щорічно після гастректомії.

Диспансерний нагляд повинен здійснюватись постійно гематологом і дільничним терапевтом або сімейним лікарем. Загальний аналіз крові

повторюється кожні 2-3 місяці з підрахунком ретикулоцитів і тромбоцитів, фіброгастроскопія проводиться 1 раз на рік.

**Лікування гострої лімфобластної лейкемії** складається з індукції ремісії, консолідації (закріплення) ремісії та підтримуючої терапії. Для індукції ремісії використовують схеми поліхіміотерапії. Основними препаратами є вінкрисдин, L-аспарагіназа, даунорубіцин, циклофосфан, цитозар, 6-меркаптопурин, тіогуанін у різних комбінаціях.

Зараз оптимальною стандартизованою терапією вважається програма (4-6-тижнева схема), що містить 3 препарати: вінкрисдин, преднізолон і один із протипухлинних антибіотиків (рубоміцин, даунорубіцин, адриабластин).

Лікування *гострої нелімфобластної (мієлоїдної) лейкемії*. Для індукції ремісії використовують схеми поліхіміотерапії, складовими частинами яких є цитозар, рубоміцин (карміноміцин), даунорубіцин, тіогуанін, амсакрин, мітоксантрон, високі дози циклофосфаміду та цитозару.

Для досягнення повної ремісії необхідно провести від 2 до 4-5 курсів поліхіміотерапії.

Хіміотерапія спричиняє численні ускладнення, а ремісії, індуковані даними препаратами, залишаються короткими (більше ніж рік лише у 10 % хворих). Альтернативним та перспективним варіантом вважається аллогенна або аутологічна трансплантація кісткового мозку та периферичних стовбурових клітин.

Для профілактики інфекційних ускладнень, а також під час агранулоцитозу після інтенсивного лікування проводиться антибактеріальна терапія в асептичних умовах за допомогою антибіотиків широкого спектру дії. У разі загрози розвитку інвазивного мікозу, особливо, спричиненого грибами роду *Candida*, необхідно підключити міконазол. За наявності системної грибової інфекції показане лікування амфотерицином В, а також проводиться профілактика та лікування вірусних інфекцій.

Лікування *хронічного мієлолейкозу* залежить від стадії захворювання. На ранніх стадіях, у випадку слабо виражених клініко-гематологічних проявів, рекомендують загальноукріплювальну терапію, за наявності ознак прогресування хвороби призначають мієлосан, який діє головним чином на стовбурові кровотворні клітини. Мієлосан призначають всередину, доза залежить від кількості лейкоцитів і розмірів селезінки. Дозування коливається в межах 2-8 мг/добу. При рівні лейкоцитів

$15 \times 10^9$ /л препарат призначають по 2 мг 2-3 рази на тиждень. При досягненні ремісії проводять підтримуючу терапію: прийом препарату по 2-4 мг 1-3 рази в 7-10 днів. Курсова доза зазвичай складає 250-300 мг. У хворих, резистентних до мієлосану, або при відсутності ефекту від нього, в хронічній стадії захворювання назначають мієлобромол або гексафосфамід, або ж гідроксисечовину (гідреа).

При неефективності монотерапії використовують поліхіміотерапію: схеми “7+3”, АВАМП (цитозин-арабінозид + вінкристин + метотрексат + 6-меркаптопурин + преднізолон), ЦВАМП (циклофосфан + вінкристин + аметоптерин + 6-меркаптопурин + преднізолон).

Добрий ефект при хронічній мієлоїдній лейкемії дає застосування інтерферону. Терапія інтерфероном може призводити до ліквідації клону клітин з філадельфійською хромосомою. У розгорнутій стадії захворювання можливе застосування променевої терапії, лейкоцитофорезу, спленектомії. Проте єдиним методом, який дає шанс повного вилікування хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, є трансплантація кісткового мозку від ідентичних за HLA-системою близьких родичів або однойцевих близнюків.

Лікування *хронічного лімфолейкозу*. При збільшенні лімфатичних вузлів застосовують цитостатики: невеликі дози лейкерану, хлорбутину, циклофосфан й інші. При наявності анемії, тромбоцитопенії додатково назначають преднізолон, при інфекційно-запальних ускладненнях – антибіотики, засоби, що підвищують захисні сили організму.

Найширше для лікування *еритремії* застосовуються кровопускання на фоні терапії антикоагулянтами. Обов'язковим є проведення гемодилуції сольовими розчинами або низькомолекулярними декстранами (реополіглюкін), які покращують мікроциркуляцію. З метою профілактики тромбоутворення застосовують дезагреганти: трентал, дипірідамол (курантил), тиклід, аспірин тощо.

Цитостатична терапія застосовується у хворих з вираженою проліферацією тромбоцитарного або всіх трьох паростків гемопоезу, прогресуючим збільшенням селезінки або печінки.

На даний час в лікуванні еритремії використовують міелосан, який призначають у зв'язку з гіпертромбоцитозом та прогресуючою спленомегалією в дозі 2-6 мг на добу тривалістю не більше 4-6 тижнів. Короткий період застосування пояснюється вираженим мієлосупресивним впливом препарату. Гідроксисечовина - цитостатик, який впливає на проліферуючі клони клітин, призначається в дозі 1-1,5г на добу. Препарат має короткотривалий ефект, і хворі потребують паралельного проведення кровопускань.

У хворих з гіперурикемією показаним є застосування аллопуринолу (мілуриту). Пацієнтам, яким часто проводяться кровопускання, допускається призначення препаратів заліза, оскільки у більшості випадків розвивається сидеропенія.

### **8.3. Клінічна фармакологія препаратів заліза та інших антианемічних ЛП**

**Препарати заліза.** За міжнародною класифікаційною системою (АТС) препарати заліза поділяють на такі групи:

1. Препарати двовалентного заліза для перорального застосування: заліза глюконат (феронал), заліза хлорид (гемофер), заліза сульфат (гемофер пролонгатум).

2. Препарати тривалентного заліза для перорального застосування: оксиду заліза сахарат (глобірорн, розчин сахарату окисного заліза), комплекс заліза з карбоксиметилцелюлозою (феростат), комплекс заліза з полімальтозою (ферум лек, мальтофер).

3. Препарати тривалентного заліза для парентерального застосування: заліза гідроксид сахарат (венофер), комплекс гідроксиду заліза з полімальтозою (ферум лек, мальтофер), оксиду заліза декстрановий комплекс (феролек-плюс для інекцій).

4. Препарати заліза в комбінації з різними речовинами: вітаміном В<sub>12</sub> і фолієвою кислотою (гемоферон, ранферон), полівітамінами і фолієвою кислотою (ферамін-віта), полівітамінами (вітафер, фонотек, фенюльс), полівітамінами і мінералами (актиферин, ранферон-12, фероплект, ферумаксин).

**Фармакодинаміка.** Залізо бере участь у функціонуванні гемінових (гемоглобін, міоглобін, каталаза, пероксидаза, цитохром Р<sub>450</sub> тощо) ферментів, які транспортують кисень у дихальному ланцюзі та

знешкоджують пероксиди і негемінові ферменти (ацетил-КоА-дегідрогеназа, НАДН-дегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа тощо), які регулюють окисно-відновні процеси, утворюють АТФ та інших речовини у мітохондріях. Також залізо відіграє важливу роль у функціонуванні імунної системи і неспецифічного захисту організму.

**Фармакокінетика.** Препарати заліза слід приймати за 1 годину до або через 2 години після їжі. Хлористоводнева кислота йонізує залізо з утворенням  $FeCl_2$ . У шлунку абсорбується 1-2% заліза, решта - в 12-палій кишці шляхом активного транспорту, утворюючи з білком-переносником – апоферетином в клітинах епітелію слизової комплекс за назвою феритин, що в свою чергу в крові сполучається з білком трансферином і у вигляді феротрансферину надходить до депо (кістковий мозок, печінка, селезінка), де і зберігається у вигляді феритину і гемосидерину.

**Вітамін  $B_{12}$**  або ціанокобаламін в організмі людини й тварин синтезується мікрофлорою кишок і надходить до організму також з продуктами тваринного походження.

**Фармакокінетика.** У шлунку  $B_{12}$  сполучається з гастромукопротеїном (внутрішній фактор Кастла) і абсорбується у тонкій кишці. У крові ціанокобаламін знаходиться у вільному стані і до 93% його з'єднується з глобуліном. Із крові  $B_{12}$  надходить у печінку, де перетворюється на активну форму – кобамамід. Резерв ціанокобаламіну і його коферменту в печінці є достатнім для того, щоб задовольнити потребу в ньому протягом 2-3 років. Після перорального прийому нирками виділяється 1-2%  $B_{12}$ , тоді як більша частина виявляється в калі, при парентеральному введенні нирками виділяється 50% препарату, кишками – 6-7%.

**Фармакодинаміка.** Стимулює перехід мегалобластного типу кровотворення в нормобластний, знижує процеси гемолізу. Вітамін  $B_{12}$  разом з фолієвою кислотою бере участь у синтезі пурино- й піримідинових основ, внаслідок чого посилюється синтез нуклеїнових кислот. Активує 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.** Злоякісна та інші форми анемії, променева хвороба, трофічні й запальні захворювання центральної й периферичної нервової системи, реконвалесценція після травм, захворювань.

**Побічна дія:** див. розділ 8.6.

**Фолієва кислота (В<sub>c</sub>)** міститься в листках рослин. Молекулу складають птеридин, пара-амінобензойна й глютамінова кислоти.

**Фармакокінетика.** Швидко і повністю абсорбується у 12-палій кишці. У крові виявляється 92-98% через 36 годин. Майже 87% міститься в еритроцитах, решта – у плазмі крові, депонується в печінці. Близько 50% препарату виводиться нирками, решта – кишечником.

**Фармакодинаміка.** В організмі кислота фолієва перетворюється на тетрагідрофолієву (активна форма), яка бере участь у синтезі пуринових основ, необхідних для утворення РНК і ДНК, метіоніну, має ліпотропні властивості, знижуючи вміст жиру в печінці, регулює обмін холіну в плазмі й печінці.

**Показання.** Мегалобластна анемія, спру, макроцитарна анемія аліментарного походження, лейкопенія, хронічний гепатит.

Для фармакотерапії анемій різного походження використовують *вітогенат* (препарат свіжої печінки великої рогатої худоби) - містить ціанокобаламін, кислоту фолієву та інші біологічно активні речовини.

При анемії, спричиненій цитотоксичними речовинами та при ХНН призначають *еритропоетини людини* (□, □ і □), що стимулюють проліферацію еритроїдного ростка (Рекормон, Епомакс – 1, 2, 5 тис. МО).

При анеміях з дефіцитом магнію ефективний *магнію сульфат* (підтримка еластичності мембран еритроцитів).

Недоношеним дітям з метою профілактики розвитку анемій призначають *міді сульфат* (мідьвмісні ферменти транспортують залізо через слизову кишечника, стимулюють дозрівання ретикулоцитів).

При анеміях внаслідок ХНН рекомендують *коамід* (сприяє переводу фолієвої кислоти в тетрагідрофолієву кислоту, підсилює поділ клітин).

У комплексному лікуванні анемій також застосовують *кислоти аскорбінову, ніотинову, тіамін, рибофлавін, піридоксин, фітотерапію* (плоди чорної смородини, лісової суниці, шипшини).

## 8.4. Клінічна фармакологія ЛП, які стимулюють або пригнічують лейкопоез

### Класифікація і препарати

ТАБЛИЦЯ 51

Стимулятори лейкопоезу та колонієстимулювальні фактори*	Інгібітори
Філграстим* Ленограстим* Натрію нуклеоспермат Етил-карбоксіфеніл-тіазолідин-ацетат Метил-оксиметилурацил Молграмостим* Метилурацил	Бусульфан Меркаптопурин Хлоретиламіноурацил

Зменшення кількості лейкоцитів може виникати внаслідок токсичної дії на кістковий мозок отруйних речовин (бензол, арсен тощо), лікарських препаратів (протипухлинні засоби, похідні піразолону, сульфаніламід, стрептоміцин та ін.), йонізуючого випромінювання, внаслідок впливу антилейкоцитарних антитіл, що утворилися під впливом інфекцій.

### Стимулятори лейкопоезу

**Метилурацил** активує ферменти клітин, стимулюючи синтез піримідинових основ, посилює ріст і розмноження клітин, прискорює процеси репарації, стимулює лейкопоез, вироблення антитіл, інтерферону, має протизапальні властивості.

**Покази до застосування.** Лейкопенія, агранулоцитоз, виразкова хвороба, опіки, переломи кісток, хронічний панкреатит тощо.



Призначають усередину по 0,5г 3-4 рази на день і місцево у 5-10% мазях.

**Пентоксил** у організмі перетворюється на метилурацил. Діє аналогічно.

Призначають усередину по 0,2-0,4г 3-4 рази на день у тих самих випадках, що й метилурацил. Може викликати диспепсичні явища внаслідок подразнюючої дії, тому слід його приймати після їди.

**Натрію нуклеїнат** застосовують як стимулятор лейкопоезу. При дом'язовому введенні ін'єкціях (5-10 мл 2-5% розчину) може виникати біль у місці введення, брадикардія, задишка.

**Лейкоген** має виражений стимулюючий вплив на лейкопоез. Застосовують при лейкопенії, агранулоцитозі. Добре переноситься хворими. Призначають препарат усередину по 0,02 г 3-4 рази на день.

**Протипоказання:** пухлинні захворювання кровотворної системи й лімфоїдної тканини.

Шляхом 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 СНІД.

**Препарати, що пригнічують лейкопоез** (цитостатичні препарати) поділяють на кілька груп:

### **1. Алкілувальні засоби:**

1.1. Хлоретиламіни: іфосфамід, хлоретиламіноурацил, лофенал, новембіхін, мелфалан, хлорамбуцил, циклофосфамід.

1.2. Етиленіміни: тіотепа, бензотэф, іміфос, фосфемід, фотрегамін.

1.3. Ефіри дисульфових кислот: бусульфан, мієлобромол, мієлосан.

1.4. Похідні нітрососечовини: ломустин, кармустин, німустин, фотемустин, нітрозометилсечовина.

1.5. Металоорганічні сполуки: оксаліплатин, карбоплатин, цисплатин.

## **2. Антиметаболіти:**

2.1. Аналоги фолієвої кислоти: метотрексат, едатрексат.

2.2. Аналоги пуринів: меркаптопурин, фопурин, флударабіку фосфат.

2.3. Аналоги піримідинів: цитарабін, капецитабін, гемцитабін, тегафур (фторафур), фторурацил.

## **3. Алкалоїди:**

3.1. Барвінку рожевого: вінбластин, вінкристин, вінорельбін.

3.2. Подофілу щитоподібного (подофілотоксини): етопозид, теніпозид, етопозиду фосфат;

3.3. Пізньоцвіту чудового (демекольцин), тису (таксани — паклітаксел, доцетаксел).

## **4. Протипухлинні антибіотики:**

4.1. Актиноміцини: актиноміцин, мітоміцин, блеоміцин, стрептозоцин.

4.2. Антрацикліни: доксорубіцин, мітоксантрон, епірубіцин.

## **5. Гормональні та антигормональні препарати:**

5.1. Гестагени: мегестрол, медроксипрогестерону ацетат, гестодал, мегестрол капроат.

5.2. Естрогени: поліестрадіолу фосфат, фосфестрол, хлортріані діетилстильбестрол, етинілестрадіол.

5.3. Антиестрогени: тамоксифен, тореміфен.

5.4. Андроґени: тестостерону пропіонат, нандролон.

5.5. Антиандроґени: нілутамід, флутамід, ципротерону ацетат.

5.6. Антиандроґени: тамоксифен, тореміфен.

5.7. Аґоністи лютеїнізуючого гормону: гозерелін, бузерелін. про лід.

5.8. Інгібітори біосинтезу гормонів надниркових залоз: аміноглютетимід, мітотан.

**6. Інгібітори топоізомерази, ферментні препарати (аспарагіназа), імуносупресори (азатіопрін).**

## **Клінічна фармакологія протипухлинних засобів**

### **Алкілюючі засоби.**

Характерною є реакція алкілювання функціонально активних груп різних біохімічних субстратів клітин. Препарати реагують з нуклеофільними центрами біосубстратів пухлинної клітини, зокрема з сульфгідрильними, аміпонними, карбоксильними, фосфатними, а також з гуаніном ДНК. При цьому змінюються фізико-хімічні властивості нуклеїнових кислот, білків, що зумовлює порушення їх функціонування і пригнічує життєдіяльність. Це насамперед стосується клітин, які інтенсивно діляться. Слід зазначити досить високу токсичність алкілюючих речовин для організму через низьку їх специфічність (вибірковість).

**Тіофосфамід** – таблетки по 0,01 і 0,02 г, флакони по 0,01 і 0,02 г, застосовують внутрішньом'язово і довенно.

Показання: злоякісні пухлини яєчка, молочної залози, хронічний мієлолейкоз, лімфогранулематоз, лімфосаркома, ретикулосаркоматоз.

**Мієлосан** – таблетки по 0,002 г, застосовують всередину по 2-10 мг на добу в 1-3 прийоми. Курс 3-5 тижнів.

Показання: хронічна мієлолейкемія (при справжніх пухлинах і гемобластозах лімфоїдного походження неефективні).

**Циклофосфан** – таблетки по 0,05 г, порошок у флаконах по 0,2 і 0,5 г вводять внутрішньом'язово і довенно, внутрішньоплеврально. Курс – 8-14 г.

Показання: ХМЛ, ХЛЛ, лімфогранулематоз, гемангіоендотеліома, рак молочної залози, матки, семінома яєчка.

### **Антиметаболіти.**

Антагоністи природніх метаболітів. За хімічною будовою препарати є структурними аналогами амінокислот, пуринових, піримідинових основ, тобто попередників нуклеїнових кислот, кислоти фолієвої, вітамінів, гормонів, коферментів, що відповідають за нормальну життєдіяльність клітин організму.

Побічні дії – див. розділ 8.6.

**Метотрексат** – таблетки по 2,5-5 мг, призначають 30-40 мг 1 раз на 5 днів. Курсова доза 200 – 300 мг.

Показання: гострий лейкоз, хоріонепітеліома матки, рак молочної залози, легень, яєчка, застосовують також як імуносупресивний засіб.

**Фторафур** – капсули по 0,4 г, ампули по 10 мл 4% розчину, застосовують довенно;

**Фторурацил** – ампули по 5, 10, 20, 40 мл 2,5-5% розчину, застосовують довенно.

Показання: рак прямої і товстої кишок, рак шлунка, підшлункової, молочної залози.

**Протипухлинні антибіотики** утворюють комплекси з ДНК, що призводить до пригнічення її інформаційної (матричної) функції – порушення синтезу РНК.

Побічні дії- див. розділ 8.6.

**Рубоміцин, адриаміцин** – порошок у флаконах по 0,01г і вода для ін'єкцій – 5 мл, застосовують довенно по 60-75 мг/кг раз на 3-4 тижні.

Показання: гострий лейкоз, карцинома молочної залози, рак легень, сечового міхура, щитоподібної залози, яєчників, саркома кісток, м'яких тканин.

**Блеоміцин** - флакони по 0,05 г, застосовують внутрішньом'язово, доведено при плоскоклітинному раку слизової оболонки порожнини рота, язика, гортані, шкіри, шийки матки.

### **Ферментні препарати з протипухлинною активністю**

Фермент розщеплює L-аспарагін до аспарагінової кислоти й амонію. Таким чином утворюється дефіцит амінокислоти, це гальмує синтез нуклеїнових кислот, а отже, і розмноження клітин.

Побічні дії: див. розділ 8.6. *L-аспарагіназа* випускається у флаконах по 3000 і 10000 МО, застосовують доведено.

Показання: гострий лімфобластний лейкоз, лімфосаркома.

### **Алкалоїди.**

Вибірково пригнічують транспортну РНК і синтез ДНК, що зумовлює блокування мітозу на стадії метафази. Таким чином затримується розвиток пухлинної тканини, що швидко проліферує, пригнічується лейкопоез, еритропоез, тромбоцитопоез.

**Вінкристин** випускається у флаконах по 1 і 0,5 мг разом з розчинником.

**Вінбластин** – це порошок по 0,005-0,01 г для ін'єкцій у флаконах.

**Колхамін** – це таблетки по 0,002 г, мазь 0,5%.

Показання: гематосаркома, мієломна хвороба, гострий лейкоз, лімфогранулематоз, рак молочної залози, рак шкіри.

### **Порівняльна характеристика протипухлинних препаратів**

**Іфосфамід** швидко всмоктується, добре переноситься, проявляє високу протипухлинну активність. Часто застосовується в комплексній терапії.

**Хлоретиламіноурацил** (допан) за хімічною будовою і дією близький до ембіхіну, але застосовується тільки всередину.

**Лофенал** менше, ніж інші протипухлинні препарати, пригнічує процес кровотворення.

**Новембіхін** сьогодні використовують в основному в комплексній терапії при лімфогранулематозі.

**Хлорамбуцил** у терапевтичних дозах більш вибірково діє на лімфоїдну тканину, ніж на гранулоцити. Може викликати незворотну мієлосупресію.

**Циклофосфамід** м'якше, ніж інші протипухлинні препарати; впливає на тромбоцитопоез.

Застосування **тіофосфаміду** сприяє зменшенню кількості рецидивів і метастазів після радикальної мастектомії.

**Бензотеф** істотно не відрізняється від інших сполук, що містять групи етиленіміну.

**Іміфос** у деяких хворих викликає рефрактерність до препарату.

**Фосфемід** доцільно комбінувати з кортикостероїдами, що дає змогу знизити його дозу.

## 8.5. Підходи до раціонального вибору ЛП при захворюваннях кровотворної системи

### Клініко-фармакологічні підходи до лікування анемії

Основний метод лікування *залізодефіцитної анемії* — це приймання препаратів заліза всередину. При цьому йонізоване двовалентне залізо повинно перевищувати у десятки разів вміст заліза в їжі — лише при створенні високої концентрації заліза у просвіті кишки збільшується його всмоктувальна активність. Тривалентне залізо слизовою оболонкою кишок не всмоктується ні у фізіологічних, ні в надмірних концентраціях і має подразнювальну дію.

Пропонується наступна послідовність препаратів заліза: спочатку сульфат захисного заліза, а при порушенні функцій шлунково-

кишкового тракту його замінюють на заліза глюконат, сукцинат чи фумарат. Додаткове введення аскорбінової кислоти збільшить всмоктуваність заліза і дозволить використати менші дози, а також зменшить число побічних ефектів.

Лікування повинно бути тривалим (місяці) і продовжуватися ще 2-3 місяці після нормалізації рівня гемоглобіну (для поновлення запасів заліза в організмі).

Активність всмоктування заліза значною мірою залежить від лікарської форми (ЛФ). Краще всмоктуються і проявляють виражений лікувальний ефект препарати заліза в рідкій ЛФ (краплі, сиропи).

Наявність у шлунку хлористоводневої кислоти, аскорбінової, янтарної, піровиноградної кислот сприяє йонізації солей заліза, а солі міді, марганцю, фруктоза стимулюють його всмоктування.

Погіршується всмоктування заліза при дисбактеріозі і відповідно сприяють його всмоктуванню пробіотики.

Лікувальна добова доза (у 3-4 прийоми) складає 100-120 мг елементарного двовалентного заліза. Виявлено дозозалежний парадокс: у міру збільшення разової дози від 40 до 400 мг кількість заліза, що всмоктується, зменшується з 30-35% до 5-7%.

Парентерально препарати заліза (ферум-лек, октофер, фербітел) вводять тільки при порушеннях кишкового всмоктування (ентерити, резекція тонкої кишки, загострення виразкового захворювання), непереносимості препаратів заліза при вживанні всередину, при підготовці до операцій й оперативному втручанні, бо при цьому рівень гемоглобіну збільшується на 4-6 днів швидше, ніж при вживанні заліза всередину. Для ін'єкцій застосовують сполуки тривалентного заліза в комплексі з органічними компонентами (гідроксиполімальтозні комплекси).

Одночасно хворі повинні отримувати повноцінне харчування, тваринні білки у вигляді м'ясних продуктів, оскільки в них міститься залізо у формі гему. Тривалість лікування залізодефіцитної анемії від 2-3 місяців до 1 року для поповнення запасів заліза.

*Підходи до лікування  $B_{12}$  дефіцитної анемії* Лікування не можна починати до остаточного встановлення діагнозу, оскільки навіть одна ін'єкція вітаміну  $B_{12}$  викликає зникнення мегалобластів з периферичної крові, що затрудняє діагностику. Основний курс лікування ціанокобаламіном триває 4-6 тижнів, після чого ще продовжують 6-8 тижнів (1 раз в тиждень). Після завершення лікування таким хворим профілактично роблять 15-20 ін'єкцій в рік.

Уведення фолієвої кислоти замість вітаміну В<sub>12</sub> протипоказано, бо різко погіршує неврологічний статус.

Хворим з В<sub>12</sub> –дефіцитного аномалією часто потрібний прийом заліза всередину, оскільки у 1/3 хворих одночасно є і дефіцит заліза.

### **Вибір препаратів при гострому лейкозі.**

При цитостатичній терапії *гострого лейкозу* слід враховувати клініко-морфологічні варіанти хвороби. Лікування проводять в стаціонарі, розрізняють три етапи – індукцію ремісії, консолідацію ремісії, лікування в період ремісії.

Індукції ремісії добиваються курсовою циклічною інтенсивною цитостатичною хіміотерапією згідно варіанту хвороби з використанням однієї з програм. При цьому протипоказами не є анемія, лейкопенія, геморагічний діатез тощо. Передбачається для цього проведення не менше 2 циклів хіміотерапії.

Коли в периферичній крові відсутні лейкозні клітини, проводять консолідацію ремісії, тобто додатковий курс цитостатичної терапії. Третій етап – це період ремісії, означає подальшу максимальну редукцію бластних клітин і зменшення кількості і величини лейкозної інфільтрації.

### **Спільне застосування ЛП, які впливають на кровотворення.**

#### **Взаємодія з ЛП інших фармакологічних груп**

*Препарати заліза* несумісні з саліцилатами, серцевими глікозидами, антацидами, фторхінолонами, тетрациклінами й препаратами кальцію.

*Препарати заліза і НПЗП* взаємно підсилюють подразнювальну дію на слизову оболонку шлунка та кишечника. Левоміцетин гальмує протианемічний вплив препаратів заліза, як і метотрексат, триамтерен, дисульфірам.

*Залізо з тетрациклінами* утворює хелатні сполуки, які не всмоктуються, тому тетрацикліни слід призначати з інтервалом не менше 2 год. або після прийому препаратів заліза.

*Аскорбінова кислота* при одночасному прийомі препаратів двовалентного заліза перешкоджує його окисненню в тривалентне і покращує всмоктування.



*Всмоктування заліза покращують* аскорбінова кислота, фруктоза, глюкоза й метіонін. Тому існують полікомпонентні препарати з вітамінами В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, янтарною кислотою. Препарати заліза не рекомендують запивати чаєм, бо при взаємодії з таніном утворюються сполуки, які не всмоктуються. Хліб, молочні продукти, яйця, овочі, багаті оксалатами знижують всмоктування препаратів заліза. Посилює всмоктування заліза алкоголь, знижують – антациди, їжа, стан після резекції кишечника.

Препарати заліза викликають закрепи, забарвлюють кал і зуби в чорний колір.

*Вітамін В<sub>12</sub>* несумісний в одному шприці з розчинами вітаміну В<sub>1</sub> і В<sub>6</sub> (йон кобальту сприяє розпаду інших вітамінів) і посилює вірогідність алергійних реакцій, спричинених вітаміном В<sub>1</sub>.

*Фолієву кислоту* краще приймати з вітамінами В<sub>12</sub> і С. Її всмоктування погіршується при прийомі гіполіпідемічних препаратів, сульфаніламідів, спиртовмісних ЛЗ. Вимиванню фолієвої кислоти з організму сприяють кортикостероїди, кислота ацетилсаліцилова у великих дозах, естрогензамісна терапія. Дефіцит фолієвої кислоти може розвинути при застосуванні протитуберкульозних і протиепілептичних засобів, а одночасне їх застосування з фолієвою кислотою у високих дозах може знизити їх ефективність. Препаратами-антагоністами фолієвої кислоти є метотрексат, протисудомні та протитуберкульозні засоби.

Лікування анемії повинно проводитися під контролем лікаря і постійним контролем за показниками аналізу крові. Перевагу слід віддавати препаратам заліза двовалентного. Поєднувати з дієтхарчуванням - м'ясо великої рогатої худоби, печінка. Утворення осаду з фосфатами може призвести до рахіту. Не призначати дітям на фоні запалення (акумуляують у вогнищі запалення).

Препарати заліза утворюють осад з компонентами їжі - рисом, соєвою мукою, чаєм, рибою. Приймають за 30-40 хв. до їди з

інтервалом біля 4 годин, таблетки не розжовувати, полоскати рот. Не комбінувати пероральне і довенне введення заліза.

Звертати увагу пацієнтів на правила прийому і кулінарної обробки їжі (через 15 хв кип'ятіння фолієва кислота руйнується).

При використанні *інгібіторів лейкопоезу* необхідний контроль за показниками крові. Антибластомні засоби застосовують переважно у дозах, що спричиняють побічні ефекти і тому вимагають ретельного контролю за станом органів кровотворення, печінки, нирок, серцево-судинної системи.

Треба запобігати одночасному призначенню *мелфалану* і *налідиксової кислоти*.

*Мієлобромол* не рекомендують комбінувати з іншими протипухлинними препаратами та променевою терапією.

*Карбоплатин* не можна призначати з препаратами, що чинять мієлодепресивну, нефро- і нейротоксичну дію.

*Оксаліплатин* не застосовують у дітей.

Клінічна ефективність *цитарабіну* лімітується його швидким дезамінуванням в організмі.

*Вінбластин* не слід змішувати в одному шприці з препаратами, рН розчину яких виходить за межі 3,5-5,0.

Розчин *вінкристину* несумісний в одному об'ємі з розчином фуросеміду через появу осаду.

Токсичну дію *метотрексату* можна усунути чи зменшити введенням лейковорину (антидот метотрексату).

Розчин *німустину*, *етопозиду*, *мітоксантрону* не можна змішувати в одному шприці з розчинами інших препаратів.

*Фосфестрол* не можна змішувати з розчинами, що містять солі кальцію чи магнію.

*Епірубіцин* несумісний із розчином гепарину, іншими протипухлинними засобами.

Постійними фармакологічними характеристиками алкілувальних речовин є їх холінолітична та адренолітична дія, а також виражена протизапальна і антигістамінна дія.

### **Лікарські препарати, які чинять токсичну дію на стан кровотворної системи**

Серед різноманітних проявів побічної дії (ПД) лікарських засобів (ЛЗ) особливої уваги заслуговують порушення процесів кровотворення з розвитком анемій, лейкопеній, які самі по собі спричиняють суттєві розлади функцій організму і одночасно ускладнюють перебіг різного характеру соматичних захворювань.

До числа фармакологічних груп препаратів, для яких, серед типових побічних реакцій (ПР), властива гематотоксична дія з пригніченням процесів кровотворення, належать **ненаркотичні анальгетичні засоби** – анальгетики–антипіретики, похідні піразолону – метамізол натрію (анальгін), фенілбутазон (бутадіон), дозволений тільки для місцевого застосування в зв'язку з токсичністю; похідні параамінофенолу – парацетамол (ацетамінофенол, папазол, лекадол).

**Метамізол натрію** серед порушень гемопоезу може провокувати агранулоцитоз, апластичну анемію, тромбоцитопенію, профілактика яких потребує систематичного дослідження крові. Механізм ПД метамізолу натрію пояснюється його здатністю викликати гемоліз еритроцитів за рахунок утворення імунних комплексів, які адсорбуються на мембранах еритроцитів, що приводить до їх пошкодження і гемолізу.

При застосуванні *парацетамолу* з боку крові можливі анемія, тромбоцитопенія, утворення метгемоглобіну, агранулоцитоз. Механізм гематотоксичної дії парацетамолу пов'язаний із порушенням біотрансформації, коли в системі цитохрому P<sub>450</sub> утворюється токсичний метаболіт, який частково зв'язується з глутатіоном, а

частково сприяє переходу гемоглобіну в метгемоглобін (в нормі його повинно бути не більше 1%). В еритроцитах появляються тільця Гейнца-Ерліха (гемоглобін, зв'язаний з глутатіоном), що спричиняє руйнування еритроцитів. У тяжких випадках це приводить до стійкого пригнічення кровотворення в кістковому мозку. Метгемоглобінемія при застосуванні парацетамолу може бути пов'язана також із недостатністю метгемоглобінредуктази.

Гематотоксичну дію: агранулоцитоз, анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію можуть також спричиняти наступні **НПЗП**: ацетилсаліцилова кислота, ацетилсаліцилат лізину (аспізол), диклофенак натрію, тіапрофенова кислота (Сургам), ібупрофен, мелоксикам (моваліс), піроксикам, мефенамова кислота, целекоксиб, клофезон, індометацин (метіндол), реопірин (комбінований препарат).

Комбіновані препарати, до складу яких входять анальгін (темпалгін, баралгін, пенталгін, баралгетан) чи парацетамол (паравіт, продеін та ін.) при тривалому застосуванні чи вживанні високих доз можуть спричинити зміни з боку крові, аналогічні до таких при монотерапії відповідним препаратом.

Препарати похідні *барбітурової кислоти* – фенобарбітал, циклобарбітал - серед типових побічних впливів можуть змінювати картину крові з розвитком мегабластичної анемії, макроцитозу, нейротропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії. Розвиток мегалобластичної анемії пов'язаний антагонізмом до фолієвої кислоти. При цьому блокується її перетворення в фолінієву кислоту, а також порушується всмоктування в кишечнику. Лейкопенія та тромбоцитопенія можуть мати місце при тривалому застосуванні анксиолітика мепробамату (мепротану), гідроксизину (атаракс).

Лікування *нейролептиками*, зокрема, похідними фенотіазину (хлорпромазин – аміназин, левомепромазин – тизерцин, перфеназин – етаперазин, трифлуперазин – трифтазин, стелазин; тіорідазин – соналакс, меллерил, рідазин; флуфенорил – модітен; тіопропазин -

макстептрил), а також галоперидолом (галоприл, сенорм); хлорпротиксеном спричиняє як лейкопенію, так і агранулоцитоз.

При лікуванні епілепсії, паркінсонізму, фармакотерапія яких вимагає тривалого призначення протиконвульсивних препаратів, серед типових гемотоксичних побічних впливів спостерігаються агранулоцитоз, тромбоцитопенія, лейкопенія. До таких препаратів належать протиепілептичні – фенобарбітал, фенітоїн (дифенін), етосуксимід, бекламід (хлоракон), карбамазепін (фінлепсин, карбасон), вальпроєва кислота (депакін, конвулекс), ламотриджин та протипаркінсонічні ЛЗ – леводопа (левопа), мадопар (леводопа + бонсеразид), амантадин (мідантан), селегілін (депреніл, юмекс). Вище перераховані протиепілептичні препарати можуть спонукати також розвиток мегабластичної анемії.

Препарати з впливом на аферентну та еферентну іннервацію відносно рідко спричиняють побічні реакції з боку системи крові. Проте при дії *прокаїну (новокаїн)* може розвиватися тромбоцитопенія, агранулоцитоз. При дії  *$\beta$ -адреноблокаторів* – метопрололу, бісопрололу,  $\alpha+\beta$  адреноблокатора карведилолу можлива поява тромбоцитопенії; бісопролол та пропранолол (анаприлін) можуть спричинити агранулоцитоз, соталол – еозинофілію.

При лікуванні пероральними *протидіабетичними препаратами* – глібенірид (амарил), гліпізид (мінідіаб), метформін, буформін (глібутид) - можлива лейкопенія.

Багатогранний негативний вплив на картину крові виявляє антитиреоїдний препарат *тіамазол (мерказоліл)*: лейкопенія, тромбоцитопенія, порушення еритропоезу, агранулоцитоз, апластична анемія, гранулоцитопенія, пенцитопенія, генералізована лімфаденопатія, легка нейропенія.

Тривале лікування виразкової хвороби шлунка, гіперацидного гастриту *антацидним засобом* алюмінію фосфатом (фосфолюгель) чи *інгібітором  $H_2$ -гістамінорецепторів* фамотидином (квamatел) інколи супроводжується розвитком панцитопенії, порушенням гемопоезу.

Тромбоцитопенія може мати місце при лікуванні *серцевими глікозидами*.

Фармакотерапія *антиаритмічними засобами* хінідином, прокаїнамідом (новокаїнамід), фенітоїном (дифенін), пропафеноном, соталолом (гілукор) може призводити до розвитку анемії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії.

Розвиток анемії, агранулоцитозу, нейтропенії, тромбоцитопенії в процесі лікування можуть спричиняти *антигіпертензивні ЛЗ*: метилдофа (допегіт, альдомет), квінаприлу гідрохлорид (аккупро), раміприл (трітаце), каптоприл (капотен), периндоприл (престаріум), лозартан (козаар). Метилдофа підсилює руйнування нейтрофілів, утворюючи сироваткові антитіла з препаратом (антигеном), абсорбованим на нейтрофілах, що спричиняє нейтропенію.

Зміну картини крові в процесі лікування можуть викликати ряд *діуретичних ЛЗ*. Так ацетазоламід (діакарб) може спричиняти тромбоцитопенію, нейтропенію, лейкопенію, агранулоцитоз; фуросемід – тромбоцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію; спіронолактон (верошпірон, альдактон), триамтерен, амілорид – мегалобластичну анемію; дихлотіазид – тромбоцитопенію, нейтропенію, лейкопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію.

Мегалобластична анемія виникає внаслідок порушення всмоктування або утилізації *фолієвої кислоти*. Гіперхромна анемія можлива через подібну структуру триамтерену з фолієвою кислотою, що призводить до конкурентного гальмування утворення ди- і тетрагідрофолієвої кислоти. Триамтерен блокує дегідрофолатредуктазу. Відомо, що дефіцит фолієвої кислоти в організмі, зокрема, жінки в період вагітності, створює підвищений ризик гематологічних ускладнень.

**Протиатеросклеротична** терапія вимагає тривалого призначення препаратів групи статинів, а відповідно й до побічного впливу на картину крові – виникнення еозинофілії, тромбоцитопенії, гемолітичної

анемії. Препарати групи фібратів можуть спричиняти лейкопенію й гемолітичну анемію.

Суттєвий вплив на зміну картини крові виявляють *хіміотерапевтичні препарати* різних фармакологічних груп.

Серед типових побічних впливів *антибіотиків цефалоспоринового ряду* є гематотоксичні прояви, зокрема, зворотні лейкопенія та нейтропенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія. Крім того, можуть ще спричиняти агранулоцитоз цефалексин, цефалотин, цефатетан, цефтазидим, цефодизим). Гематотоксичність цефалоспоринів найчастіше є результатом їх кумуляції або передозування.

Практично всі дозволені до застосування *антибіотики тетрациклінового ряду* – тетрациклін, окситетрациклін, метациклін (рондоміцин), міноциклін, доксициклін здатні спричиняти розвиток гемолітичної анемії, тромбоцитопенії, нейтропенії, еозинофілії.

Макролідні антибіотики – меδοкаміцин, рокситроміцин (рулід, реніцин), азитроміцин здатні викликати еозинофілію, а останній також нейтропенію. Дія макролідів пов'язана з пригніченням продукції нейтрофільних протеїназ та експресією клітинних молекул адгезії на нейтрофілах.

При лікуванні аміноглікозидами – гентаміцин (гараміцин), амікацин, тобраміцин, метилміцин, а також *глікопептидами* – ванкоміцин, тейкопланін (таргоцил) – зміни з боку крові проявляються нейтропенією, тромбоцитопенією, анемією, лейкопенією; а перші три можуть спричинити гранулоцитопенію, стрептоміцин – анемію та агранулоцитоз. Гематотоксичність можуть також викликати *хлорамфенікол (левоміцетин)* – лейкопенію, а лінкоміцин, кліндаміцин, рифампіцин, поліміксину В сульфат, фузафунгін (біопарокс) – тромбоцитопенію. Механізм дозозалежного пригнічення функцій кісткового мозку хлорамфеніколом подібний до механізму пригнічення синтезу білка в мікробній клітині. Воно має також алергічний генез. В основі останнього лежать реакції сенсibiliзованих елементів крові і

кровотворних органів з новими антигенами, що утворилися при зв'язуванні препарату з білками плазми крові.

Залізодефіцитна анемія виникає внаслідок інгібування фермента мітохондрій – феррохелатази, здатної включати залізо в структуру гема, тромбоцитопенія - утворення бівалентних антитіл проти комплексів «лік-тромбоцит» або “лік-протеїн-тромбоцит”.

При лікуванні *фторхінолонами* з боку крові можливий розвиток тромбоцитопенії, еозинофілії, лейкопенії, нейтропенії під впливом ципрофлоксацину (цифран, ципрінол, іфіци-про), офлоксацину (тари від, заназик), перфлоксацину (абактал).

Практично всі *сульфаніламідні препарати*, які всмоктуються в кишечнику, і більшість з тих що, не всмоктуються, викликають суттєві зміни з боку картини крові, зокрема: лейкопенію, медикаментозний імуноалергічний агранулоцитоз, гемолітичну анемію; котримазол, лідоприм, сульфатон, салазодин (салазопіридазин) – мегалобластичну анемію.

Медикаментозний імуноалергічний агранулоцитоз є наслідком утворення аутоантитіл на антигенні комплекси сульфаніламідів з білками організму, які стимулюють вироблення агранулоцитів. Розвиток гемолітичної анемії, гранулоцитопенію, тромбоцитопенію пов'язаний з утворенням компліментів й імуноглобулінів д і М.

**Протитуберкульозні препарати** – ПАСК (аміноцил), рифампіцин, капреоміцину сульфат, паразинамід можуть спричиняти тромбоцитопенію, агранулоцитоз, анемію.

Поряд з типовими побічними реакціями *протигельмінтні* препарати можуть спричиняти анемію, нейтропенію (мебендазол-вермокс, ангельмін), еозинофілію (мебендазол, левамізол-декаріс, хлоксил), лейкопенію (мебендазол, левамізол).

Гематотоксичність (анемія) може мати місце при лікуванні *протигрибковими препаратами* – гризеофульвіном, кетоконазолом (нізорал), флуцитозинном, амфоглюкаміном, мікогептином.



Суттєві пригнічення процесів кровотворення з розвитком нейтропенії, лейкопенії, тромбоцитопенії, гранулоцитопенії, анемії здатні викликати більшість *противірусних ЛЗ*.

**Протималарійні препарати**, як монокомпонентні, так і комбіновані, спричиняють розвиток лейкопенії, а піріметамін (хлоридин, тіндурін), прімаквін (прімахін), хлорохін (хінгамін, делагіл), хінін – тромбоцитопенії, агранулоцитозу, анемії.

Серед *антисептиків* анемію спричиняють – кислота борна, бензонафтол, тромбоцитопенію – нітроксолін.

Гематотоксична дія є типовою для всіх *антибластомних препаратів* (крім частини гормональних) з пригніченням функцій кісткового мозку, розвитком токсичного агранулоцитозу з частими анеміями.

## **8.6. Побічна дія лікарських препаратів, що використовуються в гематології**

При прийомі препаратів заліза *per os* можуть виникати біль в животі, нудота, блювання, діарея, що зумовлено властивістю йонізованих солей заліза подразнювати слизову оболонку шлунка і кишечника. Сполучаючись із сірководнем у кишках, препарати заліза можуть спричиняти закрепи. Сульфід заліза, що утворюється в ротовій порожнині і осідає на емалі зубів, забарвлює її в чорний колір.

Після парентерального введення препаратів заліза (внутрішньовенно, або внутрішньом'язово) залізо швидко потрапляє у кров, де зв'язується з сидерофіліном. При недостатній кількості останнього виникає небезпека збільшення у крові вільного заліза, яке є капілярною отрутою. При цьому зростає проникність судин, знижується тонус артеріол і венул. Ступінь проявів побічних реакцій може бути різним — від транзиторних форм до шоку, навіть до смерті внаслідок проникнення еритроцитів у тканини мозку, серця, легенів. Можливі також алергічні реакції, флеботромбози, абсцеси, гемосидероз.

При внутрішньом'язовому введенні препаратів заліза можливе утворення болючих інфільтратів у місці ін'єкції, які повільно

розсмоктуються.

При довенному введенні препаратів заліза спостерігається почервоніння обличчя, шиї, серцебиття, стискаючий біль у грудній клітці, в попереку, різко знижується артеріальний тиск.

Для профілактики побічних ефектів одночасно з парентеральним введенням заліза рекомендується вводити вітамін Е (альфа-токоферол), який попереджує активізацію вільнорадикальних реакцій, ушкодження клітинних мембран, гемоліз еритроцитів.

При гострій інтоксикації препаратами заліза необхідно призначати антидот десферал (60—80 мг/кг на добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно), а також унітіол (відновлює функцію сульфгідрильних ферментів), тетацин кальцію.

При фармакотерапії вітаміном В<sub>12</sub> можливий гіпервітаміноз (набряк легенів, застійна серцева недостатність, тромбоз периферійних судин, кропивниця, рідко анафілактичний шок). Побічними ефектами вітаміну В<sub>12</sub> є алергічні реакції, підвищена збудливість, тахікардія, біль у ділянці серця, ліпоїдна інфільтрація печінки.

Фолієва кислота дає алергійні реакції, у високих дозах спричиняє диспепсію у дітей, підвищення збудливості центральної нервової системи.

Побічні ефекти всіх протипухлинних засобів можна передбачувати. Це вплив на кістковий мозок і клітини ретикулоендотеліальної системи (панцитопенія й імунодепрсія), на слизові оболонки (нудота, втрата апетиту, діарея, стоматит, виразки в ротовій порожнині й ШКТ), нейропатії, ураження волосяних фолікулів (алопеція, через 2-6 місяців відновлюється волосяний покрив), сповільнення заживлення ран, вплив на статеві клітини (стерильність, тератогенез, мутагенез), токсичне пошкодження органів (серце, печінка, нирки). Для L-аспарагінази характерні, наприклад, нефротоксичність, гепатотоксичність, негативний вплив на підшлункову залозу, центральну нервову систему, диспепсичні явища.

Тошнота і блювання серед побічних ефектів хіміотерапії дуже виражені і ведуть до припинення лікування. Для зменшення їх інтенсивності використовують селективні антагоністи 5-НТ<sub>3</sub> (гідрокситриптамінових) рецепторів, які відіграють роль в патогенезі

блювання при лікуванні цитостатичними препаратами. Ондасетрон (зофран), тропісентроп (новобан) – після внутрішньовенного введення в дозі 8-23 мг безпосередньо перед початком хіміотерапії припиняє це ускладнення. Паталогічні зміни з боку крові при хіміотерапії попереджують препарати еритропоєтину і колонієстимулюючі фактори росту.

## 8.7. Сучасні спеціальні лікарські форми препаратів заліза

Випускаються рідкі лікарські форми для дітей – *мікстура* закисного заліза сульфату для дітей, що містять 12 мг елементарного заліза в 5 мл або полісахаридно-йонний комплекс (ніферекс), що містить 100 мг елементарного заліза в 5 мл. Перед застосуванням його розводять.

Залізо в лікарських формах з повільними вивільненням і хелатних сполуках рідше викликає виражену інтоксикацію.

Як правило, звичайні залізовмісні *таблетки* покриті яскравим покриттям і містять аскорбінову кислоту (тардіферон, де заліза 80 мг і аскорбінової кислоти 30 мг), сорбіфер дурулес (чечевицеподібні таблетки з 100 мг заліза і 60 мг вітаміну С, гемофер – червоні двояковипуклі з 325 мг заліза).

Крім того, препарати заліза випускаються в *желатинових капсулах* (актиферин у вигляді *маслянистої пасти* де є 34,5 мг заліза сульфату), феретат (тривалентного заліза фумарат) з фолієвою кислотою 0,5 мг, орофер (полімальтозний комплекс тривалентного заліза з фолієвою кислотою – 0,55 мг) і в *драже* – фероплекс (з 30 мг аскорбінової кислоти). Цікавою лікарською формою для лікування анемії є *жувальні таблетки* мультифер-фол (гідроксид полімальтозний комплекс тривалентного заліза 100 мг з фолієвою кислотою 0,35 мг).

Зручні для дозування у *краплях для прийому всередину* препарати двовалентного заліза (гемофер), полімальтозний комплекс тривалентного заліза (мультифер-гідроксид), у *сиропах* (ферум лек і орофер у полімальтозному комплексі з дозувальною ложкою, де в 5 мл

є 50 мг заліза гідроксиду, мультифер з 10 мг заліза в 1 мл, тотема (комплекс глюконатів заліза, марганцю і міді) в ампулах для прийому всередину), суспензії – феронат (заліза фумарат, де в 1 мл є 10 мг елементарного заліза).

## 8.8. Критерії ефективності та безпечності фармакотерапії гематологічних захворювань

**При залізодефіцитній анемії** підняття рівня ретикулоцитів спостерігають на 8-12-й день терапії, нормалізацію рівня сироваткового заліза на 4-5-й тиждень від початку лікування. Клінічні ознаки поліпшення стану хворих спостерігаються набагато раніше, ніж нормалізація вмісту гемоглобіну, що пов'язане із заповненням передусім запасів тканинного (целюлярного) заліза.

Перевагу віддають пероральним формам заліза, розпочинають терапію з малих доз, поступово підвищуючи дозу препаратів через декілька днів. Після досягнення нормальних цифр гемоглобіну препарати заліза приймають в підтримуючих дозах ще 2 – 3 місяці (загроза гемосидерозу!)

Терапія препаратами заліза не показана при гіпохромних анеміях з нормальною кількістю ферритину (це ознака порушеного засвоєння заліза), так само як при гемолітичних анеміях.

Реакція на прийом препаратів заліза є задовільною, коли рівень гемоглобіну підвищується на 1% в день і на 10% (15 г/л) протягом 3 тижнів.

Додаткову оцінку ефективності лікування залізодефіцитних анемії проводять за вмістом заліза в крові і величиною загальної залізоzv'язуючої здатності сироватки. При лікуванні препаратами заліза слід пам'ятати про часті алергічні реакції при перентеральному введенні і небезпеку передозування у дітей.

При **гіперхромій мегалобластичній анемії** на п'ятий-сьомий день лікування вітаміном В<sub>12</sub> відзначається ретикулоцитарний криз — кількість ретикулоцитів у периферійній крові збільшується до 10-20%. Процес нормалізації кровотворення завершується через 48-72 год після введення вітаміну В<sub>12</sub>. Поповнення периферійної крові еритроцитами починається з п'ятого-шостого дня, гемоглобін зростає повільно, тому

показник колірності нижчий за 1,0.

Контроль ефективності лікування  $V_{12}$ -фолієводефіцитної анемії складається з оцінки симптомів захворювання, які швидко зникають (через кілька днів). Але основним показником ефективності є відновлення потрібного рівня гемоглобіну в крові.

Терапія вітаміном  $V_{12}$  і фолієвою кислотою не потребує оцінки безпечності, хоча у процесі лікування вітаміном  $V_{12}$  слід регулярно контролювати картину крові та її зсідання, пам'ятати про алергічні реакції при їх парентеральному введенні і небезпеки передозувань (особливо у дітей).

## **8.9. Принципи фармацевтичної опіки хворих з патологією кровотворної системи**

Препарати заліза вживати під контролем лікаря, загального аналізу крові, поєднуючи з дієтхарчуванням - м'ясо великої рогатої худоби, печінка. Вони утворюють осад з компонентами їжі - рисом, чаєм, рибою. Всмоктування заліза покращують аскорбінова кислота, фруктоза, глюкоза, метіонін. Перед їдою приймають (за 1 год. ) або після їди (через 2 год.) – заліза фумарат, заліза сульфат, заліза хлорид - або за 30-40 хв. до їди з інтервалом біля 4 год., таблетки не розжовуючи.

Препарати заліза не призначають дітям на фоні запалення (акумулюють у вогнищі запалення) не комбінують з тетрацикліном, антацидами, препаратами  $Ca^{2+}$ .

Препарати заліза викликають закрепи, забарвлюють кал і зуби в чорний колір.

Профілактику дефіциту фолієвої кислоти необхідно проводити у вагітних ( до 800 мкг на добу на протязі 3-6 місяців), хворих на гемолітичні анемії (100 мг/добу), пацієнтів, що отримують препарати-антагоністи фолієвої кислоти (метотрексат), протисудомні та протитуберкульозні засоби.

Слід звертати увагу пацієнтів на правила прийому і кулінарної обробки їжі (через 15 хв кип'ятіння фолієва кислота руйнується). Необхідний також контроль за показниками крові.

## Тести для самоконтролю

1. Хворий скаржиться на слабкість, відсутність апетиту, болі і печію в язичку, оніміння дистальних відділів кінцівок, проноси. Об'єктивно: шкіра бліда з лимонно-жовтим відтінком, обличчя одутле з темною пігментацією у вигляді «метелика», на язичку яскраво-червоні ділянки. В аналізі крові:  $E_r - 3,2 \times 10^{12}/л$ ,  $KП - 1,2$ ;  $L - 3,8 \times 10^9/л$ ,  $Tr - 180,0 \times 10^9/л$ ;  $e - 0\%$ ;  $n/я - 1\%$ ;  $c/я - 58\%$ ;  $л - 38\%$ ;  $м - 3\%$ ; макроцитоз. ШОЕ – 28 мм/год. Якому діагнозу відповідає дана клінічна картина?

- A. Залізодефіцитна анемія
- B.  $V_{12}$ -дефіцитна анемія
- C. Апластична анемія
- D. Гострий лейкоз
- E. Хронічна наднирникова недостатність

2. Чоловік 68 років скаржиться на швидку втомлюваність, пітливість, збільшення шийних,

підщелепних та пахвових лімфовузлів. В аналізі крові:  $L - 35,0 \times 10^9/л$ ,  $л - 70\%$ , міні Боткіна – Гумпрехта; рівень гемоглобіну та кількість тромбоцитів у межах норми. У мієлограмі лімфоцитів 40%. Який діагноз найбільш імовірний у хворого?

- A. Гострий лейкоз
- B. Хронічний мієлолейкоз
- C. Лімфогрануломатоз
- D. Хронічний лімфолейкоз
- E. Туберкульозний лімфаденіт

3. Чоловік 32 роки відмічає загальну слабкість, лихоманку. Хворіє понад 2 тижні, хворобу пов'язує з ангіною.

Об'єктивно: температура –  $38,9^\circ C$ , ЧД – 24/хв., пульс – 110/хв., АТ – 100/65 мм рт. ст. Шкіра бліда, геморагічна висипка на кінцівках, збільшені пахвові лімфовузли. В аналізі крові:  $Hb - 70г/л$ ;  $E_r -$

$2,20 \times 10^{12}/\text{л}$ ;  $L - 3,5 \times 10^9/\text{л}$ ; бластні клітини – 32%; метамієлоцити – 1%; е – 1%; п/я – 3%; с/я – 35%; л – 20%; м – 8%;  $Tr - 35,0 \times 10^9/\text{л}$ ; ШОЕ – 47мм/год. Яке захворювання найбільш вірогідно сприяло формуванню анемічного синдрому у даного хворого?

- A. Тромбоцитопенічна пурпура
- B. Хронічний лімфолейкоз
- C. Апластична анемія
- D. Хронічний мієлолейкоз
- E. Гострий лейкоз

4. Хвора 50 років, скаржиться на слабкість, запаморочення, тяжкість у верхній половині живота, парестезії у кінчиках пальців рук та ніг. Об'єктивно: жовтушність шкіри, язик малинового кольору, гладкий. Гепатомегалія. В аналізі крові:  $Hb - 90\text{г/л}$ ;  $Er - 2,3 \times 10^{12}$ ; ретикулоцити – 0,2%; КП – 1,2; макроцитоз; визначаються тільки Жоллі. Яке лікування буде доцільним у даному випадку?

- A. Переливання крові
- B. Препарати заліза
- C. Вітамін  $B_{12}$

D. Преднізолон

E. Десферал

5. Жінка 39 років протягом 4-х місяців відмічає слабкість, запаморочення, задишку, м'язову слабкість, бажання їсти крейду. В анамнезі: фіброміома матки, маткові кровотечі. В аналізі крові:  $Hb - 80\text{г/л}$ ,  $Er - 2,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , КП – 0,7, ШОЕ – 28мм/год., анізоцитоз, пойкилоцитоз, сироваткове залізо – 5,3 мкмоль/л. Який найбільш імовірний діагноз?

- A. Залізодефіцитна анемія
- B. Гемолітична анемія
- C.  $B_{12}$ -дефіцитна анемія
- D. Гіпопластична анемія
- E. Хронічний мієлолейкоз

6. Хворий 17 років скаржиться на загальну слабкість, біль в кістках, підвищену температуру тіла. При обстеженні виявлене системне збільшення лімфовузлів, гепато-лієнальний

*синдром. В аналізі крові: Ер –  $2,2 \times 10^{12}/л$ , Нв – 67 г/л, Л –  $5,6 \times 10^9/л$ , бласти – 7%, п/я – 1%, с/я – 7%, л – 5%, Тр –  $45,0 \times 10^9/л$ , ШОЕ – 55мм/год. Який діагноз може бути встановлений хворому?*

- A. Гостра лейкемія
- B. Хронічна мієлоїдна лейкемія
- C. Хронічна лімфоцитарна лейкемія
- D. Гіпопластична анемія
- E. Агранулоцитоз

*7. Хвора С., 50 років, скаржиться на загальну слабкість, запаморочення, нестійку ходу, відчуття печії в язичі.*

*Об'єктивно: субіктеричність склер, язик малиновий, сосочки згладжені. Атрофічний гастрит, ахілія. В аналізі крові: Нв – 67 г/л, Ер –  $2,3 \times 10^{12}/л$ , КП – 1,2, ретикулоцити – 0,5%, макроцитоз, тільця Жоллі, кільця Кебота. Яке лікування необхідно призначити хворій?*

- A. Глюкокортикостероїди
- B. Препарати заліза

C. Гемотрансфузії

D. Ацидин-пепсин

E. Ціанкобаламін

*8. У пацієнта захворювання шлунка, при обстеженні виявлена гіперхромна анемія. Який з перерахованих засобів застосовується для лікування цієї патології?*

A. Ціанокобаламін

B. Аскорбінова кислота

C. Унітіол

D. Феррум Лек

E. Оксиферіскорбон

*9. У хворого після видалення зуба тривалий час не зупиняється кровотеча. Який препарат доцільно використовувати для місцевого вживання?*

A. Фібриноген

B. Тромбін

C. Вікасол

D. Кальцію хлорид

E. Желатин медичний



10. При підготовці до операції хворому порекомендували приймати вікасол по 1 таблетці двічі на добу. Через який час проявляється дія препарату?

A. 12-18 годин

B. 30 хвилин

C. 48 годин

D. 1-2 години

E. 3-4 години

11. Порадьте лікарю-інтерну при кровотечі, обумовленій тривалим застосуванням неодикумарину, препарат антагоніст.

A. Фібриноген

B. Кислота амінокапронова

C. Вікасол

D. Кислота аскорбінова

E. Етамзилат

12. Проконсультуйте лікаря-інтерна: який препарат є специфічним антидотом при отруєнні препаратами заліза?

A. Тіосульфат натрію

B. Протаміна сульфат

C. Бемегрид

D. Дефероксамін

E. Атропін

13. У хворого на тромбофлебіт нижніх кінцівок виникли ознаки передозування гепарину. В даній ситуації показано введення:

A. Вікасолу

B. Феніліну

C. Протаміну сульфату

D. Пентоксифіліну

E. Дипірідамолу

14. Поясніть лікарю швидкої допомоги, чому знижується антикоагулянтний ефект синкумару при одночасному його застосуванні з фенобарбіталом?

A. Виникає алергія до синкумару

B. Фенобарбітал інгібує

- мікросомальні ферменти печінки
- C. Відбувається взаємна інактивація
- D. Проявляється антагонізм цих препаратів
- E. Фенобарбітал активує мікросомальні ферменти печінки

15. *Виберіть препарат для парентерального введення при залізодефіцитній анемії:*

- A. Сорбіфер
- B. Фолієва кислота
- C. Ферум лек
- D. Фероплекс
- E. Ранферон

16. *Для залізодефіцитної анемії характерно:*

- A. Атрофічний гастрит
- B. Койлоніхії
- C. Невпевненість ходи
- D. «Лакований язик»
- E. Наявність в крові мегалобластів

17. *Оптимальна добова доза елементарного двохвалентного заліза складає:*

- A. 50-100 мг

- B. 100-120 мг
- C. 200-300 мг
- D. 300-400 мг
- E. 400 мг і більше

18. *Назвіть побічну дію, не характерну для препаратів заліза, призначених для ентерального введення:*

- A. Нудота
- B. Забарвлення емалі зубів
- C. Закрепи
- D. Проноси
- E. Біль в животі

19. *Ураження нервової системи – «фолікулярний мієлоз» є характерною ознакою для:*

- A. Залізодефіцитної анемії
- B. B<sub>12</sub>-дефіцитної анемії
- C. Апластичної анемії
- D. Гострого лейкозу
- E. Хронічної наднирникової недостатності

20. Для внутрішньовенного введення препаратів заліза не характерно:

- A. Почервоніння обличчя
- B. Серцебиття
- C. Біль в животі
- D. Стискаючий біль в грудній клітці
- E. Біль в попереку

21. Засвоєнню препаратів заліза при ентеральному застосуванні не сприяє:

- A. Піровиноградна кислота
- B. Соляна кислота
- C. Солі міді
- D. Молоко
- E. Аскорбінова кислота

22. В комплексне лікування анемії переважно не включають:

- A. Ергокальциферол
- B. Аскорбінову кислоту
- C. Фолієву кислоту
- D. Рибофлавін
- E. Ціанокобаламін

23. До препаратів, що стимулюють лейкопоез, відноситься:

- A. Метотрексат
- B. Циклофосфан
- C. Метилурацил
- D. Мієлосан
- E. Вінбластин

24. Крайшому ефекту терапії залізодефіцитної анемії сприяє поєднання препаратів заліза з:

- A. Рисом
- B. Соєвою мукою
- C. Чаєм
- D. Рибою
- E. М'ясом великої рогатої худоби

25. До безрецептурних препаратів в гематології відноситься:

- A. Сорбіфер
- B. Метилурацил
- C. Ціанокобаламін
- D. Метотрексат
- E. Ферум-лек

26. *Ефект терапії залізодефіцитної анемії підвищується при поєднанні препаратів заліза з:*
- A. Препаратами кобальту
  - B. Антацидами
  - C. Серцевими глікозидами
  - D. Саліцилатами
  - E. Антибіотиками тетрациклінового ряду
27. *Вкажіть препарат, що є антагоністом фолієвої кислоти:*
- A. Магнію сульфат
  - B. Коамід
  - C. Ціанокобаламін
  - D. Метотрексат
  - E. Циклофосфамід
28. *Про ефективність терапії препаратами заліза свідчить збільшення в загальному аналізі крові:*
- A. Тромбоцитів
  - B. Лімфоцитів
  - C. Паличкоядерних лейкоцитів
  - D. Еозинофілів

- E. Ретикулоцитів
29. *До неспецифічних стимуляторів лейкопоезу відноситься:*
- A. Пентоксил
  - B. Метилурацил
  - C. Анаболічні стероїди
  - D. Натрію нуклеїнат
  - E. Лейкоген
30. *Виберіть лікарську форму препаратів заліза, найбільш ефективну для фармакотерапії залізодефіцитної анемії:*
- A. Сиропи
  - B. Таблетки
  - C. Драже
  - D. Засоби для в/в застосування
  - E. Засоби для в/м застосування

#### **Еталони відповідей**

- 1A, 2A, 3C, 4A, 5C, 6A, 7B, 8C, 9A, 10C, 11A, 12B, 13B, 14C, 15B, 16C, 17D, 18D, 19C, 20C, 21A, 22C, 23D, 24B, 25A, 26C, 27C, 28B, 29C.



### 9.1. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях в ендокринології

Одними з найпоширеніших захворювань в ендокринології є цукровий діабет (ЦД) і захворювання щитоподібної залози (ЩЗ): тиреотоксикоз і гіпотиреоз.

За захворювання ендокринної системи часто супроводжуються рядом **симптомів**, нехарактерних для захворювань внутрішніх органів: полідипсією, поліфагією, поліурією, екзофтальмом, зобом й іншими.

**Полідипсія** – це збільшення вживання рідини, спрага. Вона супроводжується поліурією і оскільки поліурія зневоднює хворого, з'являється спрага. Також полідипсією зумовлює сухість слизової оболонки ротової порожнини, пригнічення функції слинних залоз, підвищення осмолярності крові, зменшення об'єму циркулюючої крові.

**Поліфагія** – це підвищення апетиту у хворих. Даний симптом пов'язаний з ослабленою утилізацією глюкози, активацією глюконеогенезу, значною втратою глюкози організмом, де вона необхідна для енергетичних потреб при цукровому діабеті. У залежності від типу ЦД, незважаючи на поліфагію, можлива втрата маси тіла (при ЦД I типу) або ожиріння (при ЦД II типу). Поліфагія можлива при психічних захворюваннях.

**Поліурія** – це збільшення добового діурезу. Добовий діурез здорової людини становить приблизно 1,4 л (0,9 – 2 л). При ЦД добова секреція сечі залежить від компенсації захворювання і може зростати до 3 – 5 л і більше; кількість сечі залежить від вираженості глюкозурії. Поліурія супроводжує захворювання нирок, що супроводжуються нирковою недостатністю, патологічні стани, локалізовані у задній долі гіпофізу чи гіпоталамусі (нецукровий діабет).

**Екзофтальм** (витрішкуватість) є характерною ознакою дифузного токсичного зобу, коли очні яблука виступають з орбіт, очні щілини широко розкриті. При цьому можливий блиск очей і порушення

моторики м'язів очного яблука. Екзофтальм, як правило, буває двобічним.

**Зобом** називають збільшену щитоподібну залозу. У здорових людей шия не змінена і контури щитоподібної залози не контуруються під шкірою. Коли залоза рівномірно збільшена, еластична, - це дифузне збільшення щитоподібної залози. Можлива поява на фоні збільшеної або не збільшеної залози одного чи багатьох різної величини вузлів, - це вузловий зоб. Розрізняють п'ять ступенів збільшення щитоподібної залози.

Основними *синдромами*, що зустрічаються при цукровому діабеті і захворюваннях щитоподібної залози, є синдром гіперглікемії чи гіпоглікемії, синдром гіпертиреозу чи гіпотиреозу та синдром йододефіциту.

Для *синдрому гіперглікемії* характерні вище перелічені симптоми полідипсії, поліфагії, поліурії, гіперглікемія (підвищення рівня глюкози в крові) й глюкозурія – наявність глюкози в сечі. Повна реабсорбція глюкози можлива до рівня глікемії 8,8 ммоль/л, що має назву ниркового порогу. При ЦД концентрація глюкози в сечі може сягнути 8–10%. Величина глюкозурії найчастіше співпадає з величиною гіперглікемії.

Крім того, для синдрому гіперглікемії характерна втрата маси тіла як наслідок катаболічних процесів при декомпенсації ЦД, зневоднення, ліполізу, глюконеогенезу. Можливе, навпаки, ожиріння – надмірна маса тіла, що характерно для ЦД II типу, при цьому характерне відкладення жиру у верхній половині тулуба.

При декомпенсації ЦД, а також при гіперглікемічній комі можливі гіперкетонемія – накопичення кетонових тіл в крові - й кетонурія – наявність кетонових тіл в сечі. У здорових людей реабсорбція кетонових тіл відбувається повністю, а гіперкетонемія веде до кетонурії (аналогічно до виникнення глюкозурії).

**Гіпоглікемічний синдром** - клінічний симптомокомплекс, що розвивається внаслідок дисбалансу в системі підтримки плазмового

рівня глюкози з розвитком гіпоглікемії. Гіпоглікемією прийнято вважати зниження плазмової концентрації глюкози нижче 2,2-2,8 ммоль/л. Найчастіше гіпоглікемії розвиваються в процесі лікування цукрового діабету.

Причинами гіпоглікемії, окрім ускладнення ЦД, є голодова гіпоглікемія, ендогенний гіперінсулізм, ектопічна секреція інсуліну й інсуліноподібних чинників; токсична і артіфіціальна гіпоглікемія (сульфаніламід, алкоголь, хінін, саліцилати, сульфаніламід та ін.), тяжка органна недостатність (печінкова, серцева, ниркова недостатність, сепсис); гормональна недостатність (надниркова недостатність, недостатність гіпофізу) та ін.

Для синдрому гіпоглікемії характерні наступні симптоми: раптово виникаюча слабкість, біль голови, який зникає після їжі, багаті вуглеводами; запаморочення; раптові і скороминучі порушення зору; зниження фізичної або інтелектуальної працездатності; порушення сну (кошмарні сновидіння, поверхневий, тривожний сон); важке пробудження, відчуття «розбитості» вранці; сонливість протягом дня; невмотивовані раптові зміни настрою і поведінки (поганий настрій, депресія, плаксивість, примхливість, агресивність, негативізм, відмова від їжі, рідко — ейфорія).

**Синдром гіпертиреозу** супроводжує дифузний токсичний зоб, аутоімунний тиреоїдит, токсичну аденому щитоподібної залози і викликаний її гіперфункцією й гіперплазією (збільшенням). Характерними ознаками цього синдрому є нервозність, порушення сну, серцебиття, втрата маси тіла за умов збереження апетиту, підвищена пітливість та вище описані – зоб і екзофтальм.

**Синдром гіпотиреозу** виникає при зниженій або повністю відсутній функції щитоподібної залози. Він є повною протилежністю вище описаного синдрому гіпертиреозу – характерні слабкість і сонливість, зниження пам'яті й мерзлякуватість, набряки, випадіння волосся, сухість шкіри, закрепи, збільшення маси тіла, ранній розвиток атеросклерозу, артеріальна гіпотензія, брадикардія.



**Синдром йододефіциту** проявляється хворобами щитоподібної залози з ознаками її гіпофункції. Йод є життєво необхідним мікроелементом, основна маса якого концентрується в щитоподібній залозі й крові. З крові йод проникає в різні органи і тканини, а також частково депонується в жировій тканині і виводиться переважно через нирки. Основна роль йоду - участь в утворенні гормонів щитоподібної залози. Синдром йододефіциту характеризується у дорослих безпліддям, зниженням розумової і фізичної працездатності, сонливістю, наполегливими закрепами, схильністю до простуд, порушеннями серцевої діяльності, випаданням і стоншуванням волосся, ламкістю нігтів, ожирінням, зниженням кількості грудного молока і швидким припиненням лактації у годуючих жінок. Особливо небезпечний йододефіцит у вагітних жінок, коли є ризик народити дитину з тяжкою патологією – кретинізмом (важкою розумовою відсталістю, глухонімотою і спастичними диплегіями, порушеннями мови і затримкою фізичного розвитку). Дитина народжується зі збільшеною щитоподібною залозою.

Йодний дефіцит у ранньому дитячому віці спричиняє відставання в розвитку пізнавальної сфери, веде до загального зниження функцій мозку, відповідальних за інтелект, до легких форм розумової відсталості й зниження пам'яті і в старшому віці, до відставання у фізичному розвитку, зниження імунітету.

## **9.2. Захворювання ендокринної системи, що потребують обов'язкового втручання лікаря. Характеристика ускладнень. Підходи до медикаментозного лікування**

### **9.2.1.Цукровий діабет**

Це ендокринно-обмінне захворювання, в основі якого лежить абсолютний або відносний дефіцит інсуліну, що зумовлює порушення всіх видів обміну речовин.

**Етіопатогенез.** Основне значення в етіології цукрового діабету відіграють генетичний чинник, ожиріння, нерве перенапруження,

вірусні інфекції і похилий вік. Крім того, мають значення ушкодження підшлункової залози (травми, запалення), переїдання.

Розрізняють первинну і вторинну недостатність  $\beta$ -клітин островків Лангерганса (острівкового апарату залози). Первинна недостатність зумовлена прямим впливом на спадково неповноцінні островки. Вторинна інсулінова недостатність розвивається внаслідок гіперпродукції антагоністів інсуліну, які його інактивують (соматотропні, глюкокортикоїди, глюкагон, інсуліназа), або антитіл до інсуліну. Відбувається розлад усіх видів обміну речовин і в першу чергу – вуглеводного. Дефіцит інсуліну веде до зниження проникливості клітинної мембрани для глюкози у м'язовій і жировій тканинах, порушення синтезу глікогену, посиленого виходу глюкози з печінки в кров тощо. Це сприяє гіперглікемії. Унаслідок вуглеводного голоду в тканинах зменшується синтез специфічних білків, знижується ліпогенез, в організмі накопичуються кетонові тіла. Оскільки зменшується процес окисного фосфорилування глюкози, то активується анаеробний шлях розщеплення її з утворенням в тканинах підвищеної кількості молочної кислоти, що також збільшує ацидоз. Підвищення рівня глюкози в крові вище від ниркового порога (8,88 ммоль/л) супроводжується її виділенням з сечею – глюкозурією.

Існує дві найвідоміші ідіопатичні форми діабету - це типи 1 і 2. Перший тип цукрового діабету характеризується втратою бета-клітин, які виробляють інсулін, так званих островців Лангерганса, що призводить до дефіциту інсуліну. Головна причина втрати бета-клітин — автоімунне ураження Т-лімфоцитами. При діабеті цього типу чутливість до інсуліну звичайно нормальна, особливо в ранніх стадіях. Діабет першого типу може уражати як дорослих, так і дітей, але його традиційно називають «юнацьким діабетом», бо на нього найчастіше хворіють діти.

Цукровий діабет типу 2 – це хронічне ендокринно-обмінне захворювання, зумовлене відносною недостатністю інсуліну внаслідок поєданого впливу різних ендогенних (генетичних) та екзогенних чинників, що призводять до порушення всіх видів обміну речовин, насамперед вуглеводного, ураження судин, нервів, різних органів і тканин. Ожиріння і похилий вік належать до основних чинників ризику, які зумовлюють схильність до розвитку діабету.

**Клінічні прояви.** Характерними для хворих на цукровий діабет є скарги на полідипсію, сухість у роті, поліурію, підвищений апетит, втрату маси тіла (для 1 типу), збільшення маси тіла (для 2 типу),

зниження працездатності, загальну слабкість, свербіння шкіри. При лабораторному обстеженні виявляють гіперглікемію й глюкозурію.

Шкіра суха, на ній видно сліди розчухів, фурункули, карбункули, можливі грибкові захворювання шкіри та її придатків. Швидко розвивається патологія ясен (парадонтоз), серцево-судинної системи (ранній і швидко прогресуючий атеросклероз з усіма його клінічними формами) і судинні ускладнення (діабетична ангіопатія), в першу чергу дрібних судин сітківки (ретинопатія) з порушенням зору, нирок (діабетичний нефросклероз) з наступним розвитком хронічної ниркової недостатності й ураження нервів. Клінічна картина ускладнень діабету описана нижче.

Для хворих на ЦД 2 типу характерний повільний розвиток, особливо у людей похилого віку, коли клініка стерта. Діабет роками тягнеться непомітно і виявляється випадково, на тлі вже наявного діабетичного ураження судин або нервів. Скарги, зумовлені декомпенсацією діабету, проявляються не так демонстративно, можуть бути епізодичними. Спрага, поліурія посилюються надвечір, після їди і лише на тлі вираженої декомпенсації стають виразними. Проте ЦД 2 типу може проявлятися досить гостро, особливо при маніфестації його на тлі інфекції, інтоксикації, травми тощо.

Нерідко розвиткові явних стадій діабету, особливо 2 типу, передують тривалий період прихованих гіпоглікемічних станів різної вираженості, зумовлених гіперсекрецією інсуліну. Клінічно вони проявляються відчуттям голоду, слабкістю, пітливістю, тремтінням, головним болем, виникають після тривалих перерв у їжі або на тлі фізичного навантаження, нівелюються прийманням їжі, особливо вуглеводистої. Клінічні прояви діабету 2 типу нерідко вже з перших років характеризуються поліморфною симптоматикою, що відображає наявність різних за ступенем вираження, прогресування і локалізації ангіонейропатій.

*Декомпенсація ЦД характеризується клінікою, спільною для обох типів ЦД, проте при діабеті 1 типу тяжкої форми вона розвивається швидше, має тяжчий перебіг, важче піддається лікуванню. Об'єктивним сталим показником стану компенсації ЦД є глікозильований (глікований) гемоглобін (або глікогемоглобін). Гемоглобін та інші білки з'єднуються з глюкозою в процесі повільної неферментативної реакції, яка залежить від концентрації глюкози. Чим більше глюкози міститься в крові, тим більше глікозильованого гемоглобіну накопичується в еритроцитах. Тест визначення*

глікозильованого гемоглобіну відображає середній рівень вмісту глюкози в крові за період життя еритроцитів за останні 2-3 місяці, протягом яких відбувається взаємодія гемоглобіну і глюкози. У нормі вміст HbA1c у крові становить 5-7% від загального рівня гемоглобіну. Компенсація ЦД передбачає також нормалізацію показників жирового, білкового та мінерального обміну. Важливе значення має нормалізація маси тіла. В ідеалі хворий на ЦД у стані компенсації повинен мати нормальну масу тіла.

## Характеристика ускладнень цукрового діабету

**1. Гіпоглікемічна кома** – це реакція організму на швидке зниження засвоєння глюкози тканиною мозку. Це стан, який розвивається раптово, і всі лікувальні заходи повинні здійснюватися негайно, оскільки їхній успіх зумовлюється своєчасністю. Гіпоглікемічна кома розвивається у хворих на ЦД при введенні надмірної дози інсуліну на фоні недостатнього споживання вуглеводів з їжею. Гіпоглікемічні стани частіше виникають у хворих з важкими формами діабету I типу. Коматозний стан у частини хворих виникає раптово, без провісників, із втратою свідомості. У більшості хворих комі передують продромальний період, який характеризується неврологічними проявами (слабкість, тремор пальців рук, парестезії, оніміння язика, підборіддя, запаморочення, зміни поведінки, рухове збудження, судоми, пітливість). Якщо хворий в цей час прийме їжу, стан його покращиться, в іншому випадку – настане кома. При комі відмічаються підвищений тонус м'язів, виражена пітливість, піна в кутиках рота, звичайне дихання, нормальні пульс і АТ. Рівень глюкози в крові понижений або нормальний.

**2. Гіперглікемічна кома** є найтяжчим ускладненням цукрового діабету. Вона може розвинутиися при несвоєчасному розпізнаванні початкових симптомів захворювання. У цьому випадку через кілька тижнів або місяців, а при супровідних інфекціях навіть через кілька днів розвивається важкий ацидоз і кома. У дитячому віці діабетична кома буває частіше і настає швидше. Збільшення діурезу, швидке зниження маси тіла і зневоднення, запах ацетону у повітрі, що видихається, погане самопочуття, блювання, спрага, в'ялість і сонливість - симптоми катастрофи обміну речовини. При діабетичній

(гіперглікемічній) комі свідомість згасає не зразу: спочатку розвивається в'ялість, що поступово посилюється, наростає сонливість і хворий непритомніє. Кома є загрозливим для життя станом, якому можна запобігти своєчасно початим лікуванням.

**3. Діабетична полінейропатія** – це ускладнення ЦД, що характеризується порушенням структурно-функціонального і метаболічного стану в периферичних нервах. Характеризується різноманітними вегетативними дисфункціями: порушенням терморегуляції чи потовиділення, дисфункцією сечового міхура, імпотенцією, шлунково-кишковими порушеннями, атиповими гіпоглікеміями та вираженими больовими відчуттями за ходом периферичних нервів, особливо гомілок і стоп.

**4. Діабетична нефропатія (діабетичний нефросклероз)** – це ураження судин нирок при ЦД, що веде до протеїнурії, підвищеного АТ, розвитку хронічної ниркової недостатності.

**5. Діабетична ангіопатія** – це генералізоване ураження артеріол і капілярів (мікроангіопатія – специфічна для ЦД) та судин середнього і великого калібру (макроангіопатія – ранній і генералізований атеросклероз). Діабетична ангіопатія уражає дрібні судини (артеріоли) цілого організму, але максимальних змін зазнають клубочки нирок (нефропатія), сітківки (*ретинопатія*), що закінчується різким зниженням зору, аж до його втрати, і стоп (діабетична стопа).

**6. Синдром діабетичної стопи** – це комплекс анатомо-функціональних змін, зумовлених діабетичними мікро- та макроангіопатіями, нейропатією, що призводить до виразково-некротичного ураження тканин нижніх кінцівок, спричинює інвалідизацію пацієнтів. Найефективнішим засобом профілактики цього синдрому є навчання хворого правильному догляду за ногами, що дозволяє значно знизити ризик ускладнення.

## 9.2.2. Дифузний токсичний зоб

Це – аутоімунне захворювання, що характеризується підвищеною функцією щитоподібної залози, з патологічним впливом надлишку її гормонів на інші органи і системи та залози внутрішньої секреції, і веде до порушення всіх ланок обміну речовин.

**Етіопатогенез.** Частіше хворіють жінки (майже 10 раз частіше чоловіків). Провокуючими факторами аутоімунного процесу, що активує функцію щитоподібної залози, є психічні травми, інфекції, інтоксикації, та інші фактори, які сприяють під-вищенню тонуусу симпатико-адреналової системи. Це веде до утворення тиреоїд-стимулюючого імуноглобуліну, який виявляється в сироватці крові хворих на дифузний токсичний зоб. На фоні змін імунного статусу, (вродженого або набутого) та продукції тиреоїд-стимулюючого імуноглобуліну виникає аутоімунне неспецифічне запалення тиреоїдної тканини з надлишком продукції гормонів щитоподібної залози.

**Клінічна картина** характеризується перш за все тріадою симптомів: зобом (різними ступенями збільшення ЩЗ); витрішкуватістю (очними симптомами) й тахікардією (кардіальним симптомом). Існує п'ять ступенів збільшення ЩЗ. Ступінь збільшення ЩЗ не відповідає прямо-пропорційно ступеню збільшення її функцій, продукції  $T_3$ ,  $T_4$ .

Для клінічної картини важливими є наступні синдроми: екзофтальм; широкі очні щілини і блискучі очі, що створюють враження переляку, здивування, гніву, рідке кліпання; відставання верхньої і нижньої повіки при рухах очного яблука і утворення білої полоски склер між верхньою повікою і радужною оболонкою; тремор повік; гіперпігментація шкіри повік. Другим ведучим синдромом є психоемоціональна лабільність: нервовість, подразливість, плаксивість, поганий поверхневий сон, швидка розмова, дрижання витянутих рук. Третім є кардіальний синдром - тахікардія в межах 100-150 уд. за хвилину, підвищення систолічного тиску і зниження діастолічного артеріального тиску.

Основний обмін підвищується на 50%-100%, залежно від ступеня тиреотоксикозу.

### 9.2.3. Гіпотиреоз

**Гіпотиреоз** – це захворювання, що спричиняється зниженою продукцією тиреоїдних гормонів щитоподібної залози і недостатнім вмістом їх у крові. Гіпотиреоз може бути вродженим і набутиим. Вроджений гіпотиреоз – захворювання, яке вражає 1 із 4 тис.

новонароджених. Його частота приблизно 0,25%, при умовах хронічної йодної недостатності. Вона значно збільшується в залежності від ступеня йодного дефіциту (в регіонах з вираженою йодною недостатністю – в 10-15 разів).

**Етіологія.** Вроджений гіпотиреоз найчастіше виникає внаслідок внутрішньоутробної вади розвитку щитоподібної залози. Набутий гіпотиреоз може розвинути після хірургічного видалення значної частини щитоподібної залози або при гострому запальному процесі в ній. Недостатність тиреоїдних гормонів в I і II триместрах вагітності негативно впливає на процеси ембріогенезу в розвитку у нервової системи плода.

Основною причиною йододефіцитних захворювань є не усунена екологічна недостатність йоду в їжі і воді, яка зумовлює гіпотиреоз і пов'язані з ним порушення інтелектуального і фізичного здоров'я.

**Патогенез** Зниження функціональної активності щитоподібної залози позначається на обміні білків, жирів, вуглеводів. Знижуються основний обмін і тонус симпатичної частини вегетативної нервової системи. Це обумовлює розвиток грубих змін в головному мозку у дорослих (зниження пам'яті, сонливість, апатію), тяжкі психічні дефекти у дітей. Дефіцит йоду у плода веде до абортів, мертвонародження; вроджених вад розвитку; кретинізму; психомоторних порушень. Дефіцит йоду у новонароджених сприяє підвищеній смертності; розвитку неонатального зобу; явному або субклінічному гіпотиреозу. Дефіцит йоду у дітей і підлітків є причиною ендемічного зобу; ювенільного гіпотиреозу; порушення розумового і фізичного розвитку; порушення формування репродуктивної функції.

**Клініка** У хворих спостерігається загальна слабкість, апатія, мерзлякуватість, випадіння волосся, закрепи. Захворювання починається поволі, хворий не завжди може розказати про його початок. Виражена сповільнена мова, знижений слух, низький і хриплий голос. Шкіра щільна, складки на ній не виражені. Риси обличчя грубі, повіки набряклі. Брадикардія, гіпотонія, знижений апетит і збільшення маси тіла. Розрізняють легку, середню і тяжку форму гіпотиреозу.

При вродженому (кретинізм) і рано набутому гіпотиреозі (дитячому) характерним з зовнішній вигляд хворого: потворне набрякле обличчя з товстими губами; збільшений язик, який ледь вміщується в роті; вузькі очні щілини; широке перенісся; не пропорційно велика голова; коротка товста шия. Шкіра суха, загрубіла, холодна на дотик. Підшкірна основа

пастозна або набрякла. Волосся сухе, ламке, жорстке. Звертає увагу відставання психомоторного розвитку: дитина млява, сонлива, на оточення не реагує. Такі діти починають пізно говорити, сидіти, стояти, ходити. Хворі на гіпотиреоз дуже відстають у рості, більшість із них страждає на закрепи. Рівень розумового розвитку знижений – від легкого ступеня до повної ідіотії. Якщо гіпотиреоз розвинувся у дітей, які старші за 2-3 р., то серйозних порушень у їхньому розумовому розвитку не відмічають. Ці діти відрізняються своєю байдужістю до оточення, сповільненим мисленням.

Дуже важливим для діагностики є визначення рівня білково-з'язаного йоду. У нормі цей показник становить 35-76 мкг/л. При гіпотиреозі він знижений пропорційно ступеню тяжкості захворювання. Підтверджують діагноз знижені рівні гормонів  $T_3$  і  $T_4$ , збільшений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові.

#### **9.2.4. Стани та умови, при яких припустиме застосування безрецептурних препаратів в межах відповідального самолікування при консультативній допомозі провізора**

Оскільки всі ендокринні захворювання потребують детального лабораторного і лікарського нагляду, безрецептурними ЛЗ в межах відповідального самолікування при консультативній допомозі провізора хворі лікуватися не можуть.

При консультативній допомозі провізора може здійснюватися *профілактика йододефіцитних станів*, що відображено у відповідному розділі книги. Безрецептурними є наступні препарати: антиструмін в таблетках по 0,1г; йодид (йодомарин) в таблетках по 100, 200, 300 мкг.

Дефіцит йоду є важливою медико-соціальною проблемою в багатьох країнах світу. За даними ВООЗ, патологічні стани, викликані дефіцитом йоду, займають третє місце у списку 38 найбільш поширених неінфекційних захворювань людини. Як вважають фахівці ВООЗ, третина населення Землі входить до так званої групи ризику та є потенційним об'єктом для розвитку йододефіцитних захворювань.

Нестача йоду сприяє зобогенезу та зменшенню секреторної здатності щитоподібної залози (табл. 52). Географічними районами, збідненими



на йод, є гірські пасма, передгір'я, заплави великих річок, лісисті регіони з підзолистим ґрунтом. В Україні до ендемічних за зобом місцевостей належить Прикарпаття, Карпати, Закарпаття. Однак сьогодні проблема дефіциту йоду значно поширилась і на степову зону, Донбас, Крим та м. Київ. Внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС у людей на забруднених територіях збільшилися розміри щитоподібної залози, розвинулись різні ступені ендемічного зобу, особливо вузлові форми, гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит. Сьогодні доведено виникнення раку щитоподібної залози у дітей внаслідок дії факторів Чорнобильської аварії. Провідним чинником виникнення зобу в цих регіонах є дефіцит йоду у воді та продуктах, що споживає населення. Фактор забруднення радіонуклідами лише сприяє розвитку патології щитоподібної залози.

Слід зазначити, що посилюють виникнення й розвиток зобної ендемії дефіцит цинку, марганцю, селену, й інші мікроелементи, надлишок кальцію. Інфекційні захворювання, глисні інвазії, погані санітарно-гігієнічні умови проживання населення знижують компенсаторні можливості організму щодо підтримання достатнього синтезу тиреоїдних гормонів за умов легкого йододefіциту. Також до факторів, які сприяють розвитку відносної йодної недостатності належать: природні струмогени харчових продуктів – речовини, що блокують транспорт йодидів до тироциту (нітрити, перйодати, перхлорати, тіоціанати); препарати, які спричинюють порушення органіфікації йоду (похідні тіосечовини, параамінобензойна кислота, сульфаніламід, ацетилсаліцилова кислота, резорцин); генетичні дефекти біосинтезу тиреоїдних гормонів.

#### ТАБЛИЦЯ 52

### Захворювання та стани, зумовлені нестачею йоду (Боднар П.М., 2002)

Вікові періоди	Захворювання та стани
Плід	Природженні вади розвитку. Значна

	перинатальна смертність. Неврологічний кретинізм, глухонімота; затримка психічного розвитку; спастична диплегія; мікседематозний кретинізм; затримка фізичного розвитку, відставання у психічному розвитку
Немовля	Знижена життєздатність. Природжений зоб. Природжений гіпотиреоз.
Діти та підлітки	Зоб. Гіпотиреоз. Сповільнення інтелектуального, фізичного розвитку, пізній пубертат.
Дорослі	Зоб. Гіпотиреоз. Зменшення фізичної сили. Інтелектуальна млявість
Жінки репродуктивного віку	Зоб. Анемія. Зменшення репродуктивної здатності: неплідність, невиношування вагітності, передчасні пологи

**Клінічні прояви йододефіциту** та їхня вираженість залежать від того, в якому періоді життя виникає нестача йоду (вагітність, антенатальний, постнатальний періоди, пубертат). Найчастіше проявом нестачі йоду є поступове дифузне збільшення розмірів ЩЗ, хоча можливі вузлові й дифузно-вузлові форми зобу. За легкого ступеня дефіциту йоду зростання ЩЗ може тривати 10 – 15 років і більше. Клінічний стан людей тривало еутиреоїдний з поступовим розвитком гіпотиреозу, що зумовлює характерну для нього симптоматику.

Ендемічний кретинізм – прояв тяжкого ступеня нестачі йоду, який зумовлений порушеннями у формуванні й діяльності нервової системи плоду через нестачу йоду й гіпотиреоз у матері. Після формування ЩЗ плоду (12 тижень) за нестачі йоду порушується закладка синапсів, а формування головного мозку завершується впродовж 3 років, тому нестача йоду та тиреоїдних гормонів в цей період веде до незворотних

порушень в мозку, які неможливо усунути призначенням тиреоїдних гормонів у подальшому. Розрізняють неврологічний та мікседематозний варіанти ендемічного кретинізму, які обумовлені тяжким пре- і постнатальним гіпотиреозом дитини. Неврологічному варіанту притаманний нормальний зріст, наявність зобу, глухонімоти, косоокість, спастичні паралічі, атаксія, розумова неповноцінність. Мікседематозному варіанту властивий низький ріст, значне відставання в розумовому, фізичному й статевому розвитку, тяжкий гіпотиреоз, часто спостерігається атрофія ЩЗ, проте немає глухоти.

**«Загрозливими» симптомами йододефіциту, що вимагають обов'язкового звернення до лікаря, є** знижена працездатність, сонливість, швидка втомлюваність, погіршення настрою, погана переносимість холоду, щільна, нееластична, суха шкіра, ломкість і випадіння волосся, невмотивоване збільшення маси тіла, порушення менструального циклу, зниження потенції у чоловіків, можливе збільшення щитоподібної залози. Забруднення при ковтанні, захриплість голосу.

**Профілактика йододефіциту** залишається однією з найважливіших медичних проблем в Україні. Усунення нестачі йоду досягають шляхом проведення масової, групової та індивідуальної профілактики. Основним джерелом надходження йоду до організму людини є вода, тваринні продукти (м'ясо, молоко), продукти морів.

Для масової профілактики нестачі йоду рекомендовано вживати збагачені йодом продукти. Найпоширенішим заходом масової йодної профілактики є вживання йодованої солі. Міністерство охорони здоров'я України в травні 2001 року прийняло рішення з 1 січня 2002 року йодувати всю харчову сіль, яка виробляється в Україні. Це була відповідь на резолюцію ВООЗ (1990) про подолання йодної недостатності в світі до кінця другого тисячоліття. До кухонної солі додають калію йодид (KI, містить 76,5 % йоду) чи калію йодат (KIO<sub>3</sub>, 59,5 % йоду). Калію йодат стійкіший у зберіганні. У нашій країні використовують калію йодид (25 мг/кг солі) та калію йодат. Сіль повинна бути розфасованою у водонепроникні пакети. Під впливом

води, сонячного проміння йодид розкладається. Необхідно дотримуватися термінів придатності йодованої солі. З часом вміст йоду в солі зменшується. Під час варіння йод переходить до продуктів. Рекомендується солити страви наприкінці варіння. Випаровування йодиду збільшується в разі бурхливого кипіння. Втрати йоду під час варіння страв досягають 43 %. Поширена думка, що йодована сіль погіршує смакові якості чи зовнішній вид страв, не має під собою ніякого підґрунтя. Масова йодна профілактика також може здійснюватися шляхом йодування олії, хліба, додавання йодидів до корму домашніх тварин. Для масової йодної профілактики використовують йодовану олію — ліпоїдол. Вжитий усередину ліпоїдол забезпечує профілактику нестачі йоду впродовж 6—12 міс, а введений внутрішньом'язово — упродовж 1—3 років. У регіонах, де важко забезпечити постійне постачання йодованої солі, цей метод є основним засобом йодної профілактики, особливо для вагітних, годувальниць, дітей.

Потребу різних вікових категорій у йоді відображено нижче:

*ТАБЛИЦЯ 53*

<b>Вік (роки)</b>	<b>Кількість йоду на добу (мкг/добу)</b>
до 1 року	до 120 мкг
1-3	120
4-6	120-130
7-9	140-150
10-12	150-200
13-35	200
36-65	180
понад 65 років	130-150

Групова профілактика — це вживання дозованих препаратів йоду окремими категоріями населення, що мають значний ризик дефіциту йоду: дітьми, підлітками, вагітними, годувальницями. Групову профілактику здійснюють препаратом «Антиструмін», до якого входить 1000 мкг калію йодиду. Жителі ендемічних регіонів повинні постійно отримувати йод незалежно від розміру щитоподібної залози.

Індивідуальну йодну профілактику проводять у випадках зростаючої потреби в йоді. Вона рекомендована жінкам за рік до планованої вагітності, реконвалесцентам після тяжких соматичних чи інфекційних захворювань, після курсів антибіотикотерапії (еритроміцин, циклоспорини, пеніциліни, стрептоміцин) чи лікування сульфаніламідними препаратами, а також у випадках захворювань органів травлення, коли можливе сповільнення всмоктування. Індивідуальну йодну профілактику здійснюють препаратами калію йодиду (йодид, йодинол, йодомарин та інші) у таблетках по 100, 200, 300 мкг чи комплексними полівітамінними препаратами з йодидом, які належать до безрецептурних засобів.

При застосуванні лікарських препаратів у вищеназваних групах ризику рекомендовано такі дози:

- діти раннього та дошкільного віку – 50-100 мкг йоду на добу, наприклад, від 1/2 до 1 таблетки йодомарину 100;
- діти молодшого шкільного віку (6-12 років) – 100 мкг йоду на добу, наприклад, 1 таблетка йодомарину 100 або 1/2 таблетки йодомарину 200;
- діти віком за 12 років і підлітки, вагітні та жінки, які вигодовують груддю, – 200 мкг йоду на добу, наприклад, 1 таблетка йодомарину 200 або 2 таблетки йодомарину 100.

## **9.2.5. Підходи до медикаментозного лікування захворювань ендокринної системи**

**Фармакотерапія цукрового діабету.** Застосування лікарських препаратів при цукровому діабеті спрямоване на посилення секреції інсуліну при цукровому діабеті типу 2, заміщення його дефіциту при діабеті типу 1 та нормалізацію метаболічних порушень. Для цього використовують цукрознижувальні засоби та препарати для лікування інших метаболічних порушень, уражень судин, нервової системи, гострих і хронічних ускладнень цукрового діабету.

Для призначення *інсуліну* лікар здійснює таку послідовність дій:

- 1) визначає показання до інсулінотерапії;
- 2) вибирає необхідний препарат інсуліну;
- 3) визначає режим інсулінотерапії та час ін'єкцій;
- 4) вираховує дозу;
- 5) проводить пробу на чутливість;
- 6) призначає глікемічний та глюкозуричний профіль;
- 7) коригує дозу під контролем глікемії;
- 8) оцінює ефективність лікування.

**Розрахунок добової потреби в інсуліні.** Рівень інсуліну в підшлунковій залозі здорової людини відповідає ступеню грануляції  $\beta$ -клітин. Інсулін зберігається у вигляді гранул, утворенню яких сприяє цинк шляхом зниження його розчинності. У підшлунковій залозі здорової людини міститься близько 4 ОД/г інсуліну, що становить у цілому 200 ОД. За добу в здорової людини виділяється близько 40—50 ОД інсуліну, більша частина якого інактивується в печінці. Підраховано, що близько 50 % інсуліну, який транспортується до портальної системи печінки, залишається в ній під час його першого пасажу. Тому концентрація інсуліну в печінці значно вища, ніж у периферичних тканинах. Це необхідно для активації ферментів печінки та синтезу глікогену.

Терапевтичну активність препаратів інсуліну тестують біологічним шляхом на кролях та виражають у МО (міжнародних одиницях) або ОД (одиницях дії). 1 ОД — це така кількість інсуліну, яка в разі введення кролю масою 2кг, голодному протягом 12—16 год, знижує рівень глікемії до 45 мг %, визначеної за методом Хагедорна—Єнсена.

Розраховують добову дозу інсуліну для кожного пацієнта індивідуально. Разові та добові дози інсуліну призначають з урахуванням рівнів глікемії та екскреції глюкози із сечею. Обережно визначають дозу інсуліну хворим з ураженням нирок, тому що низькі показники глюкозурії не завжди точно відображають справжній рівень глікемії. Відомо, що нирки є місцем інактивації інсуліну і в разі порушення їх функції знижується потреба в інсуліні.

Добову потребу в інсуліні розраховують на 1 кг «ідеальної» маси тіла пацієнта. Доза інсуліну може коливатися в межах 0,3—0,8 ОД/кг на добу. Хворим з уперше виявленим цукровим діабетом типу 1 інсулін призначають у дозі 0,5 ОД/кг на добу. У період хронічної ремісії цукрового діабету, так званого «медового місяця», — 0,3—0,4 ОД/кг. При декомпенсації цукрового діабету, у пацієнтів із тривалим цукровим діабетом типу 1, який відрізняється мінімальною наявністю або повною відсутністю власної секреції інсуліну, потреба в ньому становить 0,7—0,8 ОД/кг. Далі секреція ендогенного інсуліну продовжує знижуватись і потреба в ньому зростає до 1,2 ОД/кг на добу. При стійкій компенсації цукрового діабету потреба в інсуліні знижується до 0,4—0,5 ОД/кг. Добова доза в 1 ОД/кг та більше свідчить про передозування інсуліну або наявність інсулінорезистентності. Виключенням є III триместр вагітності та пубертатний період, коли для компенсації вуглеводного обміну необхідна підвищена кількість інсуліну.

Середня добова потреба в інсуліні при цукровому діабеті типу 1 становить 0,6—0,7 ОД/кг. Залежно від різних функціональних станів організму доза коливається від 0,3 ОД/кг (під час ремісії цукрового діабету) до 1 ОД/кг (при вираженій декомпенсації цукрового діабету) та 1,5—2 ОД/кг (при діабетичній прекомі та комі).

Більшість хворих на цукровий діабет потребує введення 40—50 ОД інсуліну. При цьому 2/3 необхідної дози вводять у першу половину доби, а 1/3—ввечері. На початку лікування хворим без кетоацидозу вводять по 8—12 ОД інсуліну короткої дії перед сніданком та обідом та 6—8 ОД перед вечерею. Витримують співвідношення доз — 2:2:1 або 2:3:1.

Дозу інсуліну коригують кожні 2—3 доби залежно від показників глікемічного профілю, тобто кількаразового визначення рівня глюкози крові протягом доби. Препарати інсуліну короткої дії вводять підшкірно, внутрішньом'язово та внутрішньовенно. Препарати пролонгованої дії — тільки підшкірно та внутрішньом'язово. У деяких випадках можливе внутрішньочеревне та внутрішньошкірне введення. При внутрішньовенному введенні початок дії інсуліну найшвидший, а тривалість дії найкоротша. Швидкість усмоктування інсуліну уповільнюється при внутрішньочеревному, внутрішньом'язовому, підшкірному та внутрішньошкірному шляхах уведення.

Окрім скляних і пластикових шприців, препарати інсуліну вводять за допомогою багатьох технічних засобів:

- 1) шприц-ручки для багаторазового використання;
- 2) апарати штучної підшлункової залози (екстра- та інтракорпоральні);
- 3) портативні носимі дозатори ліків;
- 4) спеціальні системи (насоси-інфузатори) для дозованого введення інсуліну в систему кровообігу;
- 5) одноразові спеціальні шприци для введення інсуліну, які заповнюються гормоном у заводських умовах (ново-лети).

**Корекція дози інсуліну за допомогою системи хлібних одиниць.** За фізіологічних умов базальна секреція інсуліну відбувається безперервно та становить близько 1 ОД інсуліну за 1 год. Під час їди необхідна додаткова (болюсна) секреція інсуліну, близько 1—2 ОД



інсуліну на кожну спожиту хлібну одиницю. Відомо, що 1 ОД інсуліну короткої дії знижує рівень глікемії приблизно на 2 ммоль/л (1,7 ммоль/л) — правило «тридцятки» (на 30 мг %). Тому, окрім базальної дози, під час вживання продуктів об'ємом 1 хлібна одиниця хворому необхідно додатково ввести собі приблизно 2 ОД інсуліну короткої дії. Ураховуючи різну потребу в інсуліні протягом доби, розрахунок дози інсуліну на 1 хлібну одиницю необхідно проводити таким чином: уранці— 1,5—2 ОД на 1 хлібну одиницю, в обід— 1 ОД на 1 хлібну одиницю, увечері — 1—1,5 ОД на 1 хлібну одиницю.

**Розрахунок потреби дітей в інсуліні.** У зв'язку з підвищеною чутливістю дітям інсулін вводять із розрахунку від 1 /6 до 1 /2 ОД/кг на добу, залежно від рівня вихідної глікемії та глюкозурії. Дитині до 1 року (за відсутності кетозу) початкова доза інсуліну становить 1/8—1/10 ОД/кг, дітям віком 1—3 роки —1/6 ОД/кг на добу. Звичайно в першу добу вводять 1 /8 ОД/кг, другу — 1/10 ОД/кг. Орієнтовний розрахунок добової дози: 1,25—1,5 ОД/кг. Перша ін'єкція повинна становити 1/3—1/2 добової дози, друга і третя — по 1/4 від добової дози; на ніч не слід вводити більше ніж 2—4 ОД інсуліну. У стані прекоми інсулін короткої дії призначають із розрахунку 2 ОД/кг.

**Режими інсулінотерапії.** Основне завдання різних режимів інсулінотерапії — постійно підтримувати рівновагу між уведеним екзогенним інсуліном і потребою в ньому, характером харчування та фізичною активністю. Виділяють два основні режими інсулінотерапії: традиційний та інтенсифікований.

При **традиційній інсулінотерапії** відсутня гнучка залежність дози інсуліну від рівня глікемії, який змінюється залежно від вживання їжі та фізичного навантаження. Дієта пацієнта та фізичне навантаження пристосовуються до призначеної схеми інсулінотерапії, яка набуває жорсткого характеру. За такою схемою використовують пролонговані препарати інсуліну, що допомагає зменшити кількість ін'єкцій. У таких випадках 2/3 добової дози інсуліну призначають уранці перед сніданком, а 1/3 — увечері перед вечерею у вигляді стандартних комбінованих препаратів (сумішей). При цьому існує недостатній

рівень інсулінемії під час і після вживання їжі, а між прийманнями їжі цей рівень стає надто високим. Така схема створює значну гіперглікемію в ранкові години. Основними принципами традиційної інсулінотерапії є:

- 1) найчастіше призначають інсулін пролонгованої дії;
- 2) інсулін короткої дії використовують у невеликих дозах;
- 3) приймання їжі «підганяють» під піки дії інсуліну;
- 4) кількість приймань їжі не менша ніж 5—6 разів на добу;
- 5) добову дозу вводять переважно в 1—2 ін'єкціях;
- 6) використовують її при відносно невеликій потребі в інсуліні.

**Інтенсифікована інсулінотерапія** є адекватним, найбільш фізіологічним методом, при якому відтворюється імітація фізіологічної секреції інсуліну — моделюються природні коливання рівня інсулінемії протягом доби. В основу даного методу покладено «базис – болюсний» принцип, коли на ніч уводять базисну дозу пролонгованого інсуліну – 40%, а болюсні дози вводять у вигляді ін'єкцій інсуліну короткої дії перед вживаннями їжі, залежно від кількості вживаних вуглеводів. Такий режим забезпечує стійку компенсацію порушень вуглеводного обміну протягом тривалого часу, сприяє запобіганню діабетичним мікроангіопатіям та стабілізації їх перебігу. Основні принципи інтенсифікованої інсулінотерапії:

- 1) призначають у разі потреби у великій дозі інсуліну;
- 2) найчастіше вводять інсулін короткої дії;
- 3) кількість ін'єкцій інсуліну за добу становить не менше як 3—4;
- 4) інсулін пролонгованої дії використовують у невеликих дозах у вигляді базальної ін'єкції;
- 5) в основу методу покладено природний ритм виділення інсуліну;
- 6) ін'єкції інсуліну «підганяють» під вживання їжі, а не навпаки.

Переваги інтенсифікованої інсулінотерапії було доведено в дослідженні Американської діабетичної асоціації, у ході якого частота діабетичної ретинопатії знизилася на 76 %, ризик прогресування її — на 34 %, ризик мікроальбумінурії — на 35—56 %, ризик нейропатії — на 60 %. Застосування інтенсифікованої інсулінотерапії слід обмежувати в дітей віком до 14 років і повністю виключити в дітей віком до 7 років через підвищений ризик гіпоглікемій та їх негативний вплив на розумовий та фізичний розвиток дітей.

У зв'язку з наявністю на фармацевтичному ринку препаратів інсуліну різних фірм доцільно використовувати препарати короткої та пролонгованої дії тільки однієї з них. Це пояснюється тим, що фірми в якості консервантів та інших обов'язкових компонентів використовують різні добавки, котрі можуть взаємодіяти між собою і цим чинити несприятливий вплив на організм.

При цукровому діабеті 2 типу використовують, крім дієтотерапії, препарати *сульфонілсечовини й бігуаніди*.

Первинним хворим із вираженою декомпенсацією цукрового діабету призначають субмаксимальну дозу препарату сульфонілсечовини (3—4 таблетки). У міру досягнення компенсації захворювання дозу поступово знижують до підтримувальної. За іншою методикою спочатку призначають мінімальні дози (0,5—2 таблетки) з поступовим збільшенням її до адекватної під контролем рівня глікемії. Лікування розпочинають препаратами з помірною цукрознижувальною дією, поступово переходячи до ефективніших (II—III генерацій) (див. розділ 9.4).

Дія бігуанідів при цукровому діабеті типу 2 спрямована на компенсацію обміну речовин, зниження гіперінсулінемії, вирівнювання дисліпопротеїдемії, зниження маси тіла, артеріального тиску. Особливо вони ефективні у хворих на цукровий діабет типу 2 з надлишковою масою тіла. Їх призначають у вигляді монотерапії або в комбінації з препаратами сульфонілсечовини та інсуліном. Лікування розпочинають з 1 таблетки під час сніданку (препарат вживають під час їди) або по 1

таблетці двічі на добу, під час сніданку та вечері. Поступово дозу препарату збільшують до максимальної терапевтичної. Бігуаніди не посилюють шкідливої для організму гіперінсулінемії, не формують ризику гіпоглікемії.

**Фітотерапія цукрового діабету.** Відомо близько 150 лікарських рослин із цукрознижувальною дією. Фітотерапія при цукровому діабеті відіграє допоміжну дію. Як самостійний метод лікування фітопрепарати можуть бути використані за легкого перебігу захворювання.

Цукрознижувальну дію в лікарських рослинах мають глікозиди, алкалоїди, сапоніни, глюкани та пептидоглюкани. Так, із чорниць виділено міртілін та неоміртілін, із кореня женьшеню — гінзенін, із козлятника лікарського — галегін, із лушпиння квасолі—аргінін і кизилову кислоту. Біологічно активні речовини рослинного походження, що мають цукрознижувальну дію, називають глікокінінами. Вони мають небілкову природу, не руйнуються в травному тракті; їх можна вживати всередину.

Застосування лікарських рослин за умов сучасної фітотерапії ефективно та безпечно. Нині можна виділити три основні методи використання фітопрепаратів для лікування цукрового діабету:

1. Використання настоїв, відварів з окремих лікарських рослин, які застосовують як самостійно, так і в комплексі з іншими цукрознижувальними засобами. Найвідомішими серед них є козлятник лікарський (трава, насіння), квасоля звичайна (лушпиння), чорниця (листки), шовковиця біла (листки та кора), заманиха (настій коренів), гречка посівна (січка, листки, квітки) та ін.

2. Лікування «авторськими» прописами (зборами) носить неофіційний характер. Вони являють собою суміші, складені за різноманітними принципами та положеннями.

3. Призначення патентованих лікарських зборів (лікарських засобів), які тісно поєднують досвід народної та обґрунтування наукової медицини. В основу їх рецепції покладено віковий досвід і традиції народних

цілителей, вони пройшли клінічну апробацію та мають офіційний дозвіл на застосування.

Під час лікування часто можна спостерігати синергізм і навіть потенціювання дії біологічно активних речовин, які входять до складу цих зборів. Клінічна ефективність їх сягає 90 %. Вони добре переносяться хворими. До того ж вони практично не спричинюють негативних реакцій. До них належить вітчизняний збір «Арфазетин», до складу якого входять чорниця звичайна, квасоля звичайна, аралія маньчжурська або заманиха висока, хвощ польовий, шипшина, звіробій звичайний, ромашка аптечна.

**Фармакотерапія дифузного токсичного зобу** спрямована на зменшення активності щитоподібної залози шляхом пригнічення синтезу тиреоїдних гормонів. Призначають тиреостатичні препарати, похідні імідазолу – мерказоліл, тіамазол, метизол. Найефективнішим препаратом є мерказоліл. Починають у залежності від тяжкості процесу з 20-30 мг на добу при легкій і середньої тяжкості формі й 40-50 мг – при тяжкій. Через 1-1,5 тижня після досягнення еутиреоїдного стану дозу переводять на підтримуючу. Найбільшою підтримуючою дозою є 0,01 г на день, найменшою – 0,005 г 1 раз на 3 дні.

При тахікардії, артеріальній гіпертензії приєднують лікування кардіоселективними бета-адреноблокаторами – метопрололом, бісопрололом, дають седативні засоби.

У тяжких випадках використовують хірургічне лікування.

**Фармакотерапія гіпотиреозу.** Основним методом лікування гіпотиреозу є замісна терапія тиреоїдином, трийодтіроніном, тироксином, тиреотомом, тиреоккомбом, яка повинна розпочинатися якомога раніше. Лікування осіб старшого віку починають з невеликої дози у зв'язку з підвищеною чутливістю серцево-судинної системи до тиреоїдних гормонів. Тиреоїдин призначають по 0,025 г 2 рази на день, кожні 5 днів дозу поступово збільшуючи. Добова доза не повинна перевищувати 0,3 г. Трийодтіронін призначають з 10 мкг і поступово доводять до 50-100 мкг. Крім того. Призначають вітаміни групи В, при анемії – препарати заліза, хлористоводневу кислоту.

Для дітей грудного віку доза тиреоїдину становить 0,003-0,005г 2-3 рази на день. Дозу збільшують аналогічно на 5-10 мг кожні -5-7 днів. З появою частих сечовиділень, пітливості, тахікардії, тобто проявів передозування препарату, дозу знижують на 10-15 мг. Крім тиреоїдину, призначають ретинол; глютамінову кислоту; аміналон; церебролізин.

### **9.3. Клінічна фармакологія препаратів інсуліну**

Інсулін є гормональним препаратом білкового походження. Його отримують із тваринної сировини або методом генної інженерії. Інсулін регулює обмін речовин, особливо вуглеводний, підтримує рівень глікемії між 3 та 8 ммоль/л. Це єдиний гормон, який знижує рівень глюкози в крові. Кінцевим результатом дії інсуліну є забезпечення енергетичних і пластичних процесів, переважно в печінці, м'язовій та жировій тканині. Інсулін має цукрознижувальну, анаболічну та антикатаболічну дію.

Близько 10—25 % хворих на цукровий діабет перебувають на інсулінотерапії. Від якості препаратів інсуліну залежать терміни виникнення, тяжкість ускладнень, якість життя пацієнтів. Нині у світі використовують людські, свинячі, яловичі та змішані (свинячо-яловичі) препарати інсуліну. У розвинених країнах світу до 80 % хворих на цукровий діабет, які потребують інсулінотерапії, забезпечені препаратами людського інсуліну. Тваринні інсуліни відрізняються від людського амінокислотними залишками. Розбіжності в будові визначають розбіжності хімічних, фізичних, імуногенних та інших властивостей. Людський інсулін став доступним для клінічного застосування з 1980 р., коли було здійснено його промисловий синтез. Сучасні препарати людського інсуліну повністю ідентичні інсуліну, який синтезується підшлунковою залозою здорової людини.

Нині у світі нараховують декілька сотень комерційних препаратів інсуліну, які різняться за клініко-фармакологічними характеристиками: тривалістю дії, лікарськими формами, видовою специфічністю, величи-

ною рН, ступенем очищення тощо. В Україні зареєстровано близько 70 комерційних препаратів інсуліну. Більше як 85 % виробництва препаратів інсуліну припадає на рахунок трьох провідних фармацевтичних компаній: Елай Ліллі (США), Ново Нордіск (Данія), Хьохст (Німеччина, концерн Авентіс). У червні 1999 р. почалося власне вітчизняне виробництво препаратів інсуліну на ЗАТ «ІНДАР». В Україні виготовляється 12 сучасних високоякісних препаратів інсуліну всього спектру дії та різних часових термінів.

Протягом останнього часу досягнуто значного прогресу в очищенні промислового інсуліну, що дало можливість виробникам одержати монопікові препарати інсуліну (98 % чистоти) і монокомпонентні, звільнені від домішок на 99%. Клініко-фармакологічну характеристику препаратів інсуліну наведено в табл. 54.

ТАБЛИЦЯ 54

### Характеристика основних препаратів інсуліну

Препарати інсуліну	Фірма-виробник	Характеристика		
		Час початку	Максимум, год	Тривалість, год
1. Препарати інсулінів короткої дії				
Актрапід (МС.НМ)	Ново Нордіск	30хв	1–3	6–8
		10-15 хв	1–3	6–8
Берлінсулін Н нормаль	Берлін — Хемі	30 хв	1–2	5–8
Інсуман Рапід	Авентіс	30 хв	1–2	5–8
Монодар	Індар	30 хв	1–2	5–8
Хумодар Р	Індар	30 хв	1–2	5–7
Хумулін регуляр	Ліллі Фармак	30 хв	1–3	5–7

Фармасулін Н				
<b>2. Препарати інсулінів середньої тривалості дії (у тому числі</b>				
Інсуман базал	Авентіс	1 год	3—4	11—20
Інсуман комб 25/75	Авентіс	30 хв	1,5—2	12—18
	Берлін —	30—45 хв	2—10	18—20
Берлінсулін Н базаль	Хемі	1 год	3—6	10—12
	Берлін —	30—45 хв	2—9	16—18
Берлінсулін Н нормаль	Хемі	30—45 хв	1,5—8	14—16
	Берлін —	30—45	1—8	14—15
Берлінсулін Н 10/90	Хемі	30—45	1—8	14—15
	Берлін —	30—45	1—8	14—15
Берлінсулін Н 20/80	Хемі	30 хв	2—8	24
	Берлін —	1 год	3—4	11—20
Берлінсулін Н 30/70	Хемі	30—40 хв	1,5—3	12—18
	Берлін —	30—40 хв	1—3	12—16
Берлінсулін Н 40/60	Хемі	30—40 хв	1—3	12—16
	Ново	20 хв	1—3	6—10
Мікстард	Нордіск	2,5 год	7—15	24
Монодар Б	Індар	1 — 1,5	5—7	12—16
Монодар К15	Індар	год	3 — 4	11—20
Монодар К30	Індар	1 год	1,5—3	12—18
Монодар К50	Індар	30—45 хв	1,5—3	12—18
Монотард НМ	Ново	30—45 хв	1—3	6—10
МК Су інсулін-	Нордіск			



лонг	Індар	30 хв	4—12	24
Хумодар Б	Індар	1,5 год	4—16	24
Хумодар К15	Індар	2,5 год	2—8	18—20
Хумодар К25	Індар	І год	1—8,5	4—15
Хумодар К50	Індар	30 хв		
Протафан (МС, НМ)	Ново Нордіск			
Хумулін Л	Ліллі			
Хумулін НПХ	Ліллі			
Фармасулін Н 30/70	Фармак			

### 3. Препарати інсулінів тривалої дії

МК Суінсулін-ультралонг	Індар	8 — 9 год	12—18	30—36
Ультратард НМ	Ново Нордіск	4 год	8—24	28
Хумулін ультраленте	Ліллі	3 год	3—18	24—28
Фармасулін Н NP	Фармак	1 гол	2—8	18—20
Фармасулін Н L	Фармак	2,5 год	4—16	24

За останні роки з'явився новий клас препаратів інсуліну з швидшим початком дії, ніж в інсулінів короткої дії, і дуже тривалої дії. Це препарат ультракороткої дії з початком дії від 2 до 10 хв (Хумалог) та аналоги з надподовженою дією, безпікові (Лантус), без застосування пролонгаторів (протаміну чи кристалів цинку).

**Показання.** Інсулінотерапія показана хворим з абсолютним дефіцитом інсуліну — цукровим діабетом типу 1 незалежно від віку; цукровим діабетом типу 2, якщо не можна досягти компенсації захворювання шляхом використання дієти, дозованого фізичного навантаження та пероральних цукрознижувальних засобів. До показань належить також цукровий діабет обох типів, який ускладнився інфекцією, гострими запальними процесами, захворюваннями шкіри, застійною серцевою недостатністю, хірургічним втручанням, вторинною резистентністю до препаратів сульфонілсечовини, цукровий діабет на тлі вагітності та лактації.

Інсулінотерапію призначають також при первинній і вторинній резистентності до препаратів сульфонілсечовини, цукровому діабеті типу 2 з нефропатією в термінальних стадіях, іншими ураженнями нирок із порушеною азотовидільною функцією, прогресуючою ретинопатією, у разі значного порушення функції печінки, при синдромі діабетичної стопи.

Препарати інсуліну короткої дії використовують при діабетичному кетозі, кетоацидозі, прекомі та комі, для лікування гіперкаліємії, транзиторної гіперглікемії новонароджених; для проведення провокаційного інсулінотолерантного тесту, щоб уточнити секрецію соматотропіну та спричинити інсуліновий шок у хворих на шизофренію.

**Протипоказання.** Єдиним протипоказанням до введення інсуліну є виражена алергія на інсулін. Його недоцільно вводити при гіперінсулінізмі та інших станах, що зумовлюють гіпоглікемії.

**Ускладнення інсулінотерапії.** Негативні реакції інсулінотерапії зумовлені білковою структурою гормону, неадекватною дозою інсуліну, недотриманням рекомендацій лікаря, іншими факторами. Тому, призначаючи інсулін, необхідно провести відповідне навчання. До основних побічних реакцій інсулінотерапії належать: гіпоглікемічні стани, інсулінорезистентність, інсулінові ліподистрофії, алергія до

інсуліну, хронічне передозування інсуліну, інсулінові набряки, порушення рефракції, гіперестезія шкіри.

**Гіпоглікемічні стани** є найчастішим ускладненням інсулінотерапії і виникають унаслідок неадекватного дозування інсуліну, порушення режиму харчування та фізичних навантажень. Вони розвиваються швидко, проявляються загальною слабкістю, відчуттям голоду, пітливістю, судомою, непритомністю. Першою допомогою при гіпоглікемії є вживання солодкого чаю, введення глюкози.

**Інсулінорезистентність** — це пригнічення або ослаблення біологічних ефектів інсуліну в органах, тканинах, системах організму. Під цим терміном розуміють терапевтичну резистентність до екзогенно введеного інсуліну. Цей стан визначають, якщо добова доза інсуліну перевищує 60 ОД, або 1,5 ОД/кг. Найчастішою причиною хронічної форми інсулінорезистентності є надлишкова маса тіла, ліпоатрофічний діабет. У генезі інсулінорезистентності хворих без ожиріння основну роль відводять антитілам до інсуліну, зміні рецепторів до нього. При гострій формі інсулінорезистентності добова потреба в інсуліні швидко зростає і так само швидко відновлюється чутливість до інсуліну. Інсулінорезистентність виникає при інфекційних захворюваннях, травмах, оперативних втручаннях, тяжкому кетоацидозі. Лікування інсулінорезистентності розпочинають із ретельного дотримання дієтичних рекомендацій та зниження маси тіла. Наступним етапом є внутрішньовенне введення великих доз (до 40—50 ОД) інсуліну короткої дії, комбіноване призначення інсуліну та пероральних цукрознижувальних засобів.

**Інсулінові ліподистрофії** - це деструктивні процеси в підшкірній жировій тканині в місцях введення інсуліну – атрофія (атрофічна форма) або гіпертрофія (гіпертрофічна форма). Вони частіше виникають у жінок і дітей не в місцях введення гормону. В їх основі лежать порушення іннервації. Основним методом профілактики ліподистрофії є зміна місць введення інсуліну. Лікування проводять шляхом обколювання ділянки ліподистрофії інсулін-новокаїновими

сумішами (6 ОД людського монокомпонентного інсуліну та 3 мл 0,5 % розчину новокаїну).

**Алергію до інсуліну** спостерігають у вигляді місцевих реакцій та загальних проявів, які виникають відразу після введення інсуліну або через деякий час. При тяжких проявах алергії необхідно відмінити інсулін, а при легких призначають антигістамінні препарати. Характер чутливості до інсуліну можна виявити за допомогою внутрішньошкірної проби. Для виконання проби в середню третину згинальної поверхні передпліччя вводять внутрішньошкірно 0,4 ОД інсуліну в 0,1 мл розчину (4 ОД інсуліну розчиняють у 0,9 мл ізотонічного розчину натрію хлориду). Реакцію вважають позитивною в разі виникнення на місці введення через 20—30 хв набряку, гіперемії, свербіжу. Реакція може виникати через 1—2 год.

**Синдром хронічного передозування інсуліну, синдром постгіпоглікемічної гіперглікемії** характеризується різким підвищенням глікемії після гіпоглікемічної реакції, зумовленої введенням інсуліну. Гіпоглікемія, яка частіше розвивається вночі, спричинює компенсаторну секрецію катехоламінів, глюкагону, кортизолу, які посилюють ліполіз, сприяють кетогенезу і підвищують рівень глюкози в крові. Клінічна картина цього ускладнення поліморфна і характеризується також широким коливанням рівня глюкози та кетонових тіл у сечі, збільшенням маси тіла, досягненням компенсації в разі поступового зниження дози інсуліну. За підозри на цей синдром вечірню дозу інсуліну зменшують на 10—20 % за умови ретельного спостереження за хворим. Більш ефективним є переведення хворого на інтенсифіковану інсулінотерапію з поступовим зменшенням дози в подальшому.

**Інсулінові набряки** спостерігають у хворих із недостатньою компенсацією цукрового діабету після початку інсулінотерапії. Набряки спонтанно зникають через декілька тижнів без лікування. Затримка натрію та рідини виникає внаслідок зменшення глюкозурії та поліурії. Головною причиною набряків є прямий вплив інсуліну на нирки та збільшення реабсорбції натрію.

**Інсулінова пресбіопія.** Зниження рівня глікемії, яке виникає після початку інсулінотерапії, а також великі коливання глікемії при лабільній формі цукрового діабету можуть спричиняти часткові порушення рефракції, зумовлені змінами фізичних властивостей кришталика, що призводить до порушення акомодатції.

**Інсулінова шкірна гіперестезія** виникає внаслідок пошкодження іннерваційного апарату шкіри ін'єкційною голкою. У хворих спостерігають болючість під час натискання на ділянки шкіри, в які вводили інсулін.

#### **9.4. Клінічна фармакологія пероральних гіпоглікемізуючих ЛП**

Історія сучасної терапії цукрового діабету пероральними цукрознижувальними засобами нараховує близько 50 років. В Україні зареєстровано та застосовується 5 груп гіпоглікемізуювальних препаратів, що були введені в практику протягом останніх десятиліть. Вони різняться між собою за впливом на інкреторний апарат підшлункової залози і фармакотерапевтичними ефектами. Вимоги до пероральних цукрознижувальних препаратів сформовані А. С. Єфімовим. Це достатня цукрознижувальна дія, добра переносність хворими, економна витрата резервів інсуліну, мінімальний ризик розвитку вторинної сульфаніламідорезистентності, запобігання розвитку діабетичних ускладнень.

Основні групи пероральних цукрознижувальних засобів:

1. Похідні сульфонілсечовини.
2. Бігуаніди.
3. Препарати, що потенціюють дію інсуліну (тіазолідиндіони).
4. Постпрандіальні стимулятори секреції інсуліну короткої дії (метглітиніди).

5. Засоби, що знижують абсорбцію глюкози в кишках (інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази).

**Похідні сульфонілсечовини.** Ця група цукрознижувальних засобів залишається основною в лікуванні цукрового діабету типу 2. До неї входить близько 20 препаратів із різними клініко-фармакологічними характеристиками. Експерти ВООЗ рекомендують 7 препаратів цієї групи і розподіляють їх на три генерації (табл. 55).

**Механізм дії.** Похідні сульфонілсечовини прискорюють і збільшують секрецію інсуліну, підвищують доступність його в тканинах і, можливо, посилюють його дію. Вони гальмують перехід стану порушеної толерантності до глюкози в маніфестний цукровий діабет типу 2. Виділяють два основні ефекти препаратів сульфонілсечовини: панкреатичний та екстрапанкреатичний. Панкреатичний ефект полягає у зв'язуванні рецепторами сульфонілсечовини плазматичних мембран інсулоцитів, блокуванні залежних від АТФ каналів транспорту калію, посиленні транспорту кальцію через клітинну мембрану. При цьому гранули інсуліну переміщуються до поверхні інсулоцитів, відбувається екзоцитоз інсуліну. Екстрапанкреатичний ефект похідних сульфонілсечовини полягає в зниженні інсулінорезистентності шляхом активації рецепторів до зв'язування з інсуліном та посилення клітинних функцій, що залежать від нього. Механізм цукрознижувальної дії препаратів сульфонілсечовини наведено в табл. 56.

*ТАБЛИЦЯ 55*

**Пероральні цукрознижувальні препарати групи  
сульфонілсечовини**

<b>Міжнародна назва</b>	<b>Комерційна назва</b>	<b>Маса таблетки, мг</b>	<b>Межі добової дози, мг</b>	<b>Тривалість дії,</b>
<b>I генерація</b>				
Толбутамід	Бутамід Дирастан	250	500—1500	8—12

Хлорпропамід	Діабенезе Хлопамід	100	100—500	36
<b>II генерація</b>				
Глібенкламід	Бенкламід Даоніл Бетаназ Глібен Манініл	2,5 і 5	2,5—20	18—24
Глібенкламід мікронізований		1,75 і 3,5	1,75—14	18—24
Гліквідон	Глюренорм Беглікор	30	15—120	8—10
Гліклазид	Діабетон Предіан	80	40—320	18—24
Гліпізид	Глібенезе Мінідіаб	5	4—40	18—24
<b>III генерація</b>				
Глімепірид	Амарил	1,2,3 і 4	1—8	24

*ТАБЛИЦЯ 56*

**Основні фармакодинамічні ефекти препаратів  
сульфонілсечовини**

<b>Панкреатичні</b>	<b>Екстрапанкреатичні ефекти</b>
---------------------	----------------------------------

ефекти	
<p>1. Стимуляція екзоцитозу інсуліну.</p> <p>2. Збільшення чутливості <math>\beta</math>-клітин до виділення інсуліну у відповідь на подразнення глюкозою</p>	<p>1. Збільшення кількості рецепторів до інсуліну.</p> <p>2. Посилення транспорту глюкози в клітинах.</p> <p>3. Підвищення синтезу глікогену.</p> <p>4. Гальмування секреції глюкагону.</p> <p>5. Гальмування глікогенолізу та глюконеогенезу.</p> <p>6. Зменшення захоплення інсуліну в печінці.</p> <p>7. Нормалізація спорідненості рецепторів до інсуліну</p>

**Показання:** цукровий діабет типу 2 в літньому віці без схильності до кетозу, особливо в разі прогресування захворювання у хворих із легкою формою цукрового діабету, коли неможливо досягти компенсації захворювання тільки за допомогою дієти та дозованого фізичного навантаження. Препарати показані також хворим на цукровий діабет із нормальною або дещо підвищеною масою тіла для проведення інсулінотерапії на тлі досягнення компенсації та відсутності кетозу.

**Протипоказання:** цукровий діабет типу 1 зі схильністю до кетозу; вагітність і лактація; кетоацидоз, прекома та кома; цитопенічні стани (лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія); ураження печінки та нирок; прогресуюча втрата маси тіла; підвищена чутливість до сульфаніламідних препаратів; гострі інфекції, оперативні втручання, гарячка, опіки; виражені стадії нефропатії та ангіопатії нижніх кінцівок.

**Характеристика окремих препаратів.** Найменш активним препаратом є *толбутамід*, який має найкоротшу дію. Його призначають особам



літнього віку з невираженою декомпенсацією захворювання. *Хлорпропамід* діє протягом доби, тому вживають його один раз, що значно підвищує ризик гіпоглікемії. Його призначають також особам молодого віку. Найчастіше в практиці застосовують препарати сульфонілсечовини II генерації, серед яких призначають переважно *глібенкламід* (1—3 рази на добу), особливо його мікронізовану форму. *Гліпізид* тотожний глібенкламїду, може позитивно впливати на реологію крові та показники ліпідного обміну. *Гліквідон* виводиться через травний тракт, метаболізується печінкою до неактивної форми, а тому йому надають перевагу в разі ураження нирок. *Гліклазид* має також ангіопротекторну дію, нормалізує агрегаційну та адгезивну здатність тромбоцитів, підвищує фібринолітичну активність крові і гальмує розвиток мікроангіопатій. Перспективним є препарат III генерації — *гліменірид*, лікувальні властивості якого ґрунтуються на феномені реалізації взаємодії активної речовини з рецептором. Завдяки більшій впорядкованості і спорідненості до рецептора він економко діє на інсулярний апарат острівців. Через те він добре переноситься хворими, економно активує секрецію інсуліну.

Слід відзначити, що за умов поліпрагмазії треба враховувати антагонізм та агонізм лікарських засобів, які призначаються одночасно з препаратами сульфонілсечовини (табл. 57).

*Побічні реакції* препаратів сульфонілсечовини див. розділ 9.7.

**ТАБЛИЦЯ 57**

**Лікарські засоби, що посилюють або гальмують цукрознижувальну дію препаратів сульфонілсечовини**

<b>Засоби, що посилюють цукрознижувальну дію препаратів сульфонілсечовини</b>	<b>Засоби, що гальмують цукрознижувальну дію препаратів сульфонілсечовини</b>
Алопуринол, гормони, анаболічні антикоагулянти	Нікотинова кислота та її похідні, салуретики (тіазиди),

(кумарини), сульфаніламідні  
препарати, саліцилати,  
тетрацикліни,  $\beta$ -адреноблокатори,  
блокатори MAO, безафібрат,  
циметидин, циклофосфамід,  
хлорамфенікол, фенфлурамін,  
фенілбу-тазон, етіонамід,  
торметамол

послаблювальні, індометацин,  
тиреоїдні гормони,  
глюкокортикоїди,  
симпатоміметики, барбітурати,  
естрогени, хлорпромазин,  
діазоксид, ацетазоламід,  
рифампіцин, ізоніазид,  
гормональні контрацептиви,  
солі літію, блокатори  
кальцієвих каналів

**Бігуаніди.** Бігуаніди були першими цукрознижувальними засобами, які застосовували для лікування цукрового діабету. У 1918 р. із французької лілеї було виділено біологічно активну речовину гуанідин, яка мала достатню цукрознижувальну дію. Сьогодні для застосування в клініці експерти ВООЗ рекомендують лише один препарат цієї групи — *метформін* (сіофор), який випускається у вигляді таблеток по 500 та 850 мг.

**Механізм дії.** Вплив метформіну на рівень глюкози крові розцінюється як антигіперглікемічна дія, тому що вона не супроводжується зростанням рівня інсуліну. Основні ланки механізму дії метформіну:

- 1) зниження інсулінорезистентності та збільшення утилізації глюкози м'язами, печінкою й жировою тканиною;
- 2) гальмування глюконеогенезу в печінці;
- 3) зменшення надходження глюкози в кров після вживання їжі внаслідок уповільнення кишкової абсорбції та активації анаеробного гліколізу в тонкій кишці.

**Показання** до призначення бігуанідів: цукровий діабет типу 2 середньої тяжкості в поєднанні з ожирінням; алергія або непереносність препаратів сульфонілсечовини; алергія до інсуліну;

інсулінорезистентність; гіпофізарний діабет; цукровий діабет типу 1 зі стабільним перебігом.

**Протипоказання** до призначення бігуанідів: діабетичний кетоацидоз, прекома, кома; гострі та хронічні захворювання печінки та нирок із порушенням їх функцій; інфаркт міокарда, серцева, серцево-легенева недостатність; інфекційні захворювання; хірургічні втручання, травми, шок, колапс; вагітність, період лактації, дитячий та підлітковий вік; лактат-ацидоз; гострий або хронічний алкоголізм.

**Побічні реакції** бігуанідів: див. розділ 9.7

**Препарати, які потенціюють дію інсуліну.** Ця група представлена *тіазолідиндіонами* – новим класом пероральних протидіабетичних засобів, які знижують резистентність до інсуліну шляхом поліпшення периферичної утилізації глюкози. Під їх впливом стимулюється експресія різних генів, які беруть участь у регуляції захвату глюкози м'язами та жировою тканиною. Під впливом цих препаратів знижується рівень базальної та постпрандіальної глікемії, глікованого гемоглобіну, тригліцеридів. Побічним ефектом є ураження печінки. В Україні зареєстровано препарат *розиглітазон* (авандія), який випускається в таблетках по 1, 2, 4 і 8 мг. Призначають препарат перорально, незалежно від вживання їжі. Початкова доза препарату — 4 мг на добу, за умови недостатньої ефективності дозу підвищують до 8 мг на добу в 1—2 прийоми. Для пацієнтів із порушенням функції печінки первинна доза становить 2 мг, а потім повільно підвищують дозу. Розиглітазон можна призначати пацієнтам літнього віку, з порушенням функції нирок.

**Постпрандіальні стимулятори секреції інсуліну.** До цієї групи належать лікарські цукрознижувальні засоби з інсулінотропною дією різної будови: похідне карбамоїлбензойної кислоти *репаглінід* (новонорм) та похідне фенілаланіну *натеглінід* (старлікс).

**Реваглінід** (новонорм) випускається в таблетках по 0,5, 1 і 2 мг. Він швидко діє, стимулює секрецію інсуліну, метаболізується печінкою і виводиться з організму через травний тракт. Призначають реваглінід у

вигляді монотерапії (таблетку вживають кожного разу з основним прийманням їжі), доза залежить від рівня глікемії. Можливе призначення препарату в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами за умови розвитку нечутливості до них або для зниження добової дози останніх.

**Натеглілід** (старлікс) випускається в таблетках по 60, 120 і 180 мг різного кольору. Це інсулінотропний препарат, який знижує рівень посталіментарної глікемії. Його призначають хворим на цукровий діабет типу 2, у котрих неможливо досягти компенсації захворювання шляхом дієтотерапії та дозованого фізичного навантаження. Препарат можна призначати пацієнтам літнього віку з наявністю серцево-судинних ускладнень, уражень внутрішніх органів, при непереносимості метформіну, порушенні функції печінки і нирок та підвищеному ризику гіпоглікемії. Призначають із початкової дози 120 мг (за 1—30 хв до основного приймання їжі) у вигляді монотерапії. Натеглілід призначають у комбінації з іншими протидіабетичними засобами. *Протипоказано* призначення препарату при цукровому діабеті типу 1, кетоацидотичних станах, вагітності та лактації, за наявності гіперчутливості до інгредієнтів. Він зумовлює швидшу секрецію інсуліну, ніж репаглілід, має коротшу тривалість дії.

**Препарати, які уповільнюють абсорбцію глюкози в кишках.** До цієї групи відносять препарати акарбозу та гуар гум, які забезпечують зниження постпрандіальної глікемії.

**Акарбоза** - це синтезований псевдотетрасахарид, який гальмує активність  $\alpha$ -глюкозидази (ферменту, що розщеплює в кишках складні вуглеводи до глюкози). Спорідненість акарбози до  $\alpha$ -глюкозидази в 105 разів вища, ніж у сахарози. Тому вона сповільнює розщеплення моносахаридів до вуглеводів у тонкій кишці, знижує швидкість надходження глюкози у кров і рівень посталіментарної глікемії.

Акарбоза (глюкобай) випускається у вигляді таблеток по 50 і 100 мг. Лікування розпочинають із дози 50 мг двічі на добу під час їди. Дозу поступово збільшують під контролем глікемії до оптимального

цукрознижувального ефекту. Максимальна разова доза становить 200 мг, її вживають тричі на день. Препарат призначають у вигляді монотерапії та в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами. Ефективність лікування акарбозою можлива за високого рівня пост-аліментарної глікемії; у разі дотримання дієти, обмеження простих цукрів, для адекватного підбору дози.

Інший препарат цієї групи *гуар гум* (гуарем) є смолою, яка після вживання утворює гелеподібну субстанцію та гальмує всмоктування вуглеводів і жирів. Це сприяє зниженню піків постпрандіальної глікемії, рівня загального холестерину, ліпополісахаридів низької щільності. На тлі вживання препарату спостерігають зниження надлишкової маси тіла та рівня артеріального тиску. Найчастішими *побічними реакціями* є діарея, метеоризм, біль у животі. Вони зникають самовільно або в разі незначного зменшення дози. Тому починати вживання препарату необхідно повільно, з половинної дози.

Гуарем призначають, починаючи з початкової дози 2,5г (1/2 пакетика) тричі на добу під час їди з великою кількістю рідини (200—250 мл), щоб досягти фармакодинамічного ефекту. За умови доброї переносності препарату дозу збільшують до 5г тричі на добу.

### **Підходи до раціонального вибору пероральних цукрознижуючих засобів**

При вперше виявленій глюкозурії, поряд з дотриманням дієти, краще призначити один з препаратів сульфонілсечовини (раніше толбутамід по 0,5г 3 рази на добу, зараз – препарат другого покоління глібенкламід 0,005 – 0,01г на добу), дозу якого поступово під контролем цукру крові поступово збільшують кожні 3-5 днів на 0,25г для першого і на 50-100 мг для другого препарату. Коли при лікуванні протягом 4 тижнів концентрація глюкози залишається високою (вище 15 ммоль/л), доцільно змінити тактику, додавши бігуаніди (метформін в дозі 1,5-3г/добу в 2-3 прийоми) чи інсулін.

Ефективність лікування пероральними цукрознижуючими препаратами з часом знижується. При успішному лікуванні цими

препаратами протягом 6 місяців можливе зниження дози або повна відміна препарата.

### **Взаємодія пероральних гіпоглікемізуючих ЛП з ЛП інших фармакологічних груп. Особливості використання при наявності супутньої патології. ЛП, які негативно впливають на рівень глікемії**

Гіпоглікемічну дію пероральних протидіабетичних засобів підвищують протигрибкові засоби (похідні азолів), фторхінолони, клофібрат,  $H_2$ -гістаміноблокатори, інгібітори АПФ, НПЗС, сульфаніламідні засоби, протитуберкульозні препарати, інсулін, анаболічні стероїди, андрогени, похідні циклофосфаміду. Одночасний прийом метформіну з циметидином посилює ризик розвитку лактоацидозу.

Гіпоглікемічна дія гліквідону, глімепериду посилюються при стресах і фізичних навантаженнях.

Толбутамід при введенні вагітним може впливати на зв'язування білірубіну з білками й викликати гіпербілірубінемію у плода.

Вживання алкоголю веде до зміни активності мікросомальних ферментів печінки та на фармакодинаміку протидіабетичних середників.

Протидіабетичні середники несумісні з адреноміметиками, ГКС, інгібіторами МАО, психостимуляторами, антиаритмічними засобами, обережно їх слід використовувати з  $\beta$ -адреноблокаторами, тіазидними діуретиками.

Гліпізид не слід призначати одночасно з міконазолом.

Одночасне призначення антикоагулянтів групи дикумаринів, саліцилатів, тетрациклінів, левоміцетину, фенілбутазону й інших веде до гальмування процесів метаболізму пероральних протидіабетичних середників й підвищення їхньої гіпоглікемічної активності.

Тяжкість небажаних ефектів акарабози зі сторони ШКТ посилює неоміцин і холестирамін.

При патології печінки (гепатити, цироз), хронічній печінковій і нирковій патології, при вагітності і лактаційному періоді пероральні гіполіпідемічні засоби не можуть бути призначені, як і при тяжкій патології підшлункової залози, коли острівків апарат виснажений і склерозований. Аналогічно підлягають відміні пероральних гіпоглікемізуючих засобів пацієнти, у котрих розвинувся діабетичний ацидоз, знижується різко маса тіла чи недостатня ефективність препаратів сульфонілсечовини чи бігуанідів. Хворі у післяопераційному періоді теж не можуть приймати вище названі групи препаратів. Ця категорія пацієнтів підлягає лікуванню інсуліном.

Барбітурати, фенотіазіни, діазоксид, мінерало- й глюкокортикоїдні, тиреоїдині гормони, естрогени, гестагени, глюкагон, адреноміметики, солі літію, препарати нікотинової кислоти, інгібітори МАО, салуретики, фенитоїн, індометацин, ацетазоламід, амфетаміни, аспарагіназа, баклофен, антагоністи кальцію послаблюють гіпоглікемію. Хворі на цукровий діабет не можуть бути ліковані бета-адреноблокаторами через їх негативний вплив на ліпідний обмін, а також через можливість гіпоглікемічних ефектів, які можуть маскуватися вище названою групою ЛЗ.

## **9.5. Принципи лікування ускладнень цукрового діабету**

**Гіпоглікемічну кому** лікують внутрішньовенним введенням струминно 40% розчину глюкози 40-60 мл. Якщо хворий не опритомнів, призначають 0,1% розчин адреналіну 0,5-1 мл або 1 мг глюкагону. Якщо і після цього хворий не опритомнів, переходять на внутрішньовенне крапельне уведення 5% розчину глюкози, а за наявності набряку мозку вводять лазикс, манітол.

Для виведення з *гіперглікемічної (діабетичної) коми* використовують інсулінотерапію. Хворому вводять спочатку 20 ОД внутрішньом'язово (при колапсі – 20 ОД внутрішньовенно), а потім щогодини по 10 ОД внутрішньом'язово з одночасним щогодинним визначенням глюкози в крові та сечі й ацетону в сечі. Після зниження глікемії до 11 ммоль/л переходять на підшкірне уведення інсуліну по 6 ОД кожні 4 год.

Крім того, проводиться інтенсивна регідратаційна терапія розчином Зінгера або 0,9% ізотонічним розчином натрію хлориду. Для компенсації втрати рідини, а вона сягає 6-10 л, вводять 1л протягом 1-0ї години, 1л – протягом наступних 2 год. і ще 1 л – за 3 години. Здійснюється обов'язково корекція електролітних порушень, в основному калію. Вводять розчини калію (калію хлорин, панангін) через 3 години від початку інсулінотерапії під контролем вмісту калію в крові.

Усунення ацидозу ліквідують 4% розчином натрію гідрокарбонату протягом 1-3 год до ліквідації розладів дихання (2-2,5 мл на 1 кг маси) або трисамін (300-500 мл протягом 1 год).

Основою профілактики та лікування *діабетичної полінейропатії* є максимальна компенсація ЦД з подальшим використанням антиоксидантів ( $\alpha$ -ліпоева кислота), сірковмісних препаратів (унітіол, тіосульфат натрію), вітамінів групи В (нейровітан, неуробекс, мільгама), антидепресантів, лазарного опромінення.

Лікування *діабетичної нефропатії* включає наступні принципи: компенсація вуглеводного обміну, відсутність гіпоглікемії, кетоацидозу, нормальний рівень глікованого гемоглобіну, нормалізація маси тіла. При прийомі таблетованих цукрознижуючих засобів – перехід на інсулінотерапію. Адекватна гіпотензивна терапія (надають перевагу інгібіторам АПФ, сартанам – див. відповідний розділ «Клінічна фармакологія антигіпертензивних препаратів»). У разі розвитку ХНН – консультація і лікування під наглядом нефролога.

Оскільки ураження сітківки при діабеті (*діабетична ретинопатія*) має вторинний характер, важливе значення має системне ведення



основного захворювання - ретельний контроль рівнів глюкози крові, артеріального тиску, функції нирок. Рекомендують використовувати сечогінні засоби (діакарб), ангіопротектори (актовегін, цитохром С), але це все не є ефективним. Існує лише один спосіб боротьби зі змінами судин сітківки - лазерна коагуляція або припікання лазерним променем змінених ділянок, щоб процес не поширювався і прогресував.

Принципи консервативної терапії *діабетичної стопи* такі: суворий метаболічний контроль, антибіотикотерапія, розвантаження ушкодженої ділянки, використання ангіопротекторів (актовегін, солкосерил, простациклін, цитохром С), обробка рани, виділення ділянок гіперкератозу, проведення реконструктивних судинних операцій, правильний підбір взуття. Профілактику прогресування атеросклерозу артерій буде здійснювати антигіполіпідемічна терапія статинами (аторвастатин, розувастатин), нікотиною кислотою, вітамінами групи В. Покращувати місцевий кровообіг потрібно антикоагулянтами – гепарином і низькомолекулярними гепаринами – й дезагрегантами (кислота ацетилсаліцилова, клопідогрель, тиклопедин, дипіридамо́л), периферичними вазодилататорами змішаної дії – нітратами – й спазмолітичними міотропними засобами – дибазолом, папаверином, дротаверину гідрохлоридом.

## **9.6. Клінічна фармакологія препаратів гормонів щитоподібної залози, антитиреоїдних ЛП, препаратів йоду**

Йодовмісні гормони щитоподібної залози (ЩЗ): тирозин (L-тетрайодтиронін) і трийодтиронін синтезуються з молекули тирозину за участю молекул йоду.

Тиреоїдні гормональні препарати впливають на всі види обміну, підвищують, прискорюють окисні процеси в клітинах, підвищують основний обмін речовин, стимулюють процеси росту і розвитку плода (формування мозкової тканини, кісток, інших органів), потенціюють дію адреналіну на серцево-судинну систему та обмін речовин, активують розпад глікогену в печінці і жиру у підшкірній клітковині.

Внаслідок цього зменшується маса тіла, збільшується поглинання кисню та виділення CO<sub>2</sub>, виведення азоту з сечею, підвищується температура тіла, знижується рівень холестерину у крові.

Тиреоїдні гормональні препарати: *тиреоїдин* (порошок висушеної ЩЗ великої рогатої худоби і свиней, зараз не використовується), *левотироксин*, *L-тироксин-натрій*, – лівообертаюча форма тироксину. L-тироксин при прийомі всередину починає діяти через 12 год, латентний період пояснюється насиченням тироксином білків плазми крові й тканинних рецепторів. Максимальний ефект препарату – через 10-15 діб. T<sub>1/2</sub> – 7 діб. Препарати тироксину призначають для тривалої терапії.

Особливість механізму дії тиреоїдних гормонів полягає в тому, що вони шляхом простої дифузії проникають через мембрани клітин і цитоплазму до ядер. При цьому тироксин перетворюється на трийодтиронін, який зв'язується із специфічними рецепторами в ядрах клітин (трийодтиронін має у п'ять разів вищу спорідненість до рецепторів, ніж тироксин), зростає активність РНК-полімерази й активується утворення високомолекулярних РНК, синтез білка як пластичного матеріалу та білків-ферментів - каталізаторів обмінних процесів, нормалізується функція тканин, органів, систем.

**Показання до затосування:** гіпотиреоз, мікседема, кретинізм; ендемічний зоб з гіпотиреозом; ожиріння з гіпотиреозом; рак ЩЗ.

**Ліотіронін (трийодтиронін)** – швидкодіючий синтетичний препарат. Трийодтироніну гідрохлорид призначається тільки у гострих випадках (мікседематозна кома, дофаміновий шок, гостра ниркова недостатність), а також у випадках порушення конверсії тироксину на трийодтиронін.

Вводять при мікседематозній комі, психозі кожні 8 год (з 10 мкг до 40 мкг в 1-у добу) разом з тиреоїдином. Через 3 дні дозу збільшують. Поступово залишають пацієнта на L-тироксині.

Також є синтетичні препарати, що містять тироксин і трийодтиронін – *тиротом, тирокомб*.

**Побічна дія:** див. розділ 9.7.

**Протипоказання:** тиреотоксикоз, ЦД, кахексія, аддісонова хвороба.

Найпоширенішими препаратами, що справляють *антитиреоїдний вплив*, є похідні тіонамідів. Використовують препарати з групи імідазолу – *карбімазол, мерказоліл* - та з групи тіоурацилу – *пропілтіоурацил*. В Україні використовують *мерказоліл* у таблетках по 5 мг.

**Механізм дії** – блокада органіфікації йоду, утворення йодтирозинів та конденсації їх в  $T_3$  й  $T_4$ .

**Фармакокінетика.** Препарат швидко всмоктується в кишечнику (20-30 хв), до 70% його екскретується з сечею протягом 48 год у вигляді метаболітів. Для досягнення рівномірної концентрації мерказоліл призначають тричі на день, незважаючи на те, що він має тривалість дії 24 год і більше,  $T_{1/2}$  - 4-6 год. Добову дозу мерказолілу визначають від тяжкості тиреотоксикозу – 20-60 мг/добу. Переважно починають лікування з 30 мг, цю дозу пацієнт приймає до досягнення еутиреозу, далі дозу поступово зменшують до підтримувальної.

Критерії стійкого еутиреозу (клінічної ремісії): відсутність клінічних симптомів тиреотоксикозу, нормалізація розміру щитоподібної залози, нормалізація в крові  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ.

Можливі *небажані ефекти* - див. розділ 9.7.

**Взаємодія з іншими ЛЗ.** Хворим, котрі приймають мерказоліл, протипоказані засоби, що пригнічують лейкопоез (сульфаніламід). Комбінація з бета-адреноблокаторами прискорює ремісію, гальмує симпатоміметичний ефект надлишку тиреоїдних гормонів.

**Препарати йоду** в високих дозах (150 - 200 мкг/добу) справляють тиреостатичний ефект – у великих концентраціях зменшують поглинання йоду ЩЗ, блокують пероксидазу і процеси органіфікації

йоду, утруднюють вихід тиреоїдних гормонів в кров, зменшують виділення тиротропіну та знижують чутливість тироцитів до нього. Однак через 2 тижні ефективність лікування препаратами йоду зменшується (феномен вислизання ЩЗ від йодидів), тому при тиреотоксикозі їх призначають короткотривало, часто у вигляді передопераційної підготовки.

У менших дозах препарати йоду використовуються з метою профілактики йододефіциту.

**Побічна дія** – див. розділ 9.7.

**Протипоказання:** гіпотиреоз, вагітність, лактація.

### 9.7. Побічна дія ЛП, які використовуються в ендокринології

Побічні ефекти *інсуліну* представлені його ускладненнями (гіпоглікемія, алергія, ліподистрофія, інсулінорезистентність) і подані у розділі 9.3.

Побічна дія пероральних цукрознижуючих засобів, похідних *сульфонілсечовини* подана у табл. 58.

ТАБЛИЦЯ 58

#### Побічні реакції препаратів сульфонілсечовини

Побічні реакції	Характеристика негативних реакцій
Зумовлені фармакодинамічною дією	Гіпоглікемічні стани, сульфамідорезистентність, хронічне передозування препарату
Токсико-алергічні реакції	Дискразія крові, ураження нирок,

Побічні реакції	Характеристика негативних реакцій
	холестатичний гепатит, шум у вухах, головний біль, висипання, васкуліти
Диспепсичні реакції	Нудота, блювання, закрепи
Поліморфні реакції	Зобогенна дія, дисбактеріоз, тератогенний ефект, гіпонатріємія

Побічні реакції цукрознижуючих *бігуанідів* – це диспепсичні розлади (нудота, метеоризм, іноді блювання, біль у животі, металевий присмак у роті). Основним є ризик лактат-ацидозу, який можуть провокувати барбітурати, саліцилати, антигістамінні препарати та цукрозамінник фруктоза. Рівень лактату в крові при лактат-ацидозі може сягати 7–25 ммоль/л (при нормі до 3 ммоль/л) і супроводжуватися гіперлактацидемічною комою.

**Препарати гормонів щитоподібної залози** можуть привести до передозування і клініки гіпертиреозу, викликати болі в серці.

Антитиреоїдний засіб *мерказоліл* може викликати алергічну висипку, кропивницю, васкуліти, поліатралгії, нудоту, блювання, підвищення температури тіла, холестаза, жовтяницю. Найнебезпечнішим ускладненням лікування мерказолілом може бути агранулоцитоз.

Для профілактики побічних ефектів до початку лікування і кожні 2 тижні перших 2 місяців лікування і щомісячно при прийомі підтримуючої дози мерказолілу необхідно проводити загальний аналіз крові. Підвищення температури тіла, поява болю в горлі під час лікування вимагають негайного звернення до лікаря та проведення загального аналізу крові. Незначна лейкопенія на початку лікування не є перешкодою до призначення мерказолілу, оскільки для

тиреотоксикозу характерна незначна лейкопенія, а в міру досягнення еутиреозу прояви лейкопенії зникнуть.

Використання *йодидів* може спричинити алергію, ідіосинкразію до них у виді проявів йодизму, на шкірі може з'являтися вугреподібна виписка. Призначають антигістамінні засоби, також виведенню йоду сприяє натрію хлорид.

## **9.8. Сучасні лікарські форми, що використовуються в ендокринології**

1. Інсулін, який розміщений в балончиках-пенфіллах (1,5 або 3,0 мл препарату), вводять за допомогою шприц-ручки (Ново Пен).

2. Безперервне підшкірне введення інсуліну портативним насосом (з інтервалом в кілька хвилин) + тим же насосом болюсне введення інсуліну короткої дії – так звані інсулінові помпи (лінеамат).

3. Проводяться клінічні дослідження щодо інгаляційного застосування інсуліну.

4. Синтез глюкагонподібного пептиду-1 (GLP-1). Це пероральний цукрознижуючий препарат, який буде використовуватися після успішного закінчення мультицентрових досліджень по визначенню його ефективності. Наразі можна сказати, що цей препарат є аналогом гормону кишечника інкретину, має глюкозозалежний і глюкозотропний ефект, глюкагонстатичну дію.

5. Перспективною бачать імунотерапію цукрового діабету, особливо для людей старшого віку. Цукровий діабет 1 типу є імунозалежним захворюванням, тому імунomodulatory показані для лікування початкових форм діабету.

6. Розроблені парантеральні форми гормональних контрацептивів.

## **9.9. Критерії ефективності та безпеки лікарської терапії в ендокринології**

Критерієм ефективності лікування цукрового діабету є нормоглікемія, зниження маси тіла до нормальної, за якими слідкує сам хворий. За рівнем глюкози в крові пацієнт чи медичний персонал слідкують за допомогою портативних приладів чи тест-полосок.

Про ефективність лікування свідчить досягнення рівня глюкози перед їдою – 3,9-6,7 ммоль/л, а після їди - < 10 ммоль/л. Крім того, у хворого не повинно бути ознак гіперглікемії, кетонурії й епізодів гіпоглікемії.

Основна побічна дія при лікуванні цукрового діабету – це гіпоглікемія (рівень глюкози нижче 3,5 ммоль/л. Поява ознак гіпоглікемії вимагає негайної дії).

Критерієм правильності лікування цукрового діабету є профілактика розвитку чи прогресування ускладнень.

При лікуванні препаратами сульфонілсечовини щомісячно контролюють за загальним аналізом крові й сечі (для виявлення порушень функції нирок і кровотворення).

Про ефективність терапії дифузного токсичного зобу можна судити за ослабленням симптомів гіпертиреозу і нормалізації рівня тиреоїдних гормонів у крові.

Про ефективність терапії гіпотиреозу свідчать зникнення ознак гіпотиреозу і досягнення нормального рівня ТТГ у крові. Оскільки передозування тироксину може викликати небажане підвищення симпатичної активності, дозу підбирають під контролем параметрів серцевої діяльності (ЧСС і ритм серця).

## **9.10. Принципи фармацевтичної опіки хворих ендокринологічного профілю**

При вживанні цукрознижуючих засобів провізор рекомендує разом з лікарем здійснювати профілактику гіпоглікемічних станів – строге

дотримання регулярності вживання препаратів і їжі – не пізніше, ніж через годину після використання препарату.

Перед їжею вживають карбутамід, глібенкламід, глімеперид, гліпізид, репаглінід; під час чи після їжі – метформін, акарабозу; під час їжі – гліквідон, гліклазид.

При відпуску L-тироксину вказують про доцільність прийняття зранку, натще. Доза титрується: поступово збільшують до максимальної переносимої (1,5-2 мкг/кг маси). Контролюють ЧСС, рівень ХС. У літній період дозу зменшують через спеку і погану переносимість препарату, взимку, навпаки, збільшують. Слід пригадати пацієнтові про несумісність його з антибіотиками про посилення ефекту L-тироксину саліцилатами, фуросемідом і навпаки, зниження ефекту – рифампіцином, карбамазепіном. При сумісному прийомі з непрямими антикоагулянтами – посилюють їх дію.

При відпуску мерказолілу слід нагадати хворому, що до початку лікування і кожні 2 тижні перші 2 місяці лікування і щомісячно при прийомі підтримуючої дози мерказолілу необхідно проводити загальний аналіз крові. Підвищення температури тіла, поява болю в горлі під час лікування вимагає негайного звернення до лікаря та проведення загального аналізу крові. Незначна лейкопенія на початку лікування не є перешкодою до призначення мерказолілу, оскільки для тиреотоксикозу характерна незначна лейкопенія, а в міру досягнення еутиреозу прояви лейкопенії зникнуть.

**Фармацевтична опіка при відпуску ЛЗ для лікування дефіциту йоду.** Після народження дитини проведення профілактичних заходів залежить від характеру вигодовування. У разі грудного вигодовування, що є ідеальним на першому році життя, проводиться йодна профілактика матері-годувальниці. У молозиві у перші дні після пологів міститься в середньому 8-40 мкг% йоду, на 5-й день – 2-3 мкг%. У подальшому вміст цього мікроелемента залежить від йодного забезпечення матері.



При штучному вигодовуванні слід звертати увагу на кількість йоду в адаптованих сумішах. Оптимальним є вміст йоду для доношених дітей – до 10 мкг/ 100 мл , а для недоношених – до 20 мкг/ 100 мл суміші.

Слід зазначити, що фізіологічним є вживання відповідної добової дози йоду щоденно! «Сезонних ритмів» в йодній профілактиці, на відміну від прийому багатьох вітамінних комплексів, не існує. Навпаки, соціологічні дослідження демонструють навіть зниження вживання морепродуктів улітку, а рослинна та тваринна їжа, як уже зазначалося раніше, не здатна забезпечити надходження в організм добової дози йоду.

Припинення йодної профілактики, масової чи індивідуальної, призводить до швидкого відновлення йодного дефіциту та зростання кількості йододефіциту.

Неприпустимо використовувати для йодної профілактики біологічно активні добавки, які не мають чітко визначеної і головне – контрольованої кількості йоду у своєму складі, і у разі їх вживання людина, особливо дитина, може отримувати або недостатню, або надмірну дозу йоду, що в обох випадках є нефізіологічним і небезпечним. У 2002 р. науковий комітет з харчування Європейської комісії здоров'я та захисту споживача опублікував висновок, згідно з яким «вживання збагачених йодом препаратів морських водоростей, особливо висушених продуктів, може спричинити небезпечне надмірне надходження йоду» з ризиком виникнення порушення функції ЩЗ.

Йодна профілактика в регіонах із високим антропогенним забрудненням оточуючого середовища проводиться на загальних засадах.

Передозування йоду, як і його дефіцит, спричиняє виникнення цілого ряду патологічних станів, у т.ч. порушення функції ЩЗ .

Ні в якому разі не можна використовувати для профілактики та лікування йододефіциту спиртовий розчин йоду, який призначений для зовнішнього застосування та має надвисоку концентрацію йоду.

У разі прийому високих доз йоду може виникнути гостре отруєння – йодизм. Для нього характерні специфічний запах із рота, зміна кольору слизових оболонок, спрага, блювання жовтуватими або синіми масами, пронос, слабкість, запаморочення, субфебрильна температура. Може виникнути асептичне запалення слизових оболонок: ринорея, кон'юнктивіт, гнійничкові висипи, слинотеча тощо. *Невідкладна допомога*: дати випити водний розчин крохмалю або муки, промити шлунок тіосульфатом натрію.

Протипоказаннями до проведення індивідуальної та групової, а не масової, йодної профілактики є тиреотоксикоз різного генезу та індивідуальна непереносимість препаратів йоду, яка зустрічається вкрай рідко.

Для подолання йодного дефіциту в масштабах популяції необхідні спільні зусилля громадськості, влади та фахівців. Безумовно, роль у цьому процесі медичних працівників важко переоцінити. Лікарі різних спеціальностей мають усвідомити, що йодний дефіцит притаманний Україні в цілому, а не окремим її регіонам, як вважалося раніше. Дифузний нетоксичний зоб, порушення фізичного, інтелектуального та статевого розвитку дітей, передчасне переривання вагітності, народження неповноцінних малюків, висока поширеність вузлових форм зобу, гіпотиреозу, раку ЩЗ у дорослого населення – лише частина його наслідків. Для подолання цього негативного явища необхідна постійна йодна профілактика, особливо в періоди напруженого функціонування ЩЗ – дитинство, статеве дозрівання, вагітність та годування груддю.

### Тести для самоконтролю

1. Який з перерахованих цукрознижуючих препаратів найбільш активує поглинання глюкози периферійними тканинами?

- В.  $\alpha$ -ліпоева кислота
- С. Гліклазид
- Д. Метформін
- Е. Розиглатазон

А. Глібенкламід

2. Невідкладну терапію гіпоглікемічної коми починають із введення:

- A. Розчину натрію гідрокарбонату
- B. Введення інсуліну 20 ОД в/в
- C. 20% розчину глюкози
- D. Регідратаційної терапії
- E. 40% розчину глюкози

3. Допоможіть лікарю вибрати препарат для лікування гіпотиреозу:

- A. Мерказоліл
- B. Десмопресин
- C. Соматотропін
- D. Бромокриптин
- E. L-тироксин

4. Критеріями ефективності медикаментозного лікування дифузного токсичного зобу мерказолілом є всі, крім:

- A. Зменшення тремору рук
- B. Зменшення вмісту Т3 і Т4
- C. Зменшення пітливості
- D. Зменшення тахікардії
- E. Зменшення концентрації ТТГ

5. У жінки 27 років діагностовано ендемічний зоб, еутиреоз. З якого препарату

слід розпочати терапію хворої?

- A. Тироїдин
- B. Мерказоліл
- C. Йодид калію
- D. L-тироксин
- E. Панангін

6. Для ліквідації приступу гіпоглікемічного стану, окрім глюкози, найбільш ефективним є введення:

- A. Адреналіну
- B. Норадреналіну
- C. Глюкагону
- D. Дексаметазону
- E. Все вище зазначене

7. Хвора Н., 18 років, хворіє на ЦД протягом 7 років. Яка цукрознижуюча терапія показана цій хворій?

- A. Глібенкламід
- B. Метформін
- C. Інсулін
- D. Розиглітазон
- E. Гліклазид

8. Хвора на цукровий діабет ввела собі 30 ОД інсуліну, після чого в неї виникла слабкість. Хвора зайшла в аптеку і звернулась за допомогою. В

*аптеці втратила свідомість, виникли судоми. Що слід увести хворій?*

- A. Інсулін
- B. Глібенкламід
- C. Метформін
- D. Глюкозу
- E. Бутамід

*9. Хворій 65-ти років призначили глібенкламід. Вкажіть механізм гіпоглікемічної дії цього препарату:*

- A. Пригнічує глюконеогенез в печінці
- B. Стимулює виділення ендogenous інсуліну  $\beta$ -клітинами
- C. Посилює утилізацію глюкози периферичними тканинами
- D. Пригнічує всмоктування глюкози в кишечнику
- E. Пригнічує глюкозидазу і розпад полісахаридів

*10. При кетоацидотичній комі вводять:*

- A. інсулін короткої тривалості дії в/м
- B. тривалої дії п/ш

C. інсулін короткої тривалості дії в/в

- D. метформін + діабетон
- E. комбінація інсуліну короткої та середньої тривалості дії

*11. Хворий 65 років, хворіє на ЦД протягом 2 років, має надмір ваги 15 кг. Якому з цукрознижуючих препаратів слід надати перевагу з метою корекції вуглеводного обміну?*

- A. Інсулін
- B. Репаглінід
- C. Метформін
- D. Гліквідон
- E. Глібенкламід

*12. Для синдрому гіперглікемії характерні всі вище перелічені симптоми, крім:*

- A. Полідипсії
- B. Гіпокаліємії
- C. Поліфагії
- D. Поліурії
- E. Глюкозурії

*13. До основних причин виникнення синдрому гіпоглікемії належать всі, крім:*

- A. ускладнення цукрового діабету
- B. ендогенного гіперінсулінізму
- C. голоду лікування глюкокортикостероїдами
- D. тяжкої органної недостатності (печінкова, серцева, ниркова недостатність)

14. Для синдрому гіпоглікемії характерні всі наступні симптоми, крім:

- A. Раптових і скороминучих порушень зору
- B. Зниження працездатності
- C. Порушення сну
- D. Невмотивованої раптової зміни настрою і поведінки
- E. Все вище перелічене

15. Для якого синдрому характерні наступні ознаки: нервозність, порушення сну, серцебиття, втрата маси тіла за умов збереження апетиту, підвищена пітливість, зоб і екзофтальм?

- A. Синдром гіпотиреозу
- B. Синдром гіпоглікемії
- C. Синдром гіперглікемії
- D. Синдром гіперкортицизму
- E. Синдром гіпертиреозу

16. Для якого синдрому характерні наступні ознаки: слабкість і сонливість, зниження пам'яті й мерзлякуватість, набряки, випадіння волосся, сухість шкіри, закрепи, збільшення маси тіла, ранній розвиток атеросклерозу, артеріальна гіпотензія, брадикардія?

- A. Синдром гіпотиреозу
- B. Синдром гіпоглікемії
- C. Синдром гіпопітуїтаризму
- D. Синдром гіперкортицизму
- E. Синдром гіпертиреозу

17. Вкажіть рекомендовану дозу йодиду калію для профілактики йододефіцитного стану у вагітних:

- A. 25 мкг
- B. 100 мкг
- C. 50 мкг
- D. 200 мкг
- E. 200 мкг

18. Оберіть препарат-стимулятор постпрандіальної секреції інсуліну:

- A. Репаглінід
- B. Метформін
- C. Глібенкламід

Д. Гліклазид  
Е. Розиглітазон

19. Назвіть основний  
небажаний ефект препаратів,  
які уповільнюють абсорбцію  
глюкози в кишках:

А. Лактатацидоз  
В. Гіпоглікемія  
С. Остеопороз  
Д. Гіпокаліємія  
Е. Діарея, біль у животі

20. Який показник крові  
необхідно контролювати при  
лікуванні тиреотоксикозу  
мерказолілом:

А. Рівень еритроцитів  
В. Протромбіновий індекс  
С. Рівень трансаміназ  
Д. Рівень лейкоцитів  
Е. Рівень тригліцериду

21. Хворий Д., 54 років на  
цукровий діабет вживав для  
корекції гіперглікемії  
глібенкламід. Після вживання  
алкоголю з'явилися  
запаморочення, біль голови,  
різка слабкість, нудота,  
парестезії, страх, спутана  
свідомість, холодний піт,

*артеріальна гіпотонія.*

*Вкажіть причину цього стану:*

А. Розвиток гіперглікемічної  
коми  
В. Розвиток гіпоглікемічної  
коми  
С. Розвиток алкогольної коми  
Д. Розвиток ішемічного  
інсульту  
Е. Розвиток серцевої  
недостатності

22. Показаннями до  
призначення інсуліну є  
наступні, крім:

А. Вагітність у хворих на  
цукровий діабет II типу  
В. Кетоацидоз  
С. Оперативні втручання у  
хворих на цукровий діабет  
Д. Інсулінзалежний цукровий  
діабет  
Е. Інсуліннезалежний  
цукровий діабет

23. Вкажіть основний  
механізм дії метформіну:

А. Зниження  
інсулінорезистентності та  
збільшення утилізації глюкози  
м'язами, печінкою й жировою  
тканиною  
В. Прискорення і збільшення  
секреції інсуліну  
С. Уповільнення абсорбції  
глюкози в кишках

- Д. Збільшення рівня екзогенного інсуліну  
Е. Потенціювання дії інсуліну

24. До небажаних ефектів інсулінотерапії належать всі, крім:

- А. Гіпоглікемії  
В. Інсулінорезистентності  
С. Ліподистрофії в місцях уведення  
Д. Остеопорозу  
Е. Алергічних реакцій

25. Ускладнення цукрового діабету, що характеризується порушенням структурно-функціонального і метаболічного стану в периферичних нервах називається:

- А. Діабетичною ангіпатією  
В. Діабетичною нейропатією  
С. Діабетичною нефропатією  
Д. Діабетичною енцефалопатією  
Е. Діабетичною ретинопатією

26. Хворий В., 49 років, звернувся зі скаргами на спрагу, часте сечовипускання, слабкість, шкірний свербіж. При огляді підвищеної вгорованості, останній аналіз

крові на цукор – 8,2 ммоль/л.  
Яка тактика найдоцільніша?

- А. Призначення бігуанідів  
В. Призначення похідних сульфанілсечовини  
С. Дієтотерапія  
Д. Призначення інсуліну  
Е. Призначення засобів, що пригнічують всмоктування глюкози в кишечнику

27. Хвора С., 40 років, скаржиться на дратівливість, приступи серцебиття, перебої в роботі серця, пітливість, втрату маси тіла, безсоння, тремор рук, вип'ячування очей, відчуття жару. При обстеженні шкіра волога, еластична, гіперемована. Дифузне збільшення щитовидної залози; тахікардія, аритмія, екзофтальм. Визначте попередній діагноз.

- А. Тиреотоксикоз (гіпертиреоз)  
В. Гіпотиреоз  
С. Кардіоневроз  
Д. Ревматизм  
Е. Глаукома

28. Хвора Н., 26 років,  
скаржить на постійну  
спрагу, сухість в роті, частий  
сечопуск, свербіж, підвищення  
апетиту, слабкість, головний  
біль, втрату маси тіла, часте  
утворення фурункулів.  
Визначте попередній діагноз.

- A. Цукровий діабет I типу
- B. Гіпотиреоз
- C. Кардіоневроз
- D. Тиреотоксикоз (гіпертиреоз)
- E. Цукровий діабет II типу

29. Жінка 40 років з приводу  
захворювання щитоподібної  
залози приймає лікування. В  
аналізі крові різко зменшилась  
кількість лейкоцитів. Який  
засіб призвів до розвитку  
медикаментозного  
агранулоцитозу?

- A. Метизол
- B. Анаприлін
- C. Тироксин
- D. Резерпін
- E. Седасен

30. Хворий 28 років на роботі  
раптово втратив свідомість.  
Відомо, що він хворіє на  
цукровий діабет і отримує  
інсулін. Об'єктивно: шкіра  
волога, судомні скорочення  
м'язів, зіниці розширені, ЧП-84  
за хв., АТ-130/80 мм рт.ст. Яку  
невідкладну допомогу потрібно  
надати хворому?

- A. 40% розчин глюкози  
внутрішньовенно струменево
- B. 5% розчин глюкози  
внутрішньовенно краплинно
- C. Гідрокортизон  
внутрішньовенно
- D. Адреналін підшкірно
- E. Глюкагон  
внутрішньом'язово

31. Який небажаний ефект  
може виникнути при прийомі  
 $\beta$ - адреноблокаторів у хворих  
на цукровий діабет?

- A. Гіпоглікемія;
- B. Зупинка дихання;
- C. Посилення тенденції до  
гіперкаліємії

**Еталони відповідей**



1D, 2E, 3E, 4E, 5C, 6E, 7C, 8D,  
9B, 10C, 11C, 12B, 13D, 14E,  
15E, 16A, 17E, 18A, 19E, 20D,  
21B, 22E, 23A, 24D, 25B, 26A,  
27A, 28A, 29A, 30A, 31A.

### 10.1. Симптоми і синдроми при алергозах

Основними симптомами, що зустрічаються при алергічному пошкодженні шкіри (алергодерматозах) та видимих слизових оболонок, є:

**Свербіж** – неприємне відчуття подразнення, печії чи поколювання в будь-якій ділянці шкіри чи слизової оболонки, що викликане стимуляцією нервових закінчень алергеном та нагромадженням у даних зонах різних хімічних медіаторів: амінів (гістамін, серотонін, ацетилхолін), протеаз та кінінів, цитокінів тощо.

**Гіперемія шкіри чи слизових оболонок** – переповнення (вище норми) кров'ю судин кровоносної системи шкіри чи слизових оболонок.

Розрізняють активну гіперемію, або артеріальну, що залежить від збільшення притоку артеріальної крові, і венозну (пасивну), обумовлену затрудненням відтоку венозної крові.

**Набряк шкіри чи слизових оболонок** – це надмірне накопичення плазми крові в позаклітинних просторах. Розрізняють *гідростатичні* набряки, при яких основну роль відіграє підвищення тиску в капілярі; *гіпопротеїнемічні*, основною причиною виникнення яких є зменшення вмісту в плазмі крові білків, особливо альбумінів, і зниження колоїдно-осмотичного (онкотичного) тиску крові із виходом рідини з кровоносного русла в тканини; *мембранозні*, поява яких обумовлена підвищенням проникності капілярів внаслідок їх токсичного пошкодження, запального процесу чи порушення нервової регуляції. В основному алергічні набряки є мембранозними.

Набряки можуть бути місцевими, тобто обмеженими певною ділянкою тіла чи органом, та загальними.

**Шкірні висипання (кропив'янка)** – міхурі білого або червоного забарвлення, що викликають відчуття печії та свербіжу й

характеризуються раптовою появою та зникненням, як правило, без десквамації (злущування). Міхурі досить різні за формою, розміром; деякі з них мають в центрі заглиблення, однак абсолютно кожний міхур оточений зоною гіперемії.

**Задишка** - це збільшення частоти дихання, коли хворий не може зробити повноцінний видих повітря з грудної клітки. Крайнім проявом задишки є ядуха, коли пацієнт відчуває різку нестачу повітря, нерідко при цьому виникає відчуття страху смерті. Ядуха супроводжується ціанозом (синюшністю).

**Чихання** – це захисний безумовний рефлекс людини, що забезпечує видалення із верхніх дихальних шляхів пилу, слизу та інших пошкоджуючих агентів шляхом форсованого видиху, переважно через носоглотку, після короткого глибокого вдиху.

**Ринорея** - це серозні виділення з носа, виділення водянистого характеру, обумовлені гіперемією слизової оболонки носа та вираженим діapedезом (проникненням) плазми в периваскулярний простір.

**Сльозотеча** – це надмірне виділення сльозної рідини внаслідок подразнення алергічним агентом.

**Бронхоспазм** є основним проявом респіраторної алергії, в основі його лежить тріада: скорочення (спазм) гладких м'язів бронхів дрібного калібру під впливом алергенів і медіаторів алергії; гіперсекреція слизу бронхіальними залозами – тягучої, важко викашлюваної рідини; набряк слизової бронхіального дерева тієї ж алергічної природи.

**Зниження артеріального тиску** (артеріальна гіпотонія) супроводжує тяжкі алергічні реакції (анафілактичний шок) і є реакцією судин на виділення великої кількості нейромедіаторів (гістаміну, брадикініну й інших активних речовин).

**Тахікардія** (збільшення частоти серцевих скорочень) виникає як компенсаторна реакція на артеріальну гіпотонію.

**Гіпертермія** (підвищення температури тіла) не є частою ознакою алергії, але може бути внаслідок виділення великої кількості гістаміну, припливу до шкіри артеріальної крові і локального набряку.

## **Основні синдроми при алергічних захворюваннях:**

**I. Шкірний синдром.** Найчастіше зустрічається при алергічних проявах у вигляді висипів, свербіжу, набряку шкіри.

**II. Набряковий синдром** як правило супроводжує шкірний і характеризується, крім того, набряком слизових носа, очей, рото- і носоглотки, що при набряку голосових зв'язок може закінчитися смертельно, коли вчасно не надати медичну допомогу.

**III. Респіраторний синдром** проявляється задишкою, бронхоспазмом, утрудненим диханням, чиханням, нападами кашлю, ядухою, дистанційними хрипами, свистом, виділенням харкотиння і є складовою приступу atopічної бронхіальної астми. Респіраторна алергія викликається алергенами, що містяться в повітрі у вигляді газу або дрібнодисперсного пилу – аероалергенами.

**IV. Синдром гострої серцево-судинної недостатності** – це крайній вираз алергічної реакції і є складовою анафілактичного шоку. Порушення гемодинаміки і дихання, які є складовими вище описаних двох синдромів, в своїй основі мають розслаблення тону артерій (внаслідок впливу простагландинів, лейкотрієнів, анафілаксину), активації кінінової системи. Паралельно з цим підвищується судинна проникливість, зменшується об'єм циркулюючої крові, знижується АТ, розвивається шок і синдром ДВЗ (дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові), ацидоз, тканинна гіпоксія і розкриття артеріо-венозних шунтів.

**V. Астеноневротичний синдром** – це загальна слабкість, сонливість, в'ялість, апатія, знижена працездатність, біль голови, артеріальна гіпотонія, як наслідок впливу гістаміну й інших медіаторів алергії на ЦНС.

## **10.2. Захворювання алергічної природи, які вимагають обов'язкового втручання лікаря. Підходи до медикаментозного лікування алергічних станів**

**Гостра і хронічна кропивниця** є найрозповсюдженішою формою алергічного ураження шкіри у дорослих. Гостра кропивниця – це гостра алергічна реакція, що характеризується раптовою появою і швидким зникненням на шкірі і (або) слизових оболонках міхурців та шкірним свербіжем (мал.16). Хронічна кропивниця має прояви гострої, але менше виражена, характерна рецидивуванням.

**Етіологія і патогенез.** Кропивниця – це поліетіологічне захворювання. Гостра кропивниця найчастіше викликається медикаментами, харчовими продуктами, інфекцією, укусами комах. Хронічна рецидивуюча кропивниця найчастіше пов'язана з різноманітною патологією. Окремо виділяють випадки фізичної кропивниця, пов'язаної з фізичним навантаженням, дією холоду, атмосферного тиску, вібрації, інсоляції, води.

Патогенез кропивниця в багатьох моментах залишається невиясненим, хоча визнано, що основним механізмом різних її видів є вивільнення медіаторів алергії опасистими клітинами. Вазодилатація та підвищення проникливості посткапілярних венул викликають утворення еритематозних міхурів. Деякі медіатори подразнюють нервові закінчення, викликаючи свербіж, а в деяких випадках й біль. Якщо пошкоджуються глибокі шари шкіри, підшкірна клітковина, розвивається набряк Квінке.

**Клінічна картина** кропивниці типова. Основним елементом є поява міхура з еритемою, що нагадує сліди впливу кропиви чи комариний укус. Характерним є також поява свербіжу, в тяжких випадках – болю в ділянці ураження. Процес є повністю зворотним.



**Мал 16** Різні за величиною і формою шкірні прояви кропивниці

**Ангіоневротичний набряк або набряк Квінке (гігантська кропив'янка)** – це обмежений набряк шкіри, підшкірної клітковини та слизових оболонок. Найчастіше проявляється на губах, повіках, тильній стороні кистей рук. При поширенні набряку на ділянку носоглотки та дихальних шляхів виникає загроза задухи (мал.17.).



**Мал.17.** Набряк Квінке

**Набряк Квінке** буває гострим і гострим рецидивуючим (3 і більше епізодів протягом 3-6 місяців).

### **Клінічні критерії набряку Квінке:**

- частіше асиметричний набряк;
- блідо-рожеве забарвлення шкіри;
- рідко супроводжується свербіжем, частіше – печія або болючість;
- для розрешення набряку потрібно більше 24 годин;
- характерною локалізацією є гідрофільні тканини: обличчя (периорбітальні ділянки, губи), волосиста частина голови, ротова порожнина (язик), глотка, статеві органи, кисті, дорсальна поверхня стоп, однак, в принципі, набряк може розвиватися в різних ділянках;
- одночасно з шкірними проявами можуть визначатися набряки суглобів, слизових оболонок, в тому числі гортані, глотки та шлунково-кишкового тракту.

Набряк гортані є станом, що загрожує життю. Проявляється кашлем, хриплістю голосу, ядухою, стридорозним диханням. Можлива смерть внаслідок асфіксії.

Набряк слизової оболонки шлунково-кишкового тракту супроводжується кишковою колікою, нудотою, блюванням.

Описані також випадки розвитку набряку мозку, міокарда.

**Поліноз (сінна лихоманка, весняний катар)** – це алергічне захворювання, обумовлене пилком рослин. Найчастіше проявляється у вигляді сезонного *алергічного риніту, кон'юнктивіту*. У деяких випадках може супроводжуватись розвитком бронхоспазму, приступами бронхіальної астми чи іншими симптомами алергії.

**Етіологія і патогенез.** Причиною полінозу є пилок рослин. Першою ланкою патогенезу полінозу є проникнення пилку в організм. Це обумовлено, з однієї сторони, наявністю в структурі пилку «фактору проникливості», що сприяє проникненню пилку через епітелій слизових оболонок, а з іншої, порушенням захисних, бар'єрних функцій верхніх дихальних шляхів.

Досить важливим фактором для розвитку полінозу є генетична детермінована схильність до розвитку алергії.

Унаслідок розвитку місцевої алергічної реакції і проникності розчинних фракцій алергенів в лімфатичні та кровоносні судини відбувається наростання рівня сенсibiliзації та залучення в алергічний процес тканин, що не мають прямого контакту з пилком (нижні відділи дихальних шляхів, ШКТ, сечовидільна система тощо).

**Клінічна картина.** Перші клінічні прояви полінозу, як правило, виникають в молодому віці, до 20 років, хоча дане захворювання може розвиватись у будь-якому віці.

Полінозу притаманна чітка сезонність та гострі, рецидивуючі ринокон'юнктивальні й респіраторні симптоми. Тяжкість сезонного загострення залежить від концентрації пилку в повітрі, тривалості пилкового сезону, ступеня індивідуальної чутливості. Навіть після зниження концентрації пилку в повітрі в окремої категорії хворих протягом тривалого часу спостерігаються прояви полінозу у зв'язку з неспецифічним реагуванням на різні фактори (сильний запах, забруднення повітря, зміна температурного режиму тощо).

У деяких хворих на поліноз відмічаються симптоми ушкодження внутрішніх органів, прояви яких мають чітку сезонність та повну зворотність після закінчення сезону полінації.

До клінічних проявів полінозу відносять: сезонний, пилковий алергічний риніт, сезонний, пилковий алергічний кон'юнктивіт, атопічну, пилкову бронхіальну астму тощо.

**Алергічний риніт** – одна із форм клінічного прояву полінозу при розвитку алергічної реакції на слизовій оболонці носа. Характеризується масивними слизистими виділеннями з носа. Часто супроводжується свербіжем, чханням, відчуттям закладення носа.

Стікання слизу по задній стінці глотки викликає сухий кашель, голос стає хриплим. Алергічний риніт може супроводжуватись головним болем, болем в ділянці додаткових пазух носа і носовими кровотечами.

**Об'єктивне обстеження.** При риноскопії помітні набряклі блідорожеві або синюшно-сірі носові ходи. Виділення з носа прозорі. Крім того, звертають на себе увагу:

1) темні кола під очима, що виникають внаслідок венозного застою, який викликаний набряком слизової носа та додаткових пазух;

2) аденоїдне обличчя – відкритий рот, темні кола під очима, сонний вигляд обличчя. Алергічний риніт, який виникає в ранньому дитинстві, викликає порушення розвитку лицевого відділу черепа. Внаслідок чого дитина постійно дихає ротом, формується «готичне піднебіння», подовжена, плоска верхня щелепа, недорозвинене підборіддя;

3) при огляді ротоглотки помітні гіпертрофовані лімфатичні фолікули.

У діагностиці полінозів і алергічного риніту зокрема має значення дослідження виділень з носа. Матеріал отримують за допомогою тонкої ватної палички, яку залишають в носі на 2-3 хв. Отриманий вміст переносять на предметне скельце та висушують. Мазок зафарбовують і досліджують під мікроскопом. Для сезонного алергічного риніту характерним є нагромадження еозинофілів, їх відносна кількість перевищує 10% загального числа лейкоцитів. В сезон цвітіння рослин кількість еозинофілів може досягати 80-90%.

У загальному аналізі крові відмічається помірна еозинофілія, абсолютна кількість еозинофілів може перевищувати  $700 \text{ мкл}^{-1}$ . Допомагає в діагностиці визначення загального рівня IgE в сироватці крові за допомогою радіоімуносорбентного тесту, алергену шляхом постановки нашкірних, внутрішньошкірних проб, провокаційних проб,



коли алерген наносять на слизову носа і слідкують за появою характерних ознак алергічного риніту.

**Алергічний кон'юнктивіт** – одна із форм клінічного прояву алергії, що характеризується різким розвитком почервоніння і свербіжу слизової оболонки ока (мал.18).

Найчастішими причинами, що призводять до розвитку алергічного кон'юнктивіту, крім пилку квітів і дерев, є домашній та бібліотечний пил, епідермальні алергени (шерсть, пух, лупа тварин та птахів, сухий корм для акваріумних рибок тощо), харчові та медикаментозні алергени, косметичні засоби тощо.

Виникнення алергічних ушкоджень очей визначається характером імунopatологічних реакцій в організмі по відношенню до екзогенних алергенів. Алергічні реакції очей формуються та перебігають за механізмами гіперчутливості негайного типу (I тип алергічних реакцій).



**Мал.18 Гіперемія кон'юнктиви**

**Клініка.** Симптоми алергічного кон'юнктивіту найчастіше розвиваються гостро, від декількох хвилин до 12 годин після контакту з алергеном, уражаються обидва ока. Одностороннє ураження можливе тільки в тих випадках, коли наявний прямий контакт ока з причинним алергеном.

До основних клінічних проявів алергічного кон'юнктивіту відносять гіперемію, набряк кон'юнктиви, слъозотечу, іноді світлобоязнь. Характерний виражений свербіж очей, що заставляє пацієнта розтирати очі, а це, в свою чергу, призводить до посилення свербіжу.

Слъозотеча при алергічному кон'юнктивіті може бути обумовлена спазмом гладеньких м'язів слъозовивідних шляхів та гіперсекрецією слъозної рідини під впливом медіаторів, які вивільняються в патохімічну стадію алергічної реакції

При огляді ока неозброєним оком і офтальмоскопом видно набряклість повік, гіперемію та набряклість кон'юнктиви. У передній камері ока гіперсекреція водянистої рідини, яка не містить патологічних додатків (кров, гній тощо). При цитологічному дослідженні виділень з кон'юнктиви знаходять збільшення відносного

вмісту еозинофілів (від 10%). Мають значення в діагностиці позитивний алергологічний анамнез, шкірні тести, виявлення специфічних IgE-АТ в сироватці крові.

**Анафілактичний шок** – найтяжчий прояв алергії, генералізована реакція всього організму на контакт з алергеном. Характеризується початковим збудженням з подальшим пригніченням ЦНС, бронхоспазмом і різким зниженням артеріального тиску.

**Етіологія і патогенез.** Найчастіше зустрічається анафілактичний шок, викликаний різноманітними лікарськими препаратами, особливо при їхньому парентеральному введенні, застосуванні вакцин та сироваток, пилкових антигенів, деяких харчових продуктів, при укусах бджіл, ос, джмелів, шершнів.

Існуюче уявлення про патогенез анафілактичного шоку включає:

- наявність сенсibiliзації та утворення антитіл до даного антигену;
- участь системи комплементу з утворенням під впливом протеолітичних ферментів (схожих на отруту кобри) з компонентів C<sub>3</sub> та C<sub>5</sub> «анафілатоксинів» - глікопротеїдів;
- вивільнення гістаміну;
- включення кінінової системи з масивним утворенням брадикініну;
- агрегацію формених елементів крові, тромбоутворення у найдрібніших судинах, паравазальний набряк, порушення мозкового кровообігу.

**Клінічні критерії.** За ступенем тяжкості умовно виділяють **легкий, середньотяжкий, тяжкий та вкрай тяжкий (смертельний) шоки.**

Анафілактичний шок проявляється різноманітними симптомами. У високосенсибілізованих хворих ані доза, ані шлях введення не грають вирішальної ролі у виникненні шоку. Найчастіше він розвивається після довенного або внутрішньом'язового введення дози антигену, яка може бути невеликою (наприклад, у межах 5-10 мл поліглюкіну у вену).

Передвісники шоку – це прогресуючий неспокій, відчуття жару та приливу крові до обличчя, сплутаність свідомості, здавлювання у грудях зі зростанням утруднення дихання. Розлади функцій посилюються стрімко, іноді передвісники можуть бути відсутніми або залишитися непоміченими.

Розрізняють декілька типів анафілактичного шоку:

1. з переважанням гострих гемодинамічних порушень (критичне зниження АТ);

2. з переважанням дихальних розладів (спазм бронхіол, гостра емфізема, розвиток набряку легень);

3. абдомінальна форма (больовий синдром за типом гострого живота, колапс).

У будь-якому випадку можлива раптова зупинка серця, та на перший план завжди виходять критичне зниження АТ внаслідок розширення судин, порушення мікроциркуляції та гострого підвищення проникності судинної стінки; порушення зовнішнього дихання на ґрунті бронхоспазму, прогресуюча гіпоксія; судоми.

Деякі хворі дуже швидко втрачають свідомість. Більшість скаржиться на раптову слабкість, експіраторну задишку, ядуху, кашель, відчуття стискання грудей, страх смерті, виділення з носа, запаморочення, зниження зору та слуху, свербіж шкіри, відчуття жару у всьому тілі, остуду, біль по всьому животі, у серці, нудоту, блювання, позиви на стілець, сечовиділення. Спостерігається холодний піт, ціаноз або різка гіперемія шкіри, іноді блідість, судоми, розширення зіниць, піна з рота, набряк обличчя, поширені уртикарні висипання на шкірі, затримка сечовиділення, мимовільна дефекація, частий ниткоподібний пульс, низький АТ, глухість тонів серця, експіраторна задишка, над легенями вислуховуються сухі хрипи, іноді різкий набряк язика з його прикусом, набряк гортані, можуть зростати явища набряку легень.

В одних випадках смерть настає упродовж 5-30 хвилин при явищах асфіксії, в інших - через 24-48 години та більше у зв'язку з незворотними змінами у життєво важливих органах, найчастіше від ниркової та серцево-судинної недостатності, шлунково-кишкових кровотеч.

При сприятливому закінченні після нівелювання гострих явищ у хворих деякий час спостерігається лихоманка, адинамія, періодичне блювання, пронос, шкірний свербіж, кропивниця, біль у м'язах, животі, попереку, напади бронхіальної астми тощо.

**Профілактика анафілактичного шоку** полягає в тому, що після анафілактичної реакції хворий повинен знати свій алерген (навіть перехресний) і носити паспорт алергіка, а лікарські препарати таким особам краще вживати per os.

## **Симптоми і синдроми алергічної природи, які хворий може лікувати**

## **безрецептурними ЛП в межах відповідального самолікування при консультативній допомозі провізора**

Будь-який прояв алергії потребує консультації лікаря для вибору тактики лікування, профілактики повторних алергічних реакцій. Отримавши консультацію лікаря, більшість пацієнтів дотримується профілактичних заходів, а у випадку повторення епізодів алергії вдаються до самопомоги.

**Факторами, що сприяють виникненню алергічних захворювань, є:**

- наявність спадкової схильності до алергічних реакцій;
- сенсibiliзація при контакті з алергенами в ранньому дитячому віці (в тому числі внутрішньоутробно);
- вплив тютюнового диму;
- вплив промислових відходів, що сприяють сенсibiliзації;
- споживання в харчовому раціоні великої кількості солодкого – посилюється вираженість прояву алергічних реакцій;
- психоемоційний стрес;
- періоди гормональної перебудови організму – період статевого дозрівання, вагітність, лактаційний період, клімакс, менструальний період;
- вплив сонячної радіації.

**Звернутися до лікаря повторно необхідно в наступних випадках:**

- з'явилися нові прояви алергії (наприклад, на фоні кропив'янки відмічаються затруднене дихання, приступи ядухи);
- прояви алергії не вдається усунути раніше приписаними медикаментами;
- прояви алергії, які гостро виникли, зберігаються протягом тривалого часу чи епізодично повторюються.

**Ситуації, що потребують екстреної діагностики та лікування:**

- виникли загрозливі життю симптоми – тяжка задишка, ядуха, затруднене дихання, порушення зі сторони нервової системи, різке зниження артеріального тиску;
- виникли ознаки набряку гортані – хриплість голосу, «гавкаючий» кашель, затруднення дихання;

- поширення алергічного набряку на верхню половину обличчя;
- прояви вираженого неспокою, почуття страху, вираженої слабості;
- підвищена рухова активність;
- абдомінальний синдром – поява нудоти, можливе блювання, а пізніше приєднання болю в животі різної інтенсивності.

**При розпитуванні пацієнта слід звернути увагу на:**

- а) певний зв'язок захворювання з підозрюваним алергеном (при вдиханні, вживанні з їжею, при безпосередньому контакті, ін'єкціях);
- б) гостроту чи скороминучість цих явищ, їх повторюваність при контакті з алергеном;
- в) ефект елімінації – покращення стану при усунуванні алергена;
- г) інформацію про еозинофілію;
- д) ефект антигістамінних чи глюкокортикостероїдних засобів.

Як правило, шкірні прояви алергії, алергічні риніти й кон'юнктивіти пацієнти лікують самі з допомогою провізора.

## **Підходи до медикаментозного лікування алергічних станів**

Лікування хворих на алергічні реакції проводять зазвичай в два етапи:

- виведення хворого із гострого стану;
- специфічна гіпосенсибілізація і комплекс заходів, спрямованих на зміну реактивності хворого та попередження виникнення повторних загострень (неспецифічна гіпосенсибілізація).

Терапія алергічних хворих повинна бути етіотропною, патогенетичною та симптоматичною. Етіотропна полягає в попередженні, припиненні й елімінації дії, що викликає алергію. Патогенетична та симптоматична терапія здійснюються за допомогою широкого арсеналу лікарських засобів та полягає у виявленні провідного типу алергічної реакції, а також блокуванні розвитку кожної стадії й усуненні симптомів алергії.

Виходячи із Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 03.11.2008 № 629, рекомендації з раціонального вибору

протиалергічних середників при поширених алергічних захворюваннях є наступними:

**Лікування кропивниці** - виявлення та лікування захворювань шлунково-кишкового тракту та гепато-біліарної системи, виявлення алергену.

Непрацюючим пацієнтам рекомендувати антигістамінні препарати першого покоління (димедрол, супрастин, тавегіл тощо), працюючим – препарати II та III поколінь (терфенадин, астемізол та ін.). Призначати гістаглобулін – початково по 0,1 мл, щоденно збільшуючи дозу на 0,1 мл, довести до 1,0 мл, а потім по 1,5 мл через день. Ефективність гістоглобуліну знижується при проведенні повторних курсів лікування.

При гострій кропивниці, викликаній прийомом всередину лікарських і харчових речовин, показані послаблюючі засоби, гіпосенсибілізуючі препарати - 10% розчин кальцію хлориду внутрішньовенно, глюконат кальцію внутрішньом'язово, антигістамінні препарати. У важких випадках напад можна зняти введенням підшкірно 1 мл адреналіну, кортикостероїдних препаратів (при загрозовому набряку гортані краще вводити їх внутрішньовенно краплинно (1-2 мг/кг маси тіла). Зовнішньо призначають противосвербіжні засоби: 1% спиртовий розчин ментолу, саліцилової кислоти, календули.

При хронічній кропивниці необхідно виявити етіологічний чинник. У разі виявлення алергену показана специфічна гіпосенсибілізація, санація осередків хронічної інфекції, лікування хвороб шлунково-кишкового тракту, дегельмінтизація. При порушеннях нервової системи - седативна терапія. Рекомендується молочно-рослинна дієта з виключенням збуджуючих засобів. У разі сонячної кропивниці - фотодесенсибілізуючі препарати (делагіл, плаквеніл).

### **Надання допомоги при набряку Квінке**

1. Призупинення надходження алергену (лікарського, харчового).
2. Введення парентеральних антигістамінних лікарських засобів з переходом на пролонговані антигістамінні препарати 2-3-го поколінь.

3. Внутрішньовенне введення ГКС: преднізолон (дорослим – 60-150 мг, дітям – з розрахунку 1 мг на 1 кг маси тіла) або дексаметазон – 8-12 мг.

4. Симптоматичне лікування.

5. При загрозі ядухи – інтубація трахеї, штучна вентиляція легень, інгібітори протеаз і фібринолізу.

Після зникнення шкірних проявів набряку Квінке проводять обстеження пацієнта (з урахуванням попереднього введення антигістамінних препаратів і ГКС) для виявлення їх причинного фактора. При встановленні такого проводять його елімінацію, при невиявленні продовжують гіпоалергенну дієту, максимальне обмеження контакту з екзоалергенами і тригерними факторами, застосування антигістамінних препаратів, лікування супутніх захворювань.

**Лікування алергічного риніту й кон'юнктивіту.** Програма лікування хворого на поліноз повинна включати роботу з пацієнтом, дієтотерапію, медикаментозну терапію, специфічну імунотерапію.

При **сезонних алергічних ринітах** при *легкому перебігу захворювання* призначають оральні швидкодіючі неседативні блокатори H<sub>1</sub>-рецепторів чи антигістамінні препарати (або кромоглікат натрію) місцево в очі чи в ніс;

– **при середньої тяжкості з переважно назальними симптомами** – глюкокортикостероїди в ніс вдень (на початку сезону з антигістамінними препаратами чи кромоглікатом натрію в очі). У випадку неефективності – консультація спеціаліста з проведенням алергічних тестів. Можлива імунотерапія. При переважанні **очних симптомів** – оральні неседативні блокатори H<sub>1</sub>-рецепторів вдень чи глюкокортикостероїди або ж кромоглікат натрію в очі. Можлива імунотерапія.

При **алергічному риніті протягом цілого року** обов'язковим є виявлення алергенів і призначення назальних глюкокортикостероїдів протягом тривалого часу.

Хворим на **поліноз** у період цвітіння причинно-значущих рослин рекомендується уникати відвідування заміської зони (ліс, луг), парків та

скверів у місті. Необхідно завішувати квартирки марлею або тканиною, що зменшує надходження пилку в житло. При алергічному ураженні шкіри як прояві полінозу рекомендується носити одяг з довгими рукавами і довгі брюки. У квартирі не слід ставити букети живих і сухих квітів, розводити квітучі рослини.

У лікуванні дітей з полінозами не рекомендується застосовувати фітопрепарати.

З раціону харчування хворих на поліноз рекомендується виключати перехресно-реагуючі харчові продукти, мед. При сенсibiliзації до пилку злакових обмежуються хлібо-булочні вироби, манна, пшенична, вівсяна, перлова крупи, макарони.

Медикаментозна терапія включає базисні протизапальні препарати, антагоністи  $H_1$ -гістамінових рецепторів, симптоматичні засоби.

Для базисної протизапальної терапії *алергічного риніту та кон'юнктивіту* застосовуються кромони і топичні стероїди. У дітей лікування починається з призначення кромонів (кромоглікату або недокромілу натрію). При алергічному риніті кромоглікат натрію призначають не менше 2 мг на одне введення в кожну ніздрю 3-4 рази на добу. При алергічному кон'юнктивіті кромоглікат натрію закапують у кон'юнктивальний мішок по 2 мг в кожне око 3-4 рази на добу. При сезонному алергічному риніті і кон'юнктивіті лікування починають за 3-4 тижні до сезону полінації і проводять протягом усього періоду запилення причинно-значущих рослин.

Препарати кромоглікату натрію для лікування алергічного риніту: кромогексал (дозований аерозоль для інтраназального застосування, 1 доза - 2,8 мг; дозований назальний спрей, 1 доза - 2,8 мг); кромоглін (дозований назальний спрей, 1 доза - 2,8 мг); кромосол (дозований аерозоль назальний, 1 доза - 2,6 мг).

Препарати для лікування алергічного кон'юнктивіту: кромогексал (очні краплі, 1 крапля - 1 мг); хай-крім (очні краплі, 1 крапля - 1 мг);



іфірал (очні краплі, 1 крапля - 1 мг); лекролін (очні краплі, 1 крапля - 1 мг); аллергокром (очні краплі, 1 крапля - 1 мг).

Нові можливості в терапії алергічного риніту відкрилися з початком широкого впровадження в практику препаратів недокромілу натрію для інтраназального застосування. Розроблена спеціальна форма недокроміл натрію в вигляді спрею для носа і очних крапель - ІРТА.

При відсутності ефекту від нестероїдних протизапальних засобів або виражених клінічних проявах риніту, поєднаних з поліпозними розростаннями слизової оболонки носа, алергічних синуситів призначають місцеві стероїди. Топічні стероїди застосовують, як правило, у дітей, призначаючи 1/2 дози, рекомендованої дорослим, в 1-2 прийоми в залежності від тривалості дії препарату. Стероїди вводять у кожную ніздрю. При одноразовому режимі дозування їх призначають зазвичай вранці. При сезонному алергічному риніті стероїди показані в період максимальної виразності симптомів з наступним поступовим переходом на нестероїдні протизапальні препарати.

Крім протизапальних препаратів, при алергічних ринітах показані антигістамінні засоби. У сучасній алергології антигістамінні засоби першого покоління в лікуванні полінозу не використовують. Антигістамінні препарати другого покоління (астемізол, терфенадин, лоратадин, цетиризин, ебастін) мають вираженіший антигістамінний ефект, тривалішу дію. У астемізолу і цетиризину є додозалежний седативний ефект. Обидва препарати метаболізуються в печінці і повинні обережно застосовуватися у пацієнтів з її патологією. Для лікування алергічних ринітів можуть застосовуватися лоратадин (klarитин і його аналоги), цетиризин (зіртек), ебастін (кестін).

Нові можливості в лікуванні полінозу відкрили антигістамінні засоби третього покоління. Вони позбавлені недоліків препаратів другого покоління, а також у кілька разів активніші. Першим представником антигістамінних препаратів третього покоління є телфаст - високо селективний блокатор рецепторів гістаміну.

Антигістамінні препарати можуть також застосовуватися місцево у вигляді ендоназального спрею і очних крапель. До антигістамінних препаратів місцевого застосування відносять ацеластін (аллергоділ) і левокабастін (гістімет), які можуть бути рекомендовані дітям старше 5 років.

Симптоматичне лікування алергічного риніту включає призначення за показаннями судинозвужувальних препаратів. Слід звернути увагу пацієнта на обережне застосування пероральних судинозвужувальних препаратів, здатних здійснювати побічну дію на центральну нервову систему. Треба уникати також тривалого (більше 5-6 днів) та частого застосування місцевих судинозвужувальних засобів, оскільки це призводить до порушення мікроциркуляції в слизовій оболонці носа і формуванню медикаментозного риніту.

**Лікування анафілактичного шоку** потрібно розпочинати негайно. Інтенсивну терапію починають там, де у хворого виник шок, і тільки після виведення із критичного стану або, навпаки, за відсутності ефекту може постати питання про переведення пацієнта у відділення інтенсивної терапії (реанімації). Об'єм допомоги включає ряд послідовних обов'язкових заходів.

1. Припинити введення медикаменту або алергену, які викликали шок.

2. Хворого покласти, повернути голову обличчям убік, трохи висунути нижню щелепу, щоб уникнути асфіксії блювотними масами або набряклим язиком, останній необхідно зафіксувати.

3. Якщо анафілактичний шок – результат введення медикаменту або алергену в кінцівку, необхідно накласти джгут проксимальніше місця введення приблизно на 25 хвилин (кожні 10 хвилин необхідно послаблювати джгут на 1-2 хвилини). На місце введення препарату або укусу комахи прикладають щось холодне на 10-15 хвилин. Якщо анафілактичний шок – результат укусу комах, треба виийняти жало.

4. Негайно ввести адреналін. Початкову дозу (0,5-1 мл 0,1% адреналіну гідрохлориду) бажано ввести внутрішньовенно, але це практично можливо тільки тоді, коли голка знаходиться вже у вені. В разі, коли вена спала, щоб не втрачати час, адреналін вводять внутрішньом'язово або підшкірно, після чого – додатково внутрішньовенно 0,5-1 мл адреналіну в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Не рекомендують вводити в одне місце більше 0,2 мл адреналіну, оскільки він має судинозвужувальну дію і гальмує власне всмоктування. Краще вводити його по 0,1-0,2 мл у різні ділянки тіла кожні 10-15 хвилин до виходу хворого з колаптоїдного стану. Додатково, як засіб боротьби з колапсом, рекомендують введення 2 мл кордіаміну. Слід зазначити, що загальна доза адреналіну не повинна перевищувати

2-3 мл.

5. Якщо стан хворого не покращується, необхідні внутрішньовенні крапельні вливання: у 300 мл 5% розчину глюкози додають 1-2 мл 0,2% норадреналіну або 1,0 мл 1% розчину мезатону, 125-250 мг гідрокортизону гемісукцинату або 90-120 мг преднізолону, або 8 мг дексазону, або 8-16 мг дексаметазону. При набряку легень дози глюкокортикостероїдних гормонів слід збільшити. Діуретики при набряку легень, який розвинувся на фоні колаптоїдного стану, протипоказані, оскільки при втраті плазми в судинному руслі, що має місце при цьому стані, вони її збільшать і цим самим призведуть до підсилення гіпотонії. Діуретики при набряку легень можна застосовувати тільки після нормалізації АТ.

6. Надлишковий секрет із дихальних шляхів видаляють і проводять оксигенотерапію зі швидкістю 6-8 л/хв. Стридорозне дихання сигналізує про розвиток загрозової для життя закупорки дихальних шляхів, яка виникає внаслідок набряку гортані. У цьому разі необхідно негайно провести трахеотомію. Якщо самостійне дихання через трахеостому не забезпечує адекватного газообміну, то в трахею вводять трубку з манжеткою, яку приєднують до апарату штучної вентиляції легень.

7. Проводять оксигенотерапію до ліквідації тяжкого стану.

8. У центральну вену вводять катетер для ін'єкцій рідин і ліків. Для відновлення внутрішньосудинного об'єму вливають великі кількості рідини (3-6 л/добу) зі швидкістю до 1 л/год під контролем сечовиділення. Своє основне призначення вони виконують, відновлюючи кровообіг на рівні мікроциркуляції, що покращує перфузію тканин. Окрім цього, використовують 0,9% розчин натрію хлориду (500-1000 мл), 5% розчин глюкози (1000-4000 мл), 5% розчин альбуміну (500-1000 мл). Для боротьби з ацидозом вводять 100-200 мл 5% розчину натрію гідрокарбонату під контролем рН та вмісту CO<sub>2</sub>. Для підтримки серцевої діяльності призначають строфантин, корглікон.

9. Лікування кортикостероїдами продовжують 4-6 діб. Добова доза глюкокортикостероїдів – 100 мг преднізолону.

10. Антигістамінні засоби краще вводити після відновлення показників гемодинаміки, оскільки вони можуть викликати гіпотензивну дію. Ці препарати не мають миттєвої дії. Їх можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. У тяжких випадках вводять кожні 3-4 години.

11. При бронхоспазмі вводять 10 мл 2% розчину еуфіліну внутрішньовенно повільно. Інколи він викликає зупинку серця, особливо у хворих із дихальним ацидозом.

12. Якщо шок виник від пеніциліну, потрібно ввести внутрішньом'язово 1 млн ОД пеніцилінази в 2 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або дистильованої води. Якщо анафілактичний шок виник унаслідок застосування біциліну, пеніциліназу вводять протягом 3 днів.

13. Усі хворі у стані анафілактичного шоку підлягають госпіталізації терміном не менше 1 тижня. Прогноз залежить від своєчасної, інтенсивної та адекватної терапії, а також ступеня сенсibilізації організму. Виведення хворого з гострого стану не означає, що патологічний процес завершиться сприятливо. Пізні

алергічні реакції, які відзначаються у 2-5% хворих, котрі перенесли анафілактичний шок, а також алергічні ускладнення з ураженням життєво важливих органів і систем організму, можуть у подальшому загрожувати життю. Вважати результат сприятливим можна тільки через 5-7 днів після гострої реакції.

Слід враховувати, що після гострої фази починається післяшоковий період - 3-4 тижні, протягом якого можуть виникнути рецидиви та розвинути ускладнення (фаза вторинних уражень), в тому числі і летальні: повна відсутність тромбоцитів і припинення згортання крові, збільшення концентрації фібриногену, біль у животі, кров'янисте блювання, діарея з тенезмами; ураження нервової системи, геміпарези, менінгізм; артропатії, гепатолієнальний синдром.

### **10.3. Клінічна фармакологія лікарських засобів, які застосовуються для лікування алергозів**

**Глюкокортикостероїди.** Ці препарати володіють вираженою протиалергічною дією, здійснюючи вплив на всі ланки патогенезу алергічної реакції. В той же час препарати даної групи володіють значною кількістю побічних дій, в зв'язку з чим в будь-якій лікарській формі (навіть для місцевого застосування) повинні призначатися виключно за рецептом після консультації лікаря!

**Фармакодинаміка.** 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, зменшується проникність стінки капілярів й ексудація. У зоні запалення зменшується накопичення лейкоцитів, знижується активність макрофагів і фібробластів. Гормони індукують синтез у лейкоцитах спеціальних білків ліпокортинів, які пригнічують активність фосфоліпази А2. Пригнічується синтез арахідонової кислоти і відповідно зменшується продукція протаноїдів (простагландинів, тромбоксану), лейкотрієнів і

фактора, що активує тромбоцити (ФАТ). Глюкокортикоїди стабілізують клітинні та лізосомні мембрани, запобігають звільненню лізосомних ферментів з протеолітичною активністю, у результаті пригнічується альтернативна фаза запалення.

Імунодепресивна дія глюкокортикоїдів пов'язана з пригніченням активності Т-і В-лімфоцитів, зменшенням продукції інтерлейкінів та інших цитокінів, зниженням вмісту комплекменту в крові, циркулюючих лімфоцитів та макрофагів, а також пригніченням фактора — інгібітора міграції (МІФ). Протиалергічна дія глюкокортикоїдів зумовлена стабілізацією клітинних мембран базофільних 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, посиленні скорочень серця. Різновидом протишокової дії можна вважати антитоксичний ефект глюкокортикоїдів. Крім того, це важливий компонент антистресової дії препаратів.

**Фармакокінетика.**  $T_{1/2}$  природніх кортикостероїдів в плазмі — близько 1,5 год., синтетичних — 1,5 — 4 год. Тривалість дії глюкокортикостероїдів визначається  $T_{1/2}$  в тканинах. Для кортизолу цей показник складає 8-12 год., для дексаметазону — до 3 діб. Як правило, ті глюкокортикостероїди, які швидко виводяться з крові, швидко виводяться й з тканин. Близько 70% ендогенних кортикостероїдів метаболізується в печінці, де утворюються неактивні водорозчинні кон'югати, які виводяться з сечею.

**Показання до системного призначення кортикостероїдів в алергології:**

1. Тяжкі алергічні реакції, що створюють загрозу для життя, - астматичний статус, анафілактичний шок, синдром Лайєла.

2. Алергічні реакції, які не формують загрози життю, однак суттєво погіршують стан хворого, - тяжкий алергічний контактний дерматит, сироваткова хвороба, тяжкий сезонний алергічний риніт, приступи бронхіальної астми.

3. Тяжкі хронічні алергічні захворювання при неефективності інших методів лікування; на початку терапії іншими лікарськими засобами, поки їх дія ще не розвинулась; при тяжких загостреннях.

4. Якщо раніше тривало призначались кортикостероїди, то при загостренні їх зазвичай також призначають.

Порівняльна характеристика різних глюкокортикостероїдів для системного призначення і їх побічні ефекти приведена у розділі 3.

Побічні дії глюкокортикоїдів для системного використання описані у розділі 10.5.

Для ліквідації шкірних алергічних реакцій широко застосовуються ГКС місцевої дії. В основному це гелі, лосьйони, мазі і креми (табл.59)

*ТАБЛИЦЯ 59*

<b>Кортикостероїди для місцевого застосування</b>	
<b>Міжнародна назва</b>	<b>Торгова назва, форма випуску</b>
<b>I</b>	
Бетаметазону дипропіонат 0,05%	Дипролен (крем, мазь, гель)
Клобетазолу дипропіонат 0,05%	Темоват (крем, мазь)
Дифлоразону діацетат 0,05%	Псоркон (мазь)
Улобетазолу пропіонат 0,05%	Ультрават (крем, мазь)
<b>II</b>	
Амцинонід 0,1%	Циклокорт (мазь)
Бетаметазону дипропіонат	Альфатрекс (мазь)

0,05%	Максиват (мазь)
Дезоксиметазон 0,05—0,25%	Топікорт (гель, крем, мазь)
Дифлоразон 0,05%	Флорон (мазь) Максифлор (мазь)
Флуоцинонід 0,05%	Лідекс (крем, мазь, гель, розчин)
Галцинонід 0,1%	Галог (крем, мазь, розчин)
<b>III</b>	
Амцинонід 0,1%	Циклокорт (лосйон)
Бетаметазону бензоат 0,025%	Бенізон (гель) Утикорт (гель, мазь)
Бетаметазону дипропіонат 0,05%	Альфатрекс (крем, лосйон) Дипрозон (крем) Максиват (лосйон)
Бетаметазону валерат 0,1%	Бетатрекс (мазь) Валізон (мазь)
Дифлоразону діацетат 0,05%	Флорон (крем) Максифлор (крем)
Флутиказону пропіонат 0,05%	Кутіват (мазь)
Мометазону фууроат 0,1%	Елокон (мазь)
Триамцинолону ацетонід 0,5%	Аристокорт (крем, мазь) Кеналог (крем, мазь)
<b>IV</b>	
Амцинонід 0,1%	Циклокорт (крем)
Бетаметазону бензоат 0,025%	Бенізон (мазь)
Дезоксиметазон 0,05%	Топікорт LP (крем)
Флудроксикортид 0,05%	Кордран (мазь)
Флуоцинолону ацетонід	Синалар (0,025% мазь) Флуонід (0,025% мазь)



	Синалар НР (0,02% крем)
Галцинонід 0,025%	Галог (крем, мазь)
Мометазону фураат 0,1%	Елокон (крем, лосйон)
Триамцинолону ацетонід 0,1%	Аристокорт (мазь) Кеналог (мазь)
<b>V</b>	
Алклометазону дипропіонат 0,05%	Акловат (крем, мазь)
Бетаметазону бензоат 0,025%	Бенізон (крем) Утикорт (крем, лосйон)
Бетаметазону валерат 0,1%	Бета-Вал (крем) Бетатрекс (крем, лосйон) Валізон (крем, лосйон)
Клокортолону пивалат 0,1%	Клодерм (крем)
Десонід 0,05%	ДезОвен (мазь) Тридезилон (мазь)
Флудроксикортид 0,05%	Кордран (крем, лосйон, 0,025% мазь)
Флуоцинолону ацетонід 0,025%	Флуонід (крем) Синалар (крем) Синемол (крем)
Флутиказону пропіонат 0,05%	Кутиват (крем)
Гідрокортизону бутират 0,1%	Локоїд (крем, мазь)
Гідрокортизону валерат 0,2%	Весткорт (крем, мазь)
Триамцинолону ацетонід 0,1%	Аристокорт (крем) Кеналог (крем, лосйон, 0,025% мазь)
<b>VI</b>	
Бетаметазону валерат 0,01%	Валізон (крем)
Десонід 0,05%	ДезОвен (крем, лосйон) Тридезилон (крем)

Флуметазону пивалат 0,03%	Локортен (крем)
Флуоцинолону ацетонід 0,01%	Флуонід (крем, розчин) Синалар (крем, лосйон)
Триамцинолону ацетонід 0,025%	Аристокорт (крем) Кеналог (крем, лосйон)
<b>VII</b>	
Бетаметазону валерат 0,2%	Целестон (крем)
Дексаметазон 0,1%	Декадерм (гель)
Фторметолон 0,025%	Оксилон (крем)
Гідрокортизон 1% и 2,5%	Гітон (крем, мазь, лосйон) ЛактиКер (лосйон) Прамозон (крем, мазь, лосйон) Синакорт (крем)
Метилпреднізолон 0,25%	Медрол (крем)

Примітка. Препарати розміщені у списку за вираженістю фармакодинамічного ефекту – від максимального до мінімального.

У порівнянні з ГКС для системного застосування препарати місцевої дії їх майже не мають. Вони обмежуються шкірними проявами.

**II. Антигістамінні препарати (блокатори H<sub>1</sub>-гістамінорецепторів).** Основним медіатором алергії є гістамін. Власне ефекти гістаміну визначають більшість клінічних проявів алергічних реакцій.

Фармакологічні властивості гістаміноблокаторів обумовлені їх здатністю блокувати рецептори до гістаміну, внаслідок чого зменшується вираженість проявів алергічних реакцій. Крім основного, протиалергічного ефекту, препарати даної групи можуть володіти седативним (пригнічення ЦНС) та М-холінолітичним (атропіноподібним) впливом.

На сучасному етапі антигістамінні препарати поділяють на три покоління. В основу класифікації закладені: тривалість дії, фармакокінетичні особливості, негативні реакції.

ТАБЛИЦЯ 60

**Порівняльна характеристика антигістамінних препаратів I покоління**

Міжнародна назва	Дифенгідратин	Клемастин	Хлоропірамін	Хифенадін	меогідролін	Ципрогептадін	Прометазин
Торгова назва	Алергін, димедрол	ин, тавегіл, ривтагил	Супрастін	Фенкарол	Азолін, діазолін	Перитол, протадин	Дипразин, піпольфен
Седативний ефект	++	+/-	+	-	-	+	+++
М-холінолітичний ефект	+	+	+	-	+	+/-	+
Початок дії	2 год.	2 год.	2 год.	2 год.	2 год.	2 год.	20 хв.
Частота прийому на добу	3-4 разів	2 рази	2-4 разів	3-4 разів	1-3 разів	3-4 разів	2-4 разів
Час прийому	Після їжі	Перед їжею	Під час їжі	Після їжі	Після їжі	Після їжі	Після їжі
Можливість призначення дітям	Після 2 міс.	Після 1 року	Після 1 міс.	+	Після 2 роки	Після 6 місяців	Після 2 міс.

					В		
Можливість призначення вагітним	-	Тільки за строгими показаннями	-	Не рекомендується в I триместрі вагітності	+	-	-
Взаємодія з іншими ліками	Посилює дію снодійних, седативних, й інгібіторів MAO-тиків	Посилює дію снодійних, седативних й інгібіторів MAO	Помірно посилює дію снодійних та нейролептиків	Дані відсутні	-	Кофеїн зменшує пригнічуючий вплив ципрогептадину на ЦНС. При сумісному використанні з трициклічними антидепресантами можливе посилення М-	Посилює дію наркотичних, снодійних, місцевоанестезуючих препаратів. Посилює ефекти гіпотензивних засобів та послаблює дію парасимпатоміметиків.

						холінолі тичної дії та пригніч ення ЦНС. Препара т потенці ює анальгез уючу дію опіодн их анальге тиків, а також ефекти транкві лізаторі в.	
--	--	--	--	--	--	--	--

**Обмеження для клінічного використання антигістамінних препаратів I покоління:** астено-депресивний синдром; глаукома; спастичні явища зі сторони шлунково-кишкового тракту; атонія кишечника та сечового міхура; всі види діяльності, що потребують високої уваги та швидкої реакції.

*ТАБЛИЦЯ 61*

**Порівняльна характеристика антигістамінних препаратів II покоління**

<b>Мінародна назва</b>	<b>Терфенадин</b>	<b>Астемізол</b>	<b>Лоратидин</b>	<b>Цетиридин</b>	<b>Ебастин</b>	<b>Азеластин</b>	<b>Акривастин</b>
------------------------	-------------------	------------------	------------------	------------------	----------------	------------------	-------------------

Торгова назва	трексил, теридин, терфед	астемісан, гісманал, міброн	кларитин, лоратидин, лорфаст, флорітан	зіртек, цетрин, цетризет	Кестин	Алергоди л	Семпрекс
Седативний ефект	Може бути	Немає	Немає	Може бути	Немає	Немає	Може бути
М-холінолітичний ефект	Є	Немає	Немає	Немає	Немає	Немає	Може бути
Початок дії	1-3 год.	1-2 год.	30 хв.	30 хв.	1 год.	30 хв.	30 хв.
Частота прийому на добу	1-2 разів	1 раз	1 раз	1-2 разів	1 раз	1-2 разів	3 разів
Зв'язок з прийомом їжі	Немає	Є	Немає	Під час їжі	Немає	Немає	Немає
Час прийому	У будь-який час, краще натще	Натще або за 1 год. до їжі	В будь-який час	У 2-й половині дня, краще перед сном	У будь-який час	Спрей - в будь-який час, таблетки - на	У будь-який час

						ніч	
Можливість призначення дітям	Після 6 років	Після 2 років	Після 2 років	Після 2 років	Після 12 років	Після 6 років	Після 12 років
Можливість призначення вагітним	-	-	-	-	-	-	-
Взаємодія з іншими ліками	Макроліди, метронідазол і похідні імідазолу посилюють токсичність терфенадину	Макроліди, метронідазол і похідні імідазолу посилюють токсичність астемізолу	Кетоконазол, циметидин і еритроміцин збільшують концентрацію лоратадину в крові	Не встановлено	Не рекомендується використання з кетоконазолом і еритроміцином	Не встановлено	Посилює дію на ЦНС наркотичних, снодійних і седативних засобів
Побічні ефекти	Шлуночкові аритмії, подовження	Шлуночкові аритмії, брадикардія	Сухість в роті (рідко)	Головний біль, збудження,	Головний біль, сухість в роті,	Сухість в роті, нудота	Можлива сонливість

ення інтерва лу Q-T, брадика рдія, колапс, bronхо спазм, гіпокалі емія, гіпомаг ніемія, збільше ння активно сті трансам іназ	рдія, колапс, bronхо спазм, збільше ння активно сті трансам іназ		сухість в роті (інколи )	нудота (інколи ) диспепс ичні явища	та (інко ли)	ь, пору шенн я уваг и
---	---	--	-----------------------------------	--	--------------------	--------------------------------------

**Характерні особливості антигістамінних препаратів II покоління:** володіють високою специфічністю і спорідненістю з H<sub>1</sub>-гістамінорецепторами; нехарактерна M-холінолітична дія; в терапевтичних дозах не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, не здійснюють седативного та снодійного впливів; можуть використовуватись у будь-який час доби (в тому числі в першій половині дня); добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті; не встановлений зв'язок між абсорбцією препарату та прийомом їжі; не викликають тахіфілаксії; володіють швидким початком дії і вираженою тривалістю основного ефекту (до 24 год.); приймаються 1 раз на добу

**Антигістамінні препарати III покоління** представлені в останні роки препаратом «Телфаст» (фексофенадину гідрохлорид). Телфаст – високоселективний блокатор H<sub>1</sub>-гістамінорецепторів, який не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, не володіє седативним та снодійним ефектами, швидко всмоктуюється в шлунково-кишковому тракті і характеризується пролонгованою дією. Безпечність використання препарату у вагітних і дітей до 12 років вивчена недостатньо, тому в даний час цій категорії хворих прийом препарату не рекомендується.



**Форми алергічної патології, при яких рекомендується призначення антигістамінних препаратів:** алергодерматози з вираженим свербіжем (гостра і хронічна кропив'янки); «холодова» кропив'янка; набряк Квінке; поліноз; цілорічний або сезонний алергічний риніт; цілорічний або сезонний кон'юнктивіт; реакції на укуси комах; медикаментозна алергія; псевдоалергічний синдром на харчові продукти; попередження алергічних ускладнень при вакцинації.

**ІІІ. Бронходилататори.** До розширюючих бронхи ЛП відносять М-холіноблокатори й метилксантини.

**М-холінолітичні засоби** - *атропін, скополамін, метантелінію бромід* – попереджують бронхоспазм, однак неефективні при бронхоспазмі, що викликаний дією гістаміну. *Атропін* викликає сухість в роті, тахікардію, нечіткість зору, володіє снодійним ефектом. Власне, завдяки цьому препарати атропіну в останні роки використовуються рідше. Дорослим атропін призначають в дозі 0,025 – 0,05 мг/кг в 3-5 мл фізіологічного розчину у вигляді інгаляцій 3-4 рази на добу. Максимальна разова доза для дорослих – 2,5 мг, для дітей – 0,05 мг/кг. Існують готові препарати атропіну для інгаляцій – 0,2% розчин, що містить 1 мг, і 0,5% розчин, що містить 2,5 мг атропіну, в ампулах по 0,5 мл. Для інгаляцій можна використовувати і розчини атропіну для парентерального введення, однак перед використанням їх необхідно розчинити.

Інші М-холіноблокатори, наприклад *іпратропію бромід (атровент)*, викликають менше побічних ефектів та володіють тривалішою дією. При бронхіальній астмі іпратропію бромід показаний в наступних випадках:

1. При поєднанні бронхіальної астми з хронічним бронхітом і при тривалому кашлі;
2. При незадовільній переносимості теофіліну та бета-адреноміметиків;
3. При неефективності бета-адреноміметиків при приступах бронхіальної астми.

Бронходилатуючий ефект атровенту настає повільно – через 30 хв. і досягає максимуму через 1,5-2 год. Частина препарату під час інгаляції осідає в порожнині ротоглотки і заковтується, не всмоктуючись.

Лікують атровентом по 20-40 мкг (1-2 вдихи аерозолу) 3 рази на добу. Препарат рекомендують більше як профілактичний засіб, ніж для зняття приступу бронхоспазму. Атровент подовжує дію  $\beta$ -агоністів при

лікуванні бронхоспазмів. Препарат більше ефективний у людей похилого віку, не викликаючи у них тахікардії, змін зору і затримки сечовипускання, як атропін.

Комбінованим засобом, що містить іпратропіум (атровент) і фенотерол (беротек) є *беродуал*, ефективність якого перевищує окремо взяті препарати.

**Метилксантини** широко використовуються при лікуванні бронхіальної астми. Найбільш поширеними препаратами є *амінофілін* і *теофілін*.

**Фармакодинаміка.** Механізм дії метилксантинів базується на їх здатності пригнічувати фосфодіестеразу – фермент, що розщеплює цАМФ, однак цей ефект спостерігається тільки при використанні теофіліну у високих дозах. Важливу роль відіграє й той факт, що метилксантини здатні блокувати аденозинові рецептори, підвищувати активність війчастого епітелію бронхів, скорочувальну здатність діафрагми, вивільнення катехоламінів наднирниками, зменшувати концентрацію внутрішньоклітинного кальцію та пригнічувати синтез простагландинів. Крім того, теофілін викликає стимуляцію дихання і серцевої діяльності, що супроводжується тахікардією, дилатацію легеневих судин, покращення ниркового кровотоку, стимуляцію ЦНС.

**Фармакокінетика.** Теофілін погано розчиняється у ліпідах і добре у воді. Застосовують у таблетках, капсулах. Короткодійчі препарати використовують для зняття приступів бронхоспазму (пік концентрації через 1-3 год.), для тривалого лікування – пролонговані препарати (1-2 рази на добу). Всмоктування з ШКТ добре, але не рекомендується застосовувати у вигляді ректальних свічок, оскільки може створитися дуже висока концентрація в крові, крім того, теофілін викликає подразнення слизової прямої кишки. Перше введення теофіліну внутрішньовенно слід проводити дуже повільно (протягом 20 хв), а ще краще – краплинно. Метаболізм метилксантинів здійснюється в основному мікросомальними ферментами печінки, виведення метаболітів – нирками. Виведення теофіліну визначається швидкістю утворення 3-метилксантину. У незміненому вигляді з сечею виводиться тільки 7-13% препарату, тому його можна призначати хворим на хронічну ниркову недостатність. Дітям першого року життя теофілін не призначають. Швидкість виведення теофіліну у різних осіб неоднакова. У дорослих  $T_{1/2}$  теофіліну складає 3-13 год., тому доза і частота його введення індивідуальна.

Побічні ефекти теофіліну – див. розділ 10.5.

Пролонговані препарати теофіліну складаються з мікрокапсул, тому терапевтична концентрація в крові постійно підтримується до 12 год., а  $T_{1/2}^1$  збільшується в 2-4 рази в порівнянні зі звичайним теофіліном. Така фармакокінетика *теодура*, *теопека*. На їх абсорбцію з ШКТ не впливає прийом їжі, на відміну від теофіліну.

Прийом пролонгованих препаратів теофіліну по 300 мг 2 р/добу забезпечує терапевтичну концентрацію в крові. Оскільки вночі метаболізм теофіліну сповільнений, пролонговані препарати теофіліну слід приймати ввечері.

**Взаємодія з іншими препаратами** Індуктори мікросомальних ферментів печінки і великі дози нікотину (у курців) прискорюють елімінацію теофіліну. В комбінації з серцевими глікозидами теофілін може збільшити ризик розвитку серцевої недостатності.

**IV. Препарати кальцію** З препаратів кальцію при алергічних станах успішно використовують кальцію хлорид. Його призначають у вигляді 5%, 10% розчину по 1 столовій ложці 2-3 рази на день після їди або внутрішньовенно по 10-15 мл 10% розчину.

**V. Стабілізатори мембран опасистих клітин** попереджують виділення медіаторів алергії (гістаміну, лейкотрієнів тощо) із опасистих клітин і тим самим зменшують інтенсивність проявів алергічної запальної реакції.

Стабілізатори мембран опасистих клітин використовуються виключно з метою профілактики виникнення алергічної реакції.

**Порівняльна характеристика стабілізаторів мембран опасистих клітин:**

**Кромоглікат натрію** (кромолін натрій, інтал, іфирал). Випускається у вигляді порошку, розчинів, капсул, дозованих аерозолів. Терапевтичний ефект розвивається поступово – через 2 тижні і більше. Перевагою препарату є добра переносимість. У дітей препарат ефективніший, ніж у дорослих. Ефективний при псевдоалергічних реакціях.

**Кетотифен** (бронітен, задитен, затифен, кетоборин, френасма). Крім попередження дегрануляції опасистих клітин, володіє антигістамінною активністю. Добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті і проникає у всі тканини. Приймається всередину у вигляді капсул чи таблеток 2 рази на добу. У дітей ефективніший, ніж у дорослих. Кетотифен добре переноситься, інколи відмічається незначна сонливість, посилення апетиту, збільшення маси тіла.

**Недокроміл натрію** (тайлед) ефективніше, ніж кромоглікат натрію, попереджує бронхоспастичні реакції, викликані різними хімічними агентами, холодним повітрям тощо. Володіє вираженою протизапальною дією незалежно від природи запального процесу. Випускається у вигляді дозованого аерозоля для інгаляцій. Придатний для щоденного використання дорослими та дітьми старше 12 років. Спочатку потрібно здійснювати по 2 інгаляції 4 рази на день, а пізніше – 2 рази на день. Терапевтичний ефект розвивається наприкінці першого тижня з моменту прийому. Використовується для профілактики приступів бронхіальної астми.

**Форми алергічної патології, при яких рекомендується призначення стабілізаторів мембран опасистих клітин:** сезонний алергічний риніт; сезонний алергічний кон'юнктивіт; профілактика приступів бронхіальної астми; алергодерматози; харчова алергія.

## **VI. Агоністи $\alpha$ - і $\beta$ -адренорецепторів.**

**Альфа-адреностимулятори (альфа-адреноміметики)** володіють судинозвужуючим ефектом, завдяки чому зменшується набряк слизової оболонки (деконгестуючий ефект). У поєднанні з НСПЗ фенілефрин, фенілпропаноламін, ефедрин і псевдоефедрин використовують всередину (таблетки, капсули) для зменшення больового синдрому й лихоманки при простудах.

Альфа-адреноміметики зменшують набряк слизової оболонки носа і кількість виділень при гострих та хронічних ринітах. Вони використовуються при алергічному, вазомоторному та інфекційному ринітах. При синуситах їх призначають для покращення відтоку із додаткових пазух носа. При середньому отиті альфа-адреностимулятори покращують прохідність слухових труб, при середньому гнійному отиті – доповнюють антимікробну терапію.

**Протипоказання.** Загальними протипоказаннями є гіперчутливість, підвищений АТ, тахікардія, виражений атеросклероз, глаукома, атрофічний риніт, гіпертиреоз, вагітність, лактація. З обережністю призначають дітям.

**Дози та спосіб введення** альфа-адреноміметиків, що використовуються при ринітах, наведені в наступній таблиці 62.

*ТАБЛИЦЯ 62*

<p><b>Альфа-адреностимулятори, що використовуються при ринітах</b></p>
--

Мінародна назва	Торгова назва	Шлях введення	Доза для дітей	Доза для дорослих	Примітки <sup>(а)</sup>
Адреналін	Адреналін (0,1% розчин)	Місцево	Не рекомендується	Максимальна доза — 1 мл протягом 15 хв	Внаслідок короткої тривалості дії та частих побічних ефектів використовується лише для зупинки носових кровотеч та під час оториноларингологічних операцій. При ринітах використовується рідко
Псевдофедрин	Судафед (таблетки по 30 і 60 мг, сироп, 30 мг/5 мл)	Всередину	4 мг/кг /доба в 4 прийоми	60 мг кожні 6—8 год.	Стереоізомер ефедрину. За дією подібний до ефедрину, однак викликає менше збудження, нервовість, підвищення АТ. Входить до складу багатьох комбінованих препаратів, які
	Новафед (капсули по	Всередину	Дітям старше 12 років	1 капсула чи таблетка кожні	

## Альфа-адреностимулятори, що використовуються при ринітах

Мінародна назва	Торгова назва	Шлях введення	Доза для дітей	Доза для дорослих	Примітки <sup>(а)</sup>
	<p>120 мг, капсули тривалої дії, 120 мг)</p> <p>Афринол Репетабс (таблетки тривалої дії, 120 мг)</p>		1 капсула чи таблетка кожні 12 год.	12 год.	<p>використовуються при ринітах.</p> <p>Неефективний при бронхіальній астмі</p>
Фенілефрин	Мезатон, Нео-Синефрин (0,125% розчин для дітей, 0,25% і 1%)	Місцево	Дітям 2—6 років — по 1 краплі і 0,125% розчин у кожну	По 1—2 краплі 0,25—1% розчину або 1—2 інгаляції 0,25—0,5% аерозолу в кожну	За побічними діями подібний до ефедрину та адреналіну, однак викликає менші збудливість, тривожність, нервозність, підвищення АТ.

## Альфа-адреностимулятори, що використовуються при ринітах

Мінародна назва	Торгова назва	Шлях введення	Доза для дітей	Доза для дорослих	Примітки <sup>(а)</sup>
	розчин, 0,25% і 0,5% аерозоль)		ніздрю кожні 2—4 год. Дітям 6—12 років — по 1—2 краплі і 0,25% розчину або 1—2 інгаляції 0,25% аерозолу в кожну ніздрю кожні 4 год	ніздрю кожні 4 год.	Тривале використання може викликати посилення набряку слизової носа. При прийомі всередину неефективний.
Фенілпропаноламін	Фенілпропаноламін (коротк	Всередину	У дітей молодших	25 мг кожні 4 год., максимал	За побічними діями подібний до ефедрину, однак викликає

## Альфа-адреностимулятори, що використовуються при ринітах

Мінародна назва	Торгова назва	Шлях введення	Доза для дітей	Доза для дорослих	Примітки <sup>(а)</sup>
	<p>ої дії, таблетки по 25 і 50 мг, тривалої дії в таблетках по 25 і 50 мг та капсулах по 75 мг). Пропагест (таблетки по 25 мг)</p>		<p>6 років використовують тільки під наглядом лікаря<sup>(б)</sup></p>	<p>ьна доза — 150 мг/доба</p>	<p>меншу збудливість, тривожність, нервозність. Входить до складу багатьох комбінованих препаратів, що містять H<sub>1</sub>-блокатори</p>
<p>Нафазолін</p>	<p>Привін (0,05% розчин та аерозоль)</p>	<p>Місцево</p>	<p>Дітям молодше 12 років не рекомендується</p>	<p>По 2 краплі в кожну ніздрю кожні 3 год. або по 2 інгаляції</p>	<p>Похідні імідазолу ефективні при місцевому застосуванні, оскільки володіють тривалим</p>



## Альфа-адреностимулятори, що використовуються при ринітах

Мінародна назва	Торгова назва	Шлях введення	Доза для дітей	Доза для дорослих	Примітки <sup>(а)</sup>
			ся	її в кожну ніздрю кожні 4—6 год.	судинозвужуючим ефектом. Серед побічних ефектів виділяють аритмії.
Оксиметазолін	Африн, Нео-Синефрин (0,05% аерозоль тривалої дії, 0,05% розчин і 0,025% розчин для дітей). Дристан (0,05% аерозоль	Місцево	Дітям 2—5 років — по 2—3 краплі і 0,025% розчин у в кожну ніздрю кожні 12 год. Дітям старше 6 років — по 2—4 краплі і 0,05%	По 2—4 краплі 0,05% розчину або 2—3 інгаляції в кожну ніздрю кожні 12 год.	Ті ж

## Альфа-адреностимулятори, що використовуються при ринітах

Мінародна назва	Торгова назва	Шлях введення	Доза для дітей	Доза для дорослих	Примітки <sup>(a)</sup>
	тривалої дії)		розчину або 2—3 інгаляції в кожну ніздрю кожні 12 год.		
Тетризолін	Тізін (0,1% розчин, 0,05% розчин для дітей)	Місцево	Дітям 2—6 років — по 2—3 краплі 0,05% розчину в кожну ніздрю кожні 4—6 год. Дітям старше 6 років — по	По 2—4 краплі 0,1% розчину в кожну ніздрю кожні 4—6 год.	Ті ж. Дітям молодше 6 років призначають дуже обережно

## Альфа-адреностимулятори, що використовуються при ринітах

Мінародна назва	Торгова назва	Шлях введення	Доза для дітей	Доза для дорослих	Примітки <sup>(а)</sup>
			2—4 краплі 0,1% розчину в кожну ніздрю кожні 4—6 год.		
Ксилометазолін	Нео-Синефрин П (0,1% аерозоль і розчин, 0,05% розчин для дітей)	Місцево	Дітям молодшим 2 років не призначають. Дітям 2—12 років — по 2—3 краплі 0,05% розчину в кожну	2—3 краплі 0,1% розчину чи 2 інгаляції аерозолю в кожну ніздрю кожні 8—10 год.	Ті ж
	Отривін (0,1% аерозоль і розчин, 0,05%				

## Альфа-адреностимулятори, що використовуються при ринітах

Мінародна назва	Торгова назва	Шлях введення	Доза для дітей	Доза для дорослих	Примітки <sup>(а)</sup>
	розчин для дітей)		ніздрю кожні 8—10 год.		

(а) Альфа-адреностимулятори для місцевого застосування призначають при гострому риніті. Тривалість лікування не повинна перевищувати 5 діб. При необхідності тривалішого застосування препарати призначають всередину. При артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, захворюваннях щитоподібної залози, а також при одночасному прийомі трициклічних антидепресантів альфа-адреностимулятори слід використовувати з обережністю. Абсолютні протипокази до застосування альфа-адреностимуляторів — використання інгібіторів МАО та виражені побічні ефекти — безсоння, головокружіння, тремор, аритмії.

(б) Входить до складу багатьох комбінованих препаратів, що містять Н<sub>1</sub>-блокатори.

**Побічні ефекти** - див. розділ 10.5.

**Взаємодія з іншими засобами.** Одночасне призначення з інгібіторами МАО й трициклічними антидепресантами підвищує АТ. Деконгестанти сповільнюють всмоктування місцевоанестезуючих засобів, продовжують їх дію. У поєднанні з іншими судинозвужуючими засобами можливе виникнення побічних ефектів.

**Коротка характеристика окремих препаратів:**

*Ксилометазолін* -  $\alpha$ -адреностимулятор, знімає набряк слизової носа через кілька хвилин на кілька годин. Не всмоктується.

*Оксиметазолін* – місцевий  $\alpha$ -адреностимулятор аналогічної дії. Тривалість ефекту 6-8год.

*Тетризолін* -  $\alpha$ -адреностимулятор місцевої й загальної дії. При місцевому застосуванні ефект 4-8год. При вживанні всередину має центральну седативну дію.

*Ефедрин* – симпатоміметик з  $\alpha$ -і  $\beta$ -адреностимулюючим ефектом. Здійснює вазоконстрикторну, бронходилатуючу й психостимулюючу дію. Підвищує загальний судинний периферичний опір, АТ, збільшує силу й частоту серцевих скорочень, покращує атріовентрикулярну провідність, збільшує тонус скелетної мускулатури, стимулює ЦНС. При прийомі всередину має тривалу дію, при повторному введенні через 10-30 хвилин пресорна дія знижується (розвивається тахіфілаксія). Метаболізується печінкою, виводиться нирками.

**Показання до застосування:** риніт, поліноз, кропив'янка, міастенія, отруєння снодійними і наркотичними препаратами.

Протипокази і побічні ефекти, як і у всіх  $\alpha$ -адреностимуляторів.

**Взаємодія з іншими ЛС.** Одночасне застосування з інгібіторами MAO викликає різке підвищення АТ, з неселективними  $\beta$ -адреноблокаторами – зменшення бронхолітичної дії.

Не слід призначати його перед сном і в кінці дня, не застосовувати тривалий час (привикання, зловживання).

**Бета-адреностимулятори (бета-адреноміметики)** широко використовуються для лікування бронхіальної астми завдяки їх здатності розширювати бронхи.

**Фармакодинаміка.** Бета-адренорецептор пов'язаний з двома білками клітинної мембрани: G-білком та аденілатциклазою. Взаємодія бета-адреноміметика з рецептором викликає конформаційну зміну G-білка, активуючи аденілатциклазу. Цей фермент запускає цАМФ – іншого посередника, з допомогою якого реалізується ефект бета-адреностимулятора.

Препарати, що збільшують внутрішньоклітинну концентрацію цАМФ і/або зменшують рівень цГМФ, забезпечують активну бронходилатацию. Це стимулятори  $\beta$ -адренергічних рецепторів (симпатоміметики) прямої дії (*адреналін, ізопреналін, орципреналін, тербуталін, салбутамол, фенотерол*) і непрямой дії (*ефедрин, теофедрин, солутан* і т.д.).

Універсальні симпатоміметики діють на  $\alpha$  і  $\beta$ -адренорецептори – *адреналін і ефедрин*, дія яких вже описана вище.

На даний час основним показанням до їх застосування є гострі астматичні приступи, анафілактичні реакції, епізоди бронхоспазму з переважанням набряку слизової.

Агоністи  $\beta$ -адренорецепторів поділяють на препарати селективної й неселективної дії.

Неселективні симпатоміметики стимулюють  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -адренорецептори, що викликає побічні ефекти у хворих з патологією бронхів і веде до смерті від одночасної патології серцево-судинних захворювань. Це *ізопреналін* (новодрин, ізадрин, ізупрел), *орципреналіну сульфат* (алупент, астмопент).

*Ізопреналін* можна призначати всередину, сублінгвально, парентерально й інгаляційно. Найкращим шляхом введення є інгаляційний, коли препарат швидко метаболізується в легеневій тканині (хоча метаболіт його може сам викликати бронхоспазм), і сублінгвальною через його пресистемний метаболізм. Максимальний ефект ізопреналіну при інгаляційному введенні в дозі 0,04 мг/вдих настає через 1-3 хв і триває 1-1,5 год. Сублінгвальні таблетки в дозі 10-20 мг і пролонговані форми з поступовим звільненням (савентрин) використовуються в кардіології для лікування блокад серця в добовій дозі від 180 до 840 мг. Внутрішньовенна форма ізопреналіну також використовується в кардіології при блокадах, шоку (2 мг краплинно у 400 мг фізіологічного розчину).

*Орципреналін* має активність в 10-40 разів меншу, ніж ізопреналін. Краще всмоктується при вживанні всередину.

Селективні симпатоміметики – *сальбутамол*, *фенотерол*, *тербуталін*, пролонгований *сальметерол* – вибірково діють лише на  $\beta_2$ -адреноблокатори. Вони не викликають ускладнень з боку серцево-судинної системи (тахікардії, гіпертензії, головного болю). Тим не менше, ці препарати мають тривалість дії 4-6 год., що особливо незручно вночі.

*Сальбутамол* – найбезпечніший бронходилататор-симпатоміметик. Можна його призначати всередину, парентерально й інгаляційно. Добре всмоктується у ШКТ, через 30 хв. є у плазмі. Можна вводити у пряму кишку, тоді його концентрація у крові буде ще вища. Виділяється нирками. При інгаляційному введенні не метаболізується у речовини з  $\beta$ -блокуючими властивостями. Бронходилатуючий ефект розвивається повільніше, як у ізопреналіну (на 4-5 хв) і максимально проявляється на 40-60 хв, тривалість ефекту 4-5 год.

Дозування всередину – 8-16 мг/добу, дом'язово 500 мкг через 4 год., довенно болюсом 250 мкг з наступним введенням 5-20 мкг/хв. Інгаляційно 100 мкг/вдих по 1-2 вдихи не більше 6 разів на добу. Серед побічних ефектів – тахікардія і тремор рук.

Значно ефективнішою є пролонгована форма сальбутамолу *вольмакс* (в таблетках до 2 разів на добу) з ефектом осмотичного насоса, що здійснює постійну терапевтичну концентрацію в плазмі.

*Фенотерол* дещо активніший від сальбутамолу, має довший період піввиведення. Швидко всмоктується після перорального й інгаляційного введення як з ШКТ, так і з слизової дихального тракту, і швидко виводиться з сечею. Не кумулює, не проникає через плаценту і не накопичується в молоці матері.

Побічні ефекти як у сальбутамолу, але їх значно менше. Препарат призначають по 200-400 мкг (1-2 вдихи) 2-3 рази в день.

*Тербуталін* використовують всередину парентерально й інгаляційно. Препарат у 2 рази активніший, як ізопреналін і у 4 рази слабший за частотою виникнення побічних ефектів. Дія триває 4-4,5 год. Період піввиведення складає 3-4 год. Пероральна доза 2,5-5 мг 3-4 рази/добу, інгаляційно по 1-2 вдихи (0,25-0,5 мг) кожні 6 год.

Пролонговані препарати адреноміметиків діють повільно, тому можуть використовуватися з метою профілактики приступів і загострень.

*Сальметерол* – це новий пролонгований  $\beta_2$  –агоніст з тривалістю дії до 12 год. Ліпофільність препарату в 10 тис. разів перевищує сальбутамол, тому препарат швидко проникає через мембрану. Сальметерол гідролізується печінкою, виводиться через 72 год.

Мінімальний ризик виникнення побічних ефектів і висока тривалість ефекту зробили його широко вживаним препаратом в дозі 50мкг 2 р/добу.

Препарати бета-адреностимуляторів, широко вживані при atopічній бронхіальній астмі, їх фармакокінетика, дозування й найчастіші побічні ефекти представлені в табл. 63.

**ТАБЛИЦЯ 63**

**Бета-адреностимулятори, що використовуються при бронхіальній астмі**

Міжнар одна назва	Торгов а назва, форма випуск у	Спос іб введ ення	Дози		Поч ато к дії, хв.	Ма кси мал ьна дія	Три валі сть дії, год.	Найчаст іші побічні ефекти
			Для дітей	Для дорос лих				

## Катехоламіни

Адреналін	Адреналін (розчин 1:1000)	П/ш	0,01 мл/кг, максимальна доза — 0,4 мл.	0,3—0,5 мл	5-15	18 х в.	0,5-1	Збудження, неспокій, аритмії, нудота, пітливість, головний біль, блідість, головокружіння, рідше —
			Можна вводити кожні 20 хв., загальні кількості ін'єкцій не більше 3					
	Сус-Фрин (водна суспензія, 1:200)	П/ш	0,005 м л/кг, максимальна доза — 0,15 мл.	0,1—0,3 мл	5-15	1-3 год.	4-6	психічні розлади. Вагітним, людям старшого віку, хворим на серцево-судинні і психічні захворювання, цукровий діабет, тиреотоксикоз призначають 3
			Можна вводити кожні 6 год.					



							обережні стю
	Медиха лер-Епі (дозова ний аерозол ь, 1 доза — 0,16 мг)	Інгал яцій ний	1—2 вдохи кожні 4 год.	5-15	18 х в.	0,5	Див. вище. Не є засобом вибору
	Примат ен Міст (дозова ний аерозол ь, 1 доза — 0,2 мг)	Інгал яцій ний	1—2 вдохи кожні 4 год.	5-15	18 х в.	0,5	
	Бронка йд Міст (дозова ний аерозол ь, 1 доза — 0,25 мг)	Інгал яцій ний	1—2 вдохи кожні 4 год.	5-15	18 х в.	0,5	
Рацепін ефрин	Вапоне фрин (2,25%	Інгал яцій	Дітям старше 4 років	0,25 — 0,5 мл	5-15	18 х в.	0,5

	розчин для інгаляцій)	ний	— 0,25 мл розчиняють в 1,0—2,5 мл стерильної води або фізіологічного розчину, інгаляцію повторюють кожні 4 год.	розчиняють в 1,0—2,5 мл стерильної води або фізіологічного розчину, інгаляцію повторюють кожні 4 год.				
Етилнорепінефрин	Бронкефрин (розчин, 2 мг/мл)	Підшкірний	0,02 мл/кг, максимальна доза — 0,5 мл.	0,3—1,0 мл	5-15	18 хв.	0,5-1	Див. побічні дії адреналіну
			Можна ввести повторно 2 рази з інтервалом 20 хв.					
Ізопрена	Ізупрел	Інгал	Дітям	0,25	2-5	5 хв.	1,5-	Див.

лін	(0,5% і 1% розчин для інгаляцій)	яційний	молодше 10 років — 0,25 мл 0,5% розчину розчиняють в 1,0—2,5 мл стерильної води або фізіологічного розчину	— 0,5 мл 0,5% розчину розводять в 1,0—2,5 мл стерильної води або фізіологічного розчину, інгаляцію повторюють кожні 4 год.			2	побічні дії адреналіну. При інгаляції може посилюватись бронхоспазм
	Дуо-Медихалер — комбінований препарат ізопрен	Інгаляційний	Дорослим та дітям старшого віку по 1—2 вдихи кожні 4—6 год.		2-5	5 хв.	1,5-2	

аліну і феніле фрину (дозовий аерозоль, 1 доза містить 0,16 мг ізопреналіну і 0,24 мг феніле фрину)					
Ізупрел Містометр (дозовий аерозоль, 1 доза — 131 мкг)	Інгаляційний		2-5	5 хв.	1,5-2
Норізадрин Аеротрол (дозовий аерозоль,	Інгаляційний		2-5	5 хв.	1,5-2

	1 доза — 0,12 мг)							
	Медиха лер-Ізо (дозова ний аерозол ь, 1 доза — 80 мкг)	Інгал яцій ний			2-5	5 хв.	1,5- 2	
Ізоетари н	Бронкоз ол (1% розчин для інгаляці й)	Інгал яцій ний	Дітям молодш е 10 років — 0,25 мл розчиня ють в 1,0— 2,5 мл стериль ної води або фізіолог ічного розчину , інгаляці ю повтор	0,25 — 0,5 мл розчи няють в 1,0— 2,5 мл стери льної води або фізіол огічн ого розчи ну, інгаля цію повто рюють	2-5	5 хв.	1,5- 2	Побічні дії такі ж, як у адреналі ну та ізопрена ліну, але менш виражені

			юють кожні 4 год.	ь кожні 4 год.				
	Бронко метр (дозова ний аерозол ь, 1 доза — 340 мкг )	Інгал яцій ний	Дорослим та дітям старшого віку по 1— 2 вдохи кожні 3-4 год		2-5	5 хв.	1,5- 2	
Бітолтер ол	Торнал ат (дозова ний аерозол ь, 1 доза — 370 мкг )	Інгал яцій ний	Дорослим та дітям старше 12 років по 2— 3 вдохи кожні 6—8 год. або по 2 вдохи кожні 4 год.		3-4	0,5- 1 го д	5-8	Побічні ефекти такі ж, як у інших бета- адреност имулятор ів
	Торнал ат (0,2% розчин для інгаляці й)	Інгал яцій ний	0,5 мл розчиняють в 2—3,5 мл стерильного фізіологічного розчину, інгаляцію повторяють кожні 4 год. <sup>(a)</sup>		< 5	0,5- 1 го д.	6-8	

## Препарати, що не відносяться до катехоламінів

Орципр еналін	Алупент , Метапре л (таблетк и по 10 і 20 мг, сіроп — 2 мг/мл)	Всер един у	Дітям молодш е 6 років по 1,3— 2,6 мг/к г/доба на 4 прийо ми. При вазі менше 27 кг — по 10 мг кожні 6 год., при вазі більше 27 кг — по 20 мг кожні 6 год.	20 мг кожні 6 год.	30	2- 2,5 го д.	До 5	Рідше проявля є побічну дію, ніж адренал ін та ізопрен алін. При прийомі всереди ну спостер ігаютьс я тремор, збудже ння, нервові сть, тахікар дія, підвище ння АТ
	Алупент , Метапре л (дозован ий аерозоль ,	Інгал яцій ний	По 2— 3 вдохи кожні 4 год.	Макс ималь на доза для дітей старш ого	5- 10	5- 10	3- 5 год.	

1 доза — 0,65 мг)				віку та дорос лих — 12 вд охів на добу			
-------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Алупент , Метапре л (5% розчин для інгаляці й)	Інгал яцій ний	0,1— 0,2 мл розчиня ють в 1,0— 2,5 мл стериль ної води або фізіолог ічного розчину , інгаляці ю повтор юють кожні 4 год.	0,2— 0,3 мл розчи няють в 2,5 мл стери льної води або фізіол огічн ого розчи ну, інгаля цію повто рюют ь кожні 4 год.	5- 10	3- 5 год.	До 5
---	----------------------	---	--	----------	--------------	------

Алупент (0,4% і	Інгал яцій	По вмісту 1 ампули 4 рази		5-	3-	До 5
--------------------	---------------	------------------------------	--	----	----	------



	0,6% розчин в ампулах )	ний	на добу <sup>(а)</sup>	10	5 год.			
Сальбутамол	Вентолін, Провентил (таблетки по 2 і 4 мг)	Всередину	Початкова доза для дорослих та дітей старше 12 років — 2—4 мг 3—4 рази на добу		20	2-4 год.	6-8	В порівнянні з іншими бета-адреноміметиками рідше проявляє побічну дію. Іноді викликає тремор
	Вентолін, Провентил (сироп, 0,4 мг/мл)	Всередину	Початкова доза для дітей 2—6 років — 0,1 мг/кг 3 рази на добу, максимальна доза — 2 мг 3 рази на добу, для дітей 6—12 років — 2 мг 3—		20	2-4 год.	6-8	

			4 рази на добу				
Вентолі н, Провент ил (дозован ий аерозоль , 1 доза — 90 мкг)	Інгал яцій ний	1—2 вдохи кожні 4—6 год.	< 5	1 год.	4-6	В терапев тичних дозах не виклика є побічно ї дії	
Вентолі н, Провент ил (0,5% розчин для інгаляці й)	Інгал яцій ний	0,5 мл розчиняють в 2,5 мл стерильної води чи фізіологічного розчину, інгаляції проводять 3— 4 рази на добу	< 5	1 год.	4-6		
Вентолі н, Провент ил, Айрет (0,083% розчин для інгаляці	Інгал яцій ний	Дорослим і дітям старше 12 років — 3 мл 4 рази на добу	< 5	1 год.	4-6		

й)							
Вентолі н (порошо к для інгаляці й в капсула х по 200 мкг)	Інгал яцій ний	Дорослим і дітям старше 4 років по 1 капсулі кожні 4—6 год.	5	1 год.	3-4		
Волмакс (таблетк и тривалої дії по 4 і 8 мг)	Всер един у	Дорослим і дітям старше 12 років по 4— 8 мг кожні 12 год.	—	—	—	При прийомі Волмакс у в дозі 8 мг 2 рази на добу концент рація сальбут амолу в плазмі змінюєт ься таким ж чином, як при прийомі Вентолі ну в дозі 4 мг	

								кожні 6 год.
Феноте рол <sup>(б)</sup>	Беротек (таблетк и по 2,5 мг)	Всер един у	Дорослим і дітям старше 12 років по 2,5 мг 2— 3 рази на добу <sup>(а)</sup>		20	2- 4 год.	6-8	Див. побічну дію сальбут амолу
	Беротек (дозован ий аерозоль , 1 доза — 0,2 мг)	Інгал яцій ний		1— 2 вдо хи кожні 6— 8 год. , але не більш е 3 вдо хів протя гом3 год.	< 5	1 год.	6-8	
Тербут алін	Брикані л, Бретин (таблетк и по 2,5 і 5,0 мг)	Всер един у	Дітям 12— 15 років — по 2,5 мг кожні 8 год. <sup>(а)</sup>	Дітям старш е 15 ро ків і дорос лим — 5 мг кожні	30	2- 4 год.	4-8	Рідше проявля є побічну дію, ніж адренал ін та ізопрен алін. Інколи

				8 год.				спостерігаються тремор, збудження, нервовість, тахікардія, підвищення АТ
	Бриканіл, Бретин (розчин для ін'єкцій, в ампулах по 1 мг/мл)	П/ш	0,25 мг, ін'єкцію повторюють через 15—30 хв., потім кожні 4—6 год. <sup>(а)</sup>	5	0,5-1 год.	1,5-4	Побічна дія така, як в адреналіну, зазвичай спостерігається при	
	Бретаір (дозований аерозоль, 1 доза — 2,5 мг)	Інгаляційний	1—2 вдохи кожні 4—6 год. <sup>(а)</sup>	1-2	15 хв.	6-8	дозах, що перевищують 0,25 мг	
Пірбуте рол	Максейр (дозован	Інгаляцій	1—2 вдохи кожні 4—	5	0,5-1 год.	5	Побічна дія така	

	ий аерозоль , 1 доза — 0,2 мг)	ний	6 год <sup>(а)</sup>				ж, як в інших бета- адрено міметик ів.
Сальме терол	Серевен т (дозован ий аерозоль , 1 доза — 0,021 мг )	Інгал яцій ний	2 вдохи кожні 12 год. <sup>(а)</sup>	13- 18	3- 4 год.	12	Побічна дія така ж, як в інших бета- адрено міметик ів. Не признач ають при приступ ах бронхиа льної астми

(а) Не рекомендований МОЗ дітям молодше 12 років.

(б) Не рекомендований FDA.

**Побічна дія** – див. розділ 10.5.

**УІІ. Детоксикуюча терапія.** Важливе місце в лікуванні алергій належить сорбентам – ентеросорбентам, гемосорбції й плазмаферезу, коли компоненти алергії сорбуються на ентеросорбентах у кишечнику й виділяються з організму у першому випадку або за допомогою апаратних методів видаляються з цільної крові чи плазми крові відповідно комплекси антиген-антитіло.

#### **10.4. Підходи до раціонального вибору ЛП при захворюваннях алергічної природи. Спільне застосування протиалергічних засобів, взаємодія ліків з іншими фармакологічними групами**

Раціональна фармакотерапія алергічних захворювань базується на 4 основних принципах:

- усунення алергену з організму хворого;
- використання засобів, які неспецифічно пригнічують алергічні реакції без урахування характеристики конкретного алергена;
- імуносупресивна терапія;
- специфічна гіпосенсибілізація або специфічна імунотерапія

Правильний вибір і раціональне використання протиалергічних препаратів у комплексній терапії алергічних захворювань дозволяють знімати гострі прояви алергії, досягнути високої ефективності лікування при мінімальних побічних проявах та попередити виникнення її повторного загострення.

Класичними показаннями для призначення антигістамінних препаратів є алергічні риніт і кон'юнктивіт, кропив'янка та набряк Квінке, atopічний дерматит.

Не дивлячись на досить вагомий негативний ефект Н<sub>1</sub>-блокаторів I покоління (короткочасність дії, багаторазовий прийом протягом доби, кокаїноподібна місцевоанестезуюча дія, хінідиноподібний вплив, седативний ефект, стимуляція апетиту, дисфункція шлунково-кишкового тракту, порушення зору, сечовиділення, тахіфілакція тощо), вони й досі займають міцні позиції в алергологічній практиці. Це пов'язано, по-перше, з нагромадженим досвідом використання цих засобів, по-друге, з наявністю побічних ефектів, які в певній клінічній ситуації можуть виявитись бажаними (зокрема, наявність антисеротонінової активності, місцевоанестезуючого чи седативного ефекту), по-третє, з низькою вартістю в порівнянні з препаратами II та III покоління. Наявність ін'єкційних лікарських форм Н<sub>1</sub>-блокаторів I покоління робить їх незамінними при розвитку гострих та невідкладних станів.

## Основними перевагами препаратів II та III покоління над H<sub>1</sub>-блокаторами I генерації є:

- висока специфічність та висока спорідненість з H<sub>1</sub>-рецепторами;
- швидкий початок дії (за винятком астемізолу);
- достатня тривалість антигістамінної дії (до 24 год.) та можливість одноразового прийому протягом доби;
- відсутність блокади інших типів рецепторів, з чим пов'язані побічні ефекти H<sub>1</sub>-антагоністів I покоління;
- непрохідність через гематоенцефалічний бар'єр при використанні в терапевтичних дозах та відсутність седативної дії;
- відсутність зв'язку абсорбції препарату з прийомом їжі;
- відсутність тахіфілаксії.

Дія стабілізаторів мембран опасистих клітин поширюється на велику кількість клітин, які приймають участь в алергічній реакції, вони гальмують як ранню, так і пізню фази алергічного процесу. Спектр дії недокромілу ширший, ніж кромоглікату натрію. Володіючи високою терапевтичною ефективністю при легкій та середньотяжкій бронхіальній астмі, алергічних ринітах, кон'юнктивітах, препарати даної групи практично позбавлені побічних реакцій.

Стабілізатори мембран опасистих клітин застосовують тільки з метою профілактики, тому прийом препаратів розпочинають за 3-4 тижні до ймовірного контакту з алергеном. Стійкий ефект стабілізаторів мембран опасистих клітин розвивається протягом 10-12 тижнів постійного приймання.

У перші дні застосування препаратів кромогліциєвої кислоти (назального спрею) можливе подразнення слизової носа, що не потребує відміни препарату. Для досягнення бажаного ефекту препарати для місцевого застосування необхідно використовувати не рідше 4 разів на день.

Терапію глюкокортикостероїдами слід проводити при тяжкому перебігу алергії, а також при анафілактичному шоці та набряку Квінке (в останньому випадку препарат вибору): внутрішньовенно вводять *преднізолон* (дорослим 60-150 мг, дітям з розрахунку 2 мг на 1 кг маси



тіла). При генералізованій кропив'янці або при поєднанні кропив'янки з набряком Квінке високоефективним є *бетаметазон* 12 мг внутрішньом'язово. При набряку Квінке для попередження впливу на тканини гістаміну необхідно комбінувати антигістамінні препарати нового покоління (лоратадин) з глюкокортикоїдами.

При розвитку бронхоспазму показано інгаляційне введення  $\beta_2$  агоністів та інших бронхолітиків і протизапальних препаратів через небулайзер.

**Спільне застосування протиалергічних препаратів.** Більшість класичних антигістамінних препаратів (I покоління), а останнім часом й препарати II та III покоління успішно використовують в комбінації з адреноміметичними середниками. Особливо дане поєднання ефективно в терапії хворих на різні форми алергічного риніту. Із судинозвужуючих препаратів в склад комбінованих засобів найчастіше включають фенілпропаноламін, фенілефрин та псевдоефедрин, які містять насичене бензольне кільце, позбавлене 3'- або 4'-гідроксильних груп, а дана особливість здатна зменшити їх  $\beta$ -адренергічну активність, що покращує всмоктування при пероральному прийомі та збільшує тривалість дії. У порівнянні з іншими вазоконстрикторними препаратами дані засоби володіють меншим впливом на артеріальний тиск та практично не збуджують ЦНС, що проявляється безсонням та загальною збудливістю.

**Лоратидин** у деяких пацієнтів може проявляти дозозалежний ефект. У зв'язку з цим його необхідно з обережністю приймати з іншими  $H_1$ -блокаторами.

При одночасному призначенні з бронходилататорами *кромогліциєву кислоту* слід приймати через 20-30 хвилин після інгаляції відповідного препарату. Для профілактики встановлених алергенів дозу кромогліциєвої кислоти можна тимчасово збільшити. Щоб уникнути подразнення, бронхіту та спазму при використанні кромогліциєвої кислоти у вигляді інгаляцій, в порошок кромоглікату натрію додають 0,2 мг ізопреналіну. Інгаляційне введення кромогліциєвої кислоти дає

можливість поступово знижувати дози глюкокортикостероїдів чи бронходилататорів.

**Монтелукаст** не використовують для купірування бронхіальної астми. Дозу глюкокортикостероїдів, що призначаються одночасно з монтелукастом, потрібно поступово зменшувати.

**Дименгідринат** може викликати псевдопідвищення рівня теофіліну в сироватці крові при визначенні його за допомогою імунологічного методу.

**Теофілін, амінофілін** посилюють кардіотоксичні ефекти  $\beta$ -адреноміметиків (ймовірність розвитку аритмій).

При одночасному прийомі глюкокортикостероїдів та димедролу дія перших знижується, може підвищуватися внутрішньо очний тиск.

### **Взаємодія протиалергічних препаратів із лікарськими середниками інших груп**

**Антигістамінні препарати** несумісні з антикоагулянтами, тримепередином, блювотними засобами, М-холіноміметиками, трициклічними антидепресантами, стрептоміцином, неоміцином, канаміцином.

**Оксатомід, дифенгідрамін, прометазин, дименгідринат, клемастин, хлоропірамін, колдрекс найт, ципрогептадин, фенспірид** не слід сумісно вживати з препаратами, що пригнічують ЦНС (барбітуратами, снодійними, седативними, наркотичними анальгетиками, транквілізаторами), з алкоголем – виникає послаблення уваги, затримка реакцій відповіді, посилення наркотичної дії.

**Лоратидин** у деяких пацієнтів може проявляти дозозалежний ефект. У зв'язку з цим його необхідно з обережністю приймати з барбітуратами, бензодіазепінами, агоністами опіоїдних рецепторів, нейролептиками, трициклічними антидепресантами, етанолом, анксиолітиками, седативними та снодійними засобами.

Дифенгідрамін несумісний з натрію гідрокарбонатом, гепарином, натрію оксидутиратом, аденозинтрифосфатом натрію, панангіном і цитизином внаслідок витіснення і осадження нерозчинної основи дифенгідраміну.

Препарати, що сприяють кардіотонічній дії блокаторів  $H_1$ -рецепторів: проти аритмічні засоби (аміодарон, дизопірамід, сотало, хінідин), кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин, олеандоміцин; інгібітори зворотнього захоплення серотоніну, інгібітори ВІЛ-протеаз. Слід уникати одночасного прийому препаратів, які пригнічують обмін і виведення із організму речовин, подовжують інтервал Q-T та викликають гіпокаліємію, гіпомагніємію, гіперкальциємію. Вплив на інтервал Q-T більш виражений у жінок, осіб похилого віку та з генетичною схильністю. У дітей існує підвищене поступлення ліків в ЦНС. Тому використання *оксатоміду* дітям у віці до 6 років може викликати передозування.

Загрозливі життю шлуночкові аритмії розвиваються при комбінації *лоратидину* з макролітами, хінідином, ітраконазолом, флуконазолом, кетоконазолом. Циметидин, еритроміцин і кетоконазол порушують метаболізм лоратидину за рахунок інгібування ізоензиму 3A4 цитохрому P450, що призводить до підвищення концентрації препарату в плазмі крові. Тому лоратидин не можна одночасно приймати з кетоконазолом, ітраконазолом, еритроміцином, циметидином.

Носіння контактних лінз при лікуванні *аз еластином*, *дифенгідрамином*, *клемастиним* може викликати сухість очних яблук.

Призначення дифенгідраміну в період лактації може викликати парадоксальну стимуляцію ЦНС у дітей грудного віку. Дифенгідрамін несумісний з вітаміном С, натрію бромідом, гентаміцином (гараміцином).

**Дифенгідрамін, прометазин, хлоропірамін** володіють тератогенною дією на плід (полідактилія, деформація стоп, гіпоплазія легеневої тканини, нирок та сечового міхура) та можуть викликати явища абстиненції у новонароджених (підвищена збудливість, тривога).

Використовувати їх необхідно тільки у випадках гострої клінічної необхідності. *Хлоропірамін, колдрекс найт* не можна поєднувати з трициклічними антидепресантами, снодійними та місцевими анестетиками. Колдрекс найт не рекомендується використовувати з препаратами, що містять парацетамол.

При одночасному прийомі колдрекс найт та похідних кумаринів чи варфарину посилюється їх антикоагулянтна дія.

Хлоропірамін можна поєднувати з кофеїном чи фенаміном, але при сумісному використанні його зі снодійними чи седативними засобами посилюється центральна депресивна дія.

Одночасне використання *ципрогептадину* з трициклічними антидепресантами може посилювати М-холіноблокуючу дію і пригнічуючий вплив на ЦНС. Розчин *кромогліциєвої кислоти* не слід інгалювати в суміші з розчинами бромгексину гдрохлориду та амброксолу гідрохлориду.

**Кетотіфен** потенціює дію седативних та снодійних препаратів. При одночасному прийомі з пероральними протидіабетичними засобами можлива поява тромбоцитопенії. На початку лікування кетотіфеном не слід різко відміняти проти астматичні препарати, особливо системні глюкокортикостероїди – загроза формування недостатності кори наднирників.

**Зафірлукаст** не можна одночасно приймати з ацетилсаліциловою кислотою, еритроміцином та теофіліном (фізико-хімічна та фармакокінетична несумісність). При одночасному прийомі *клариназе*, симпатоміметиків та інгібіторів MAO можливе виникнення артеріальної гіпертензії з подальшою загрозою формування гіпертензивного кризу; з псевдо ефедріном та препаратами наперстянки збільшується активність ектопічних вогнищ автоматизму серця.

Не рекомендується сумісне використання *фенотеролу* з препаратами кальцію, вітаміном D<sub>3</sub>, мінералокортикостероїдами. Епінефрин

несумісний з галоперидолом, хлорпромазином, пеніциліном, амінофіліном, фенобарбіталом, седуксеном, натрію бромідом, дибазолом.

**Побічні ефекти** епінефрину потенціюють ся серцевими глікозидами, трициклічними антидепресантами, засобами для наркозу.

**$\alpha$ + $\beta$ -адреноміметики** несумісні з анти діабетичними пероральними засобами, антикоагулянтами непрямої дії, седативними препаратами, серцевими глікозидами, симпатолітиками, сульфаніламидами, діуретинами, інсулінами, міорелаксантами, з іншими бронхолітиками із групи адреноміметиків, інгібіторами MAO,  $\beta$ -адреноблокаторами, препаратами кальцію, препаратами вітаміну D, мінералокортикостероїдами. При сумісному використанні *орципреналіну* з  $\beta$ -адреноблокаторами можливе виникнення явищ ідіосинкразії. Дія *інпратронію броміду* потенціюється при одночасному прийомі з протипаркінсонічними препаратами, антидепресантами.

**Ізопреналін** несумісний з бутамідом, барбіталом натрію, дигітоксином, дикумарином, стрептоцидом, седуксеном, дифенілом, прозеринном.

**Амінофілін** підвищує ймовірність розвитку побічних ефектів глюको, - та мінералокортикостероїдів (гіпернатріємія), засобів для наркозу (шлуночкові аритмії), ксантинів та засобів, що збуджують ЦНС (нейротоксичність),  $\beta$ -адреноміметиків. Амінофілін не можна використовувати сумісно з розчином глюкози, супрастіном, етамбутолом, оскільки дані препарати дають перехресну алергію; несумісні з вітамінами C, B<sub>6</sub>, PP, преднізолоном, дибазолом.

**M-холіноблокатори** несумісні з психостимуляторами, інгібіторами MAO, блювотними засобами.

**Побічні реакції на теофілін** частіше зустрічають при одночасному прийомі з тетрациклінами. При поєднанні з катехоламінами та іншими амінами зростає ризик виникнення аритмій. Циметидин, алопуринол, циклоспорин А, оральні контрацептиви, високо вуглеводна та

низькобілкова дієта збільшують ризик розвитку побічних ефектів теофіліну. При сумісному прийомі теофіліну з макролідними антибіотиками можливе зростання його токсичного впливу на ЦНС та шкт, а також зниження виведення теофіліну. Карбамазепін послаблює протиастматичну дію теофіліну. Прийом циметидину з теофіліном, еуфіліном веде до посилення дії останніх.

**Астемізол** несумісний з еритроміцином, кларитроміцином, оскільки зростає ризик розвитку тяжких порушень серцевого ритму.

**Беродуал** не призначають сумісно з  $\beta$ -адреноблокаторами (зменшення бронхорозширюючої дії). На фоні використання беродуалу можливий розвиток гіпокаліємії, яка посилюється при одночасному прийомі ксантинів, глюкокортикостероїдів, діуретиків.

**Глюкокортикостероїди** з ацетилсаліциловою кислотою та іншими не стероїдними протизапальними середниками можуть сприяти виникненню виразок в шлунку. Ймовірність шлунково-кишкових кровотеч зростає при комбінації глюкокортикостероїдів з антикоагулянтами.

Рифампіцин зменшує ефективність терапії глюкокортикостероїдами.

Появі гірсутизму та вугрів сприяє одночасне вживання дексаметазону, мазепредону та інших стероїдних гормональних препаратів – андрогенів, естрогенів, оральних контрацептивів та анаболічних стероїдів.

Ризик розвитку катаракти зростає при одномоментному прийомі глюкокортикостероїдів з нейролептиками.

Глюкокортикостероїди заборонено використовувати під час різних видів вакцинації та імунізації. Під час лікування метил преднізолоном не можна проводити вакцинацію проти віспи та інші види імунізації (можливість розвитку неврологічних ускладнень та відсутність формування антитіл). При сумісному використанні метил преднізолону з еритроміцином можливе пролонгування його дії, порушення метаболізму.

Глюкокортикостероїди несумісні з вітаміном D, пероральними проти діабетичними засобами, міорелаксантами периферичного типу, седативними, антигістамінними середниками, симпатолітиками, гіпотензивними засобами, серцевими глікозидами, похідними кумарину, гормональними контрацептивами, барбітуратами.

Одночасний прийом триамцинолону та ізоприналіну може викликати фібриляцію шлуночків серця. Триамцинолон не можна приймати всередину з барбітуратами, рифампіцином.

Зниження активності глюкокортикостероїдів при сумісному прийомі з фенітоїном, антигістамінними препаратами, барбітуратами, бутадіоном. Мазипредон несумісний з барбітуратами, гентаміцином, папаверину гідро хлоридом, амінофіліном, седуксеном, магнію сульфатом, натрію бромідом, коагулянтами, діуретиками.

**Особливості використання протиалергічних препаратів при наявності супутньої патології.** Блокатори H<sub>1</sub>-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 бронхорозширювальними препаратами.

У зв'язку з особливостями фармакологічної дії класичні антигістамінні препарати необхідно з обережністю призначати при астено-депресивному синдромі, глаукомі, стенозуючій виразці шлунку, обструктивних проявах в пілоричній та дуоденальній ділянках, при аденомі простати, атонії кишечника та сечового міхура, у пацієнтів, професійна праця яких вимагає швидкої реакції. При використанні даних антигістамінних середників слід чергувати їх прийом з метою попередження виникнення тахіфілаксії.

При призначенні *оксатоміду* пацієнтам з бронхіальною астмою не слід різко змінювати наявну схему лікування, особливо при проведенні терапії глюкокортикостероїдами. При необхідності лікування

оксатомідом хворих з ураженням печінки слід починати з половини звичайної дози, зберігаючи інтервал прийому. При анафілактичному шоку та при інших гострих та тяжких алергічних реакцій розпочинати терапію слід з внутрішньовенного введення *хлоропіраміну* з подальшим переходом на внутрішньом'язеве введення.

При лікуванні дітей молодшого віку *мебгідроліном* необхідно суворо дотримуватись рекомендацій з дозування (можливе психомоторне збудження). Слід з обережністю приймати *квифенадин* хворим на тяжкі захворювання серцево-судинної системи, шкт, печінки.

При печінковій недостатності необхідна корекція режиму дозування *дифенгіраміну* та *дименгідраміну*.

**Дименгідринат** може маскувати клінічну картину апендициту.

**Теофілін** слід обережно приймати при стенокардії, гострому інфаркті міокарду, аритмії (можливий розвиток феномену обкрадання). Теофілін з великою обережністю слід використовувати хворим на хронічні обструктивні захворювання легень, з надшлуночковими та шлуночковими аритміями. Призначення теофіліну недоношеним дітям загрозове виникненням пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії.

Глюкокортикостероїди слід з високою обережністю використовувати у лікуванні хворих з супутніми ерозивними процесами в шлунку та виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, ураженнях печінки з підвищеною активністю трансаміназ в плазмі крові, артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця, різноманітними порушеннями серцевого ритму, тромбоцитопенією (загроза виникнення кровотеч), хронічній нирковій недостатності, пацієнтам із захворюваннями очей, що супроводжуються спазмом акомодатії та блефароспазмом, остеопорозом, цукровим діабетом, хворобами ЦНС з екстра пірамідними розладами, тривожністю, потьмаренням свідомості, порушенням координації, галюцинаціями, атаксією. Особливо небезпечним є використання в сумісній терапії



хворим з проявами міопатії та захворюваннями гіпоталамо-гіпофізарної системи онкологічного характеру.

Під впливом глюкокортикостероїдів розвивається глаукома в результаті підвищеної проникливості оболонки кришталика, підвищується внутрішньоочний тиск, що може призвести до атрофії зорового нерва і в результаті до виникнення повної сліпоти.

Деякі форми гідрокортизону у вигляді розчинника містять бензиловий спирт, який іноді пов'язує з розвитком «синдрому ядухи» з летальним кінцем («Gaspingsyndrome») у новонароджених.

### 10.5. Побічна дія ЛП, які застосовуються в алергології

Побічні ефекти **кортикостероїдів** для місцевого застосування: печія, свербіж, подразнення і сухість шкіри, телеангіектазії, фолікуліт, гіпертрихоз, вугрі, гіпопигментація, навколоротовий дерматит (хейліт), алергічний контактний дерматит, мацерація, вторинна інфекція, атрофія шкіри, стрії, пітливість. Ризик побічних ефектів зростає при використанні оклюзійних пов'язок.

Для профілактики побічних ефектів необхідно дотримуватись наступних правил:

1. Використовувати ГКС тільки при підтверженому діагнозі захворювання.
2. При бронхіальній астмі глюкокортикостероїди призначати тільки при неефективності інших препаратів.
3. Глюкокортикостероїди призначати в мінімальній дозі. Мета лікування стероїдами – покращення стану хворого, а не повна ліквідація симптомів.
4. Для системного застосування призначати препарати короткої дії, для місцевого застосування та інгаляцій – препарати, що погано всмоктуються.
5. Тривалість лікування кортикостероїдами для системного застосування повинна бути обмежена 5-7 днями, для тривалого лікування препарати краще призначати через день. Пригнічення

функції наднирників при призначенні 3-4 разів на добу чи на ніч значно вища, ніж при однократному прийомі вранці.

6. При тривалому використанні кортикостероїдів хворого необхідно регулярно обстежувати для виключення глаукоми, катаракти, гастриту, остеопорозу.

7. Вагітним кортикостероїди для системного застосування призначати з обережністю.

8. Раптова відміна високих доз глюкокортикостероїдів після тривалого застосування неприпустима. Це може викликати гостру наднирникову недостатність чи загострення захворювання. Спочатку дозу стероїдів поступово знижують, орієнтуючись на перебіг захворювання, не допускаючи його загострення. Відновлення нормальної функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи триває близько 9-12 місяців, а інколи й більше. До повного відновлення функції наднирників кортикостероїди призначають в підтримуючій дозі, збільшуючи її при травмах, хірургічних втручаннях, тяжких інфекціях.

Негативні побічні ефекти **антигістамінних препаратів I покоління:**

- виражена седативна та снодійна дії;
- негативний вплив на ЦНС – порушення координації рухів, головокружіння, зниження концентрації уваги;
- М-холінолітична (атропіноподібна) дія – сухість в роті, нудота, блювання, діарея чи закреп, тахікардія тощо;
- швидкий розвиток звикання до препарату (тахіфілаксія);
- короткочасність дії та багатократність прийому протягом доби.

До побічних ефектів *теофіліну* відноситься стимуляція ЦНС – подразливість, тремор, крім того – нудота, болі в животі. При внутрішньовенному введенні можливі тахікардія, екстрасистолія, гіпотонія і навіть смерть.

**Побічні ефекти альфа-адреноміметиків.** Тривале застосування альфа-адреноміметиків для місцевого застосування може викликати набряк, сухість слизової носа та зниження функцій війчастого епітелію. Альфа-адреностимулятори для місцевого застосування можуть викликати системну побічну дію. Особливо дана реакція спостерігається у грудних дітей та дітей молодшого віку, оскільки в них значна кількість препарату всмоктується через слизову. Дітям молодше 6 років краще призначати краплі, а не аерозолі, оскільки дозу останніх важко контролювати.

Побічна дія **бета-адреноміметиків**: тахікардія, нервовість, м'язові посмикування, нудота, блювання. Інколи відмічаються головний біль, почервоніння шкіри, головокружіння, тремор, слабкість, пітливість, біль в грудній клітці.

## 10.6. Сучасні лікарські форми для лікування місцевої алергії

Переваги й недоліки лікарських форм для місцевого застосування при лікуванні алергічних захворювань подані в табл. 64.

ТАБЛИЦЯ 64

Форми	Переваги	Недоліки
<b>Краплі для носа</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Простота лікування</li> <li>2. Швидкість ефекту</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Тільки водорозчинні препарати</li> <li>2. Неможливість точного дозування</li> <li>3. Попадання в носоглотку</li> <li>4. Важкість використання для малих дітей</li> <li>5. Погано утримуються в носі</li> <li>6. Розвиток атрофії слизової оболонки</li> </ol>
<b>Інтарназальні аерозолі (спреї)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Менше препарату вводиться</li> <li>2. Рівномірний розподіл по слизовій</li> <li>3. Можливість використати в різних місцях</li> <li>4. Висока концентрація на місці процесу</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гази-розпилювачі подразнюють слизову носа, очей, шкіру</li> <li>2. Важкість використання дітям, старшим людям та особами з низьким інтелектом</li> <li>3. Можливість пошкодження слизової насадкою</li> </ol>
<b>Назальні гелі</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пролонгована дія</li> <li>2. Можна використовувати на ніч</li> <li>3. Має зволожуючу дію на слизову</li> <li>4. Легко змивається з</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Не всі препарати в гелі</li> <li>2. Нестабільна форма</li> <li>3. Складність використання при слизових виділеннях</li> </ol>

<b>Форми</b>	<b>Переваги</b>	<b>Недоліки</b>
	одягу, шкіри	
<b>Назальні креми</b>	1. Високий ступінь всмоктування 2. Пролонгована дія	1. Можливість системної дії
<b>Назальні мазі</b>	1. Пролонгована дія 2. Зм'якшує шкіру 3. Має меншу системну дію, ніж гель 4. Можна змішати гідрофобну і гідрофільну речовини	1. Незначний ступінь звільнення діючих речовин 2. Залишає на одязі плями
<b>Капсули</b>	1. Поступове контрольоване вивільнення активних компонентів 2. Стабільна концентрація в крові	1. Дія розвивається повільно 2. Системна дія на організм

На українському ринку лікарських засобів наявно більше 300 найменувань протиалергічних препаратів закордонного та вітчизняного виробництва, перелік яких з дозуванням, способом застосування поданий у таблицях даного розділу.

### **10.7. Критерії ефективності та безпечності лікарської терапії в імуноалергології**

Оцінка ефективності лікування алергозів залежить від динаміки симптомів захворювання, яку проводять через 2-4 тижні від початку терапії. Показником ефективності терапії є повне зникнення ознак алергії, досягнення клінічної ремісії або зменшення вираженості всіх клінічних симптомів, покращання якості життя, нормалізацію маркерів алергічних процесів – IgE, зникнення еозинофілів у мазку. Результатом лікування гострої кропив'янки та набряку Квінке повинно бути повне

усунення їх симптомів, а хронічної кропив'янки – суттєве подовження періодів ремісії, покращання якості життя хворого, попередження небезпечних епізодів хвороби.

У процесі лікування слідкують за клінічним станом хворого, еозинофілією, біохімічними показниками функціонального стану печінки для профілактики побічних ефектів препаратів.

## **10.8. Принципи фармацевтичної опіки хворих з алергозами**

При першому прояві алергічної реакції потрібно обов'язково звернутися до лікаря і намагатися встановити причину виникнення алергії;

– при встановленому зв'язку алергічної реакції з тим чи іншим алергеном прийняти всі можливі заходи для припинення подальшого контакту з ним;

– у випадку, коли терапія, що запропонована лікарем, припинила проявляти відповідний ефект, необхідно повторно звернутися до лікаря для корекції фармакотерапії;

– препарати, що вміщують антигістамінні компоненти першого покоління, можуть проявляти сонливість, відчуття перевтоми, тому їх слід приймати ввечері (особливо пероральні лікарські форми);

– препарати, що вміщують антигістамінні компоненти, не слід приймати під час керування транспортними засобами, оскільки вони викликають порушення уваги та координації рухів;

– препарати, що вміщують антигістамінні компоненти як першого, так і другого покоління, не слід поєднувати з алкоголем, седативними, снодійними препаратами, транквілізаторами, нейролептиками, наркотичними анальгетиками, оскільки можливе посилення пригнічуючої дії препаратів на ЦНС;

– седативна дія антигістамінних препаратів першого покоління, що проявляється від легкої сонливості до глибокого сну, часто може проявлятися навіть при їх використанні в звичайних терапевтичних дозах;

– препарат дипразин (піпольфен) може викликати коливання артеріального тиску;

– при тривалому використанні антигістамінних засобів першого покоління відмічається значне зниження їх терапевтичної ефективності (тахіфілаксія);

– при алергічних ринітах (сезонних і цілорічних) та при полінозах використання антигістамінних препаратів першого покоління небажане, оскільки вони, володіючи М-холінолітичним впливом, можуть викликати сухість слизових, підвищувати в'язкість секрету і спричинювати розвиток гайморитів та синуситів, а при бронхіальній астмі – викликати та посилювати бронхоспазм;

– стабілізатори мембран опасистих клітин використовуються тільки з профілактичною метою;

– ефект препаратів із групи стабілізаторів мембран опасистих клітин повністю розвивається після закінчення курсу лікування – 10-12 тижнів постійного прийому;

– глюкокортикоїди для місцевого (локального) застосування не призначають після перенесених травм носа (2 міс.) та операцій на носовій перетинці (1 рік), наявності виразок на слизових оболонках носа;

– при тривалому застосуванні глюкокортикостероїди можуть викликати кандидоз верхніх дихальних шляхів, сухість слизових оболонок, носові кровотечі, пригнічення функції кори надниркової залози;

– не можна перевищувати рекомендовану дозу глюкокортикостероїдів в інгаляціях, суворо дотримуватися техніки розпилювання, що наведена в інструкції із застосування;

– глюкокортикостероїди не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування грудьми, а також дітям до 4 років;

– судинозвужувальні препарати групи симпатоміметиків не рекомендується застосовувати місцево більше 5–7 днів;

– перед застосуванням препаратів для лікування риніту необхідно обов'язково провести ретельний туалет носової порожнини;

– олійні розчини назальних крапель не застосовують у дітей, оскільки це може привести до потрапляння їх в легені і розвитку пневмонії;

– симпатоміметики можуть викликати підвищення артеріального тиску, тому їх з обережністю призначають хворим з артеріальною гіпертензією і гіпертиреозом;

– симпатоміметики можуть викликати підвищення внутрішньоочного тиску, тому їх з обережністю призначають хворим на глаукому;

- симпатоміметики не призначають особам, що мають порушення мозкового кровообігу, серцевого ритму, при вираженому атеросклерозі;
- симпатоміметики не призначають одночасно з іншими судинозвужувальними засобами, з блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів (можливі зниження антигіпертензивного ефекту, розвиток порушень серцевого ритму), седативними (можливе зменшення вираженості дії), антидепресантами, інгібіторами MAO (можливе збільшення вираженості дії та побічних ефектів), з іншими препаратами, що вводяться через носову порожнину;
- необхідно дотримуватись інтервалу між прийомом ентеросорбентів та інших лікарських засобів, оскільки можливе уповільнення та/чи зниження абсорбції лікарських засобів;
- при тривалому застосуванні ентеросорбентів можуть виникати закрепи;
- вугілля активоване може забарвлювати кал у чорний колір;
- рослинні седативні препарати посилюють дію антигіпертензивних засобів центральної дії, анальгетиків, особливо у осіб з підвищеною емоційною збудливістю;
- седативні середники з обережністю призначають у I триместр вагітності та в період годування грудьми;
- седативні препарати підсилюють дію снодійних і можуть самі виявляти снодійний ефект при прийомі у високих дозах;
- седативні середники з обережністю застосовують при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, при тяжких захворюваннях печінки, головного мозку, у хворих на алкоголізм, діабет;
- при застосуванні седативних препаратів необхідно дотримуватись обережності при керуванні автотранспортними засобами і роботі з точними механізмами;
- седативні препарати найбільш ефективні при тривалому застосуванні (2–3 тиж. і більше);
- рослинні седативні препарати не викликають залежності і підходять для тривалого застосування;
- препарати валеріани чинять жовчогінну дію і стимулюють секрецію залоз шлунково-кишкового тракту;
- екстракт пустирника протипоказаний в період вагітності.

## Алгоритм фармацевтичної допомоги (фармацевтичної опіки) при алергії

Запитання провізора до пацієнта	Відповіді пацієнта	Рекомендації провізора
Діагноз захворювання визначив лікар	Так	Необхідно приймати ті препарати, що призначив лікар
	Ні	Необхідно звернутися до лікаря для уточнення діагнозу та підбору схеми фармакотерапії
Чи наявні один або декілька симптомів алергії:  – чхання; – свербіж і почервоніння очей; – серозні виділення з носа; – шкірні висипи; – шкірний свербіж	Так	Необхідно звернутися до лікаря для уточнення діагнозу. Для тимчасового зменшення вираженості симптомів алергії призначити:  – антигістамінні препарати для системного і місцевого застосування; – засоби елімінаційної терапії; – симпатоміметики для місцевого застосування
	Ні	Необхідно звернутися до лікаря для уточнення діагнозу
Чи наявний зв'язок цих симптомів з можливим контактом з алергенами:	Так	Необхідно звернутися до лікаря для уточнення діагнозу. Для зменшення вираженості симптомів алергії:  – намагатися уникати контакту з потенційними алергенами; – проводити елімінаційні заходи щодо зовнішніх алергенів (частіше приймати



Запитання провізора до пацієнта	Відповіді пацієнта	Рекомендації провізора
<ul style="list-style-type: none"> <li>– домашні тварини, сухий корм для риб;</li> <li>– період цвітіння рослин;</li> <li>– контакт з хімічними речовинами;</li> <li>– прийом лікарських препаратів;</li> <li>– вживання деяких продуктів харчування;</li> <li>– укуси комах;</li> <li>– сонячне опромінення, холод</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>душ, застосовувати очисники повітря в приміщенні, частіше проводити вологе прибирання тощо);</li> <li>– застосовувати гіпоалергенну, елімінаційну дієту</li> </ul>

### **Безрецептурні ЛП, які використовуються при захворюваннях алергічної природи**

Перелік (формуляр) безрецептурних лікарських засобів для патогенетичного та симптоматичного лікування алергії:

**1. Антигістамінні препарати:**

– *I* покоління: диметинден, клемастин, мебгідролін, хіфенадин, хлоропірамін;

– *II* покоління: акривастин, дезлоратидин, фексофенадин, ебастин, лоратидин, цетиризин;

– *топічні антигістамінні засоби*: азеластин, олопатидин, диметинден, лоратидин.

**2. Глюкокортикостероїди для локального (місцевого) застосування:** гідрокортизон, преднізолон + сечовина, беклометазон.

3. Ентеросорбенти: вугілля медичне активоване, діосмектин, гідрогель метилкремнієвої кислоти.

4. Седативні засоби: валеріана, пустирник, ментол + красавка + конвалія + валеріана, ментол + красавка + конвалія + валеріана + натрію бромід, гвайфенезин + валеріана лікарська + меліса лікарська + звіробій + глід звичайний + пасифлора + хміль звичайний + бузина чорна, валеріана + меліса + м'ята перцева, пасифлора.

5. Симпатоміметики для системного і місцевого застосування: тетризолін, ксилометазолін, нафазолін, оксиметазолін, трамазолін, диметинден + фенілефрин, туаміногептан + ацетил цистеїн.

6. Стабілізатори мембран тканинних та циркулюючих базофілів: кислота кромогліциєва.

ТАБЛИЦЯ 66

1. Африн Медістар назал спрей Назівін спрей Назол Нокспрей Резоксим Твайс- е- Дей Фазін Африн, окуклія	оксиметазолін 0,05 % <i>(симпатоміметик)</i>         0,025 %	назальний спрей флаконт 20,0         очні краплі 10 мл
2. Тізін Візін	тетризолін <i>(симпатоміметик)</i> тетризолін 0,05%	краплі в ніс 0,05% розчин-0,1% флакон 10,0 очні краплі 15 мл

<p>3. Галазолін Длянос Др. Тайсс назальний аерозоль</p> <p>Ксилометазол Ксилометазолін Ксимелін Отривін Ріно-Стас Фармазолін</p>	<p>ксилометазолін 0,05%, 0,1% <i>(симпатоміметик)</i></p> <p>0,1% 0,05%; 0,1%</p>	<p>гель для носа 5,0; 10,0</p> <p>гель для носа краплі для носа краплі для носа краплі для носа краплі для носа краплі для носа</p>
<p>4. Лазолназал Плюс Декса- риноспрей</p>	<p>трамазолін <i>(симпатомім.)</i></p> <p>трамазолін + дексаметозон</p>	<p>аерозоль назальний 10 мл</p> <p>аерозоль назальний 10 мл</p>
<p>5. Нафтизин Нафкон-А Санорин Санорин- Аналергін</p>	<p>нафазолін 0,05%; 0,1%</p> <p>нафазолін 0,05%; 0,1%</p> <p>нафазолін 0,05%; 0,1%</p>	<p>краплі в ніс фл. 10 мл краплі очні 15 мл краплі очні 15 мл краплі очні 10 мл</p>
<p>6. Гістімед Гістімет</p>	<p>левокабастін левокабастін 0,5</p>	<p>назалальний аерозоль 10 мл краплі очні 4 мл</p>

7. Лорізан-КМП	лоратидин (H <sub>1</sub> )	гель для носа 15,0
8. Колдакт Колді Медістар капсули Оринол Ефект	фенілпропаноламін <i>(симпатоміметик системної дії)</i>	капсули, сироп 600 капсули пролонговані. 8 мг капсули 75 мг капсули. 75 мг капсули. 50 мг
9. Назакорт AQ	триамцінолон 16,5	аерозоль. назальний 120 доз
10. Тафен для носа	будезонід 50 мкг / доза	аерозоль назальний 200 доз
11. Фліксоназе	флутіказон 50 мкг / дозу	аерозоль назальний 120 доз
12. Аломід	лодоксамід	краплі очні 0,1% 5 мл
13. Кромогексал Лекролін Хай-кром	кислота кромогліцієва 2%  20 мг / мл  20 мг / мл	краплі очні 10 мл краплі очні 10 мл краплі очні 10 мл
14. Зіртек Аліртек	цетиризин (H <sub>1</sub> )	краплі 1% 10, всерединоу табл. 10 мг
15. Мебгідролін Азолін	діазолін	гранули 0,9 г, драже 0,05 таблетки 0,1 таблетки 0,1
16. Авістам Кларитин	лоратидин	таблетки 0,01, сироп 1 мг/мл по 60 мл, 120 мл

17. Беконазе	беклометазон	спрей назальний водний
18. Бороментол		мазь по 5, 25 г
19. Іфірал	кромогліцієва кислота	краплі в ніс 2% 5 мл
20. Клемастин Рівтагіл		таблетки 0,001 № 20, № 30
21. Колдрекс Колдрекс найт		таблетки № 12 сироп, з вітаміном льодяники

### 10.9. Лікарська хвороба

На сьогоднішній день лікар і провізор володіють величезною кількістю лікарських препаратів, які виліковують і повертають до життя мільйони людей. Проте їх широке застосування, призначення підтримуючих і безперервних терапій при деяких захворюваннях (колагенози, захворювання крові) зумовило появу безлічі побічних ефектів ліків, кандидозів, мікозів і нових ще мало відомих патологічних станів, які називають лікарською хворобою (ЛХ).

Термін ЛХ був вперше запропонований в 1901 році Ю.А. Аркінім (він звернув увагу, що при втиранні сірчано-ртутної мазі у хворого одночасно з висипом з'явилися важкі ознаки ураження всього організму - анорексія, лихоманка, диспепсичні розлади). Велика різноманітність ускладнень лікарської терапії не дозволяє привести їх до єдиної нозологічної форми, але абсолютно очевидно, що дія ліків на організм - це складне біологічне явище, обумовлене багатьма механізмами, тобто виникло поняття про побічну дію ліків, яку трудно відділити від лікарської хвороби. Над точним її визначенням дискутують і досі. Треба думати, що це хвороба в різних проявах, викликана медикаментом.

**Лікарська хвороба** – це своєрідна, стійка неспецифічна реакція організму, що виникає при застосуванні терапевтичних або дозволяючих (малих) доз медикаментів і проявляється різноманітними клінічними синдромами. Частота ЛХ за даними вітчизняних авторів складає 7-15%, за даними зарубіжних авторів 18-50%. Відмінністю лікарської хвороби від станів, які викликаються прийомом лікарських препаратів полягають у тому, що вона зустрічається при лікуванні терапевтичними (дозволяючими, нетоксичними) дозами і не має нічого спільного з дисбактеріозом, передозуванням чи інтоксикацією препаратом, які легко визначаються, обчислюються з огляду на функціональний стан органів виділення людини і мають кожен з них свою характерну клінічну картину.

**Етіологія.** Будь-який лікарський препарат може привести до лікарської алергії. Найчастішою причиною ЛХ є антибіотики (33%). З них на частку пеніцилінів доводиться близько 58,7%, біцилінів - 18,5%, стрептоміцину 15%, на другому місці – сироватки і вакцини – 22,8%, на третьому – транквілізатори 13,6%, далі — гормони і анальгетики. Частота ураження ліками, крім самих лікувальних властивостей препарату і відповіді організму при їх застосуванні, залежить від багатьох інших чинників: безконтрольного застосування лікарських препаратів як лікарями, так і самими хворими; від відповіді на препарат організму, вже зміненого захворюванням, тобто від реактивності хворого, організму; *поліпрагмації*, яка створює умови для полівалентної сенсibilізації; харчування і характеру їжі, яка може змінювати переносимість лікарських препаратів; віку - висока чутливість дітей до барбітуратів і саліцилатів, у немолодих – до серцевих глікозидів; генетичних змін і уражень; від шляхів введення ліків - місцеві аплікації й інгаляції найчастіше викликають сенсibilізацію, при внутрішньовенному введенні сенсibilізація організму менша, ніж при внутрішньом'язовому й підшкірному введеннях.

**Патогенез.** Отже, ЛХ – це одна з клінічних форм лікарської алергії. Більшість лікарських препаратів – це прості хімічні з'єднання. Вони є неповноцінними антигенами (гаптенами), здатними реагувати в організмі з антитілами тільки після зв'язку з білками тканин організму. При цьому утворюються комплексні антигени, які і викликають сенсibilізацію організму. При повторному введенні в організм ці гаптени часто з'єднуються з антитілами, які можуть виявитися однаковими у різних лікарських препаратів. Тому при сенсibilізації до

одного препарату, можуть виникнути алергічні реакції і на всі інші ліки (т.з. перехресна алергія). Наприклад, пеніцилін (природні, напівсинтетичні – оксацилін, карбеніцилін), цефалоспорины мають бета-лактамне кільце. Якщо у хворого позитивна алергічна реакція на природні пенициліни, то йому не можна призначати бета-лактами (цепорин і др). Аналогічно з новокаїном, парааміносаліциловою кислотою, сульфаніламидами чи пероральними гіпогікемічними препаратами (бутамід, букарбан, хлорпропамід), тіазидовими діуретиками (гіпотіазид, фуросемід) й інгібіторами карбоангідрази (діакарб). Отже, для розвитку ЛХ (алергії) необхідні 3 ступені:

1. Перетворення лікарського препарату в таку форму, яка може реагувати з білками;
2. Утворення повноцінного антигена з білками організму;
3. Імунна реакція організму на цей комплекс, що став чужорідним у вигляді утворення антитіл через утворення імуноглобулінів.

Розрізняють алергічні реакції негайного і сповільненого типів. Реакція негайного типу пов'язана з наявністю в крові циркулюючих антитіл. Це реакція виникає через 30-60 хв після введення лікарського препарату і характеризується гострим проявом: місцевим лейкоцитозом, еозинофілією. Реакція сповільненого типу обумовлена наявністю антитіл в тканинах і органах, супроводиться місцевим лімфоцитозом, виникає через 1-2 доби після прийому лікарського препарату.

**Класифікація ЛХ.** За гостротою виникнення виділяють 2 форми:

1. Гострі форми - анафілактичний шок, бронхіальна астма, гостра гемолітична анемія, набряк Квінке, вазомоторний риніт.
2. Затяжні форми - сироваткова хвороба, лікарські васкуліти, синдром Лайела, Стівенса-Джонсона і ін.

**За тяжкістю перебігу розрізняють 3 ступені:**

1. легкий (атопічний дерматит, набряк Квінке, кропив'янка) - симптоми зникають через 3 дні після призначення антигістамінних препаратів;

2. середньої тяжкості (кропив'янка, екзематозний дерматит, багатоформна еритема, лихоманка до 39°, полі- або моноартрит, токсико-алергічний міокардит). Симптоми зникають через 4-5 днів, але вимагають призначення глюкокортикоїдів в середніх дозах (20-40 мг);

3. важка форма виявляється анафілактичним шоком, ексfolіативним дерматитом, синдромом Лайєла, приєднуються ураження внутрішніх органів (міокардит з розладами ритму, нефротичний синдром). Всі симптоми зникають через 7-10 днів після поєднаного призначення не тільки глюкокортикоїдів, але й імуномодуляторів, антигістамінних засобів.

**Клініка.** Ранні прояви ЛХ дуже різноманітні і мало специфічні, що нерідко затруднює їх правильну оцінку. Серед них спостерігається загальне погіршення самопочуття, слабкість, головний біль, диспепсичні розлади і т.д.

Клінічні прояви анафілактичного шоку й інших алергічних реакцій вже описаний у відповідних підрозділах.

Ураження шкіри – це найчастіша форма ЛХ, характеризується різними ураженнями: свербіж, еритематозний, макулопапульозний, кореподібний, екземоподібний висип, ексудативна багатоформна еритема, ексfolіативний дерматит, синдром Лайєла і ін. Звичайно висипання з'являються на 7-8 добу після початку прийому ліків. Частіше за все вони викликаються сульфаніламідними препаратами, еритроміцином, гентаміцином, барбітуратами, препаратами золота. Висип зникає через 3-4 дні після відміни препарату.

**Синдром Лайєла** – це токсичний епідермальний некроліз – важке бульозне захворювання з тотальним ураженням шкіри і слизових. Захворювання починається гостро протягом декількох годин або днів після прийому ліків (аспірин, букарбан, антибіотики, анальгетики),



іноді раптово як гостре гарячкове інфекційне захворювання. З'являються міхури величиною з волоський горіх, які тріскають, утворюючи ерозії, надалі зливаються, займають великі ділянки на шкірі тулуба, кінцівок. Некротизований епітелій, відпадаючи, утворює великі ділянки без захисного покриву епітелію з розвитком токсемії і загибелі хворих від сепсису.

**Синдром Стівенса–Джонсона** відноситься до важких системних алергічних реакцій сповільненого типу (імунокомплексних) і є важким варіантом перебігу багатоформної еритеми, при якій разом з ураженням шкіри пошкоджується слизова оболонка як мінімум двох органів. Продромальний грипоподібний період триває від 1 до 14 днів і характеризується лихоманкою, загальною слабкістю, кашлем, болем в горлі, головним болем, артралгією.

Ураження шкіри і слизових оболонок розвивається нестримно, зазвичай через 4–6 днів, може локалізуватися де завгодно, але характерніші симетричні висипання на розгинальних поверхнях предпліч, гомілок, тилу кистей і стоп, статевих органах, на слизових оболонках. З'являються набряклі, чітко відмежовані, сплюснені папули рожево-червоного кольору округлої форми, діаметром від декількох міліметрів до 2–5 см, що мають дві зони - внутрішню (сірувато-синюшого кольору, інколи з міхуром в центрі, наповненим серозним або геморагічним вмістом) і зовнішню (червоного кольору). Після розтину крупних міхурів на шкірі і слизових оболонках утворюються суцільні вогнища, що кровоточать, при цьому губи і ясна стають опухлими, хворобливими, з геморагічними кірками. Ерозовані ураження слизових оболонок сечостатевої системи можуть ускладнюватися стриктурами уретри у чоловіків, кровотечами з сечового міхура і вульвовагінітами у жінок. При ураженні очей можлива втрата зору. Із загальних симптомів характерні лихоманка, головний біль і біль в суглобах. Синдром викликає смертність до 12%.

Крім вище описаних, до лікарської хвороби відносять інші ураження шкіри і придатків - *фотодерматози* при вживанні тетрациклінів, сульфаніламідів, аміодарону, *підшкірні ліпоатрофії* від ін'єкцій інсуліну, себорею при прийомі андрогенів і ГКС. *Зворотне випадання волосся* часто має місце при лікуванні цитостатиками, андрогенами, гіполіпідемічними засобами, розвиток *гіпертрихозу* від ГКС,

міноксидилу, андрогенів, *зміну кольору волосся* від хлорохіну і *кольору нігтів* від тетрацикліну, препаратів золота.

**Ураження сполучної тканини і м'язів** у вигляді *атрофії* сполучної тканини (стрії) викликає тривалий прийом ГКС, *погіршення заживлення ран* – цитостатики, НСПЗ. Посилюють *фіброзування гангліоблокатори*,  $\square$ -адреноблокатори. *Медикаментозний вівчук шкіри*, слизових провокується ізоніазидом, новокаїнамідом. *Артрити* розвиваються як прояв алергії, а подагричний артрит - у схильних осіб під впливом салуретиків. Сприяють розвитку **остеопорозу** аж до переломів ГКС, гепарин, *остеосклерозу* – передозування фтороїдів, вітаміну Д і антацидів. До розвитку *міастенії* ведуть периферичні міорелаксанти і також аміноглікозиди, тетрацикліни, хінідин,  $\square$ -блокатори. *Рабдоміоліз* – болюче набухання великих проксимальних м'язів з гіперкаліємією, порушенням ритму і ГНН – викликають цитостатики, опіати.

**Лікарські васкуліти** відносяться до системних васкулітів - це група захворювань, в основі яких лежить генералізоване ураження артерій і вен різного калібру з вторинним залученням до процесу внутрішніх органів і тканин. Лікарські васкуліти частіше розвиваються у осіб з обтяженим алергологічним анамнезом. Відомо більше 100 лікарських препаратів, прийом яких викликає системні васкуліти. Лікарські васкуліти (артеріїти, капілярити, флебіти, лімфангоїти) рідко є самостійним захворюванням. Вони мають гострий і підгострий перебіг, можуть рецидивувати, але звичайно не прогресують. Процес носить тимчасовий характер і закінчується повним одужанням. Захворювання перебігає за типом геморагічного васкуліту (хвороба Шенлейн-Геноха), некротичного васкуліту тощо.

**Ураження внутрішніх органів при ЛХ.** Органи *дихання* представлені бронхіальною астмою (атопічною формою), алергічним бронхоспастичним синдромом, аспіриновою (простагландиновою) астмою, хронічним бронхітом, алергічними альвеолітами.

Ураження *серця* при ЛХ – це токсико-алергічний міокардит, перикардит; ШКТ – ентероколіти, виразково-некротичні ураження і гангрена кишечника унаслідок лікарського васкуліту мезентеральних артерій.

Багато препаратів викликають *шлунково-кишкові розлади* у вигляді нудоти, блювання, діареї, закрів. Зменшує ці явища прийом препарату з їжею. Серйозні пошкодження тонкого кишечника дають антагоністи фолієвої кислоти (метотрексат). НСПЗ викликають гастропатії - гастрит, виразки, кровотечі, калію хлорид – перфорацію тонкої кишки, діуретики, ГКС, контрацептиви провокують розвиток панкреатиту.

Медикаментозні ураження *печінки* бувають у вигляді токсико-алергічного гепатиту і холестатичного гепатиту. Клінічним проявом пошкодження печінки є жовтяниця, збільшення розмірів печінки, зміна функціональних проб печінки. Холестатичний гепатит є наслідком внутрішньопечінкового холестазу. З 1000 лікарських препаратів, які можуть викликати ураження печінки найбільше значення мають метиландростендіол, сульфаніламід, хлорпропамід, допегіт, нітруфуранові препарати. Прямий токсичний вплив на печінку має парацетамол і його метаболіти;

Ураження *нирок* при ЛХ характеризується розвитком імунологічного чи інтерстиціального гломерулонефриту, нефротичного синдрому. Найчастіше розвивається при призначенні сульфаніламідів, пеніциліну, діуретиків, поліміксинів, препаратів золота, метицикліну. Утворенню каменів в ниркових мисках сприяють кальцієві препарати, сульфаніламід.

**Гематологічні** лікарські алергічні синдроми (утворення антитіл до елементів крові) – це *гіпопластична, гемолітична анемії, тромбоцитопенії, агранулоцитоз*. Крім того, через токсичний вплив на мегакаріюцити в кістковому мозку тромбоцитопенію викликають цитостатики, амідопірин, цефалоспорини, фуросемід, естрогени,

пеніцилін, стрептоміцин. Розвитку *тромбозів* сприяють гормональні контрацептиви.

**Групи препаратів**, що найчастіше *викликають лікарську хворобу*: антибіотики - 33%, психофармакологічні засоби - 14%, гормони - 10%, анальгетики - 4%, сульфаніламідни - 4%, спазмолітичні засоби - 3%, анестезуючі засоби - 2%. Це засоби, які вживаються найчастіше, часами самостійно без рекомендацій лікаря і провізора і мають схильність до виклику алергічних реакцій своєю антигенною будовою

### **Профілактика та медикаментозні підходи до усунення проявів лікарської хвороби**

1. Ретельно зібраний алергологічний анамнез. Хворого треба детально розпитати, які медикаменти він приймав напередодні розвитку алергічної реакції, про наявність лікарської сенсibiliзації до лікарських препаратів. При цьому треба пам'ятати, що існує «прихована сенсibiliзація», обумовлена додаванням антибіотиків, гормонів в корм сільськогосподарським тваринам, деяких речовин в тонізуючі напої. Слід враховувати, що багато хворих не вважають ліками ті препарати, які вони приймають щодня (послаблюючі, седативні, очні краплі, краплі в ніс, анальгетики).

2. Елімінаційні проби полягають у відміні всіх лікарських препаратів. При цілеспрямованих елімінаціях необхідно брати до уваги можливість перехресних реакцій і надходження лікарських препаратів у складі комбінованих препаратів, в продуктах харчування і смакових добавках.

3. Шкірні алергічні проби (внутрішньошкірні, скарифікаційні, аплікаційні) дають різко позитивні реакції з визначеними лікарськими алергенами.

4. Провокаційні проби (назальні, інгаляційні, кон'юнктивальні.)

5. Базофільний тест.

6. Реакція гемаглютинації полягає в аглютинації сироваткою хворого еритроцитів навантажених алергеном.

Лікування ЛХ будується на єдиних принципах, але з урахуванням особливостей клінічної картини ЛХ. Призначають ліжковий (стаціонарний) режим, дієту легку з достатнім введенням рідини, відміною всіх медикаментів, призначенням десенсибілізуючої терапії (кальцію хлориду), антигістамінних засобів, глюкокортикоїдів. Проводять при можливості специфічну гіпосенсибілізацію.

Лікування анафілактичного шоку й інших алергозів вимагає термінових заходів по боротьбі з судинною гіпотонією, бронхоспазмом, гострою серцевою недостатністю, як описано вище у відповідному підрозділі.

При розвитку синдромів Лайела і Стівенса–Джонсона основний напрям невідкладної терапії — це поповнення втрати рідини, як у опікових хворих (навіть при стабільному стані пацієнта на момент огляду). Проводиться катетеризація периферичної вени і починається переливання рідин (колоїдні і сольові розчини 1–2 л), по можливості — пероральна регідратація, преднізолон внутрішньовенно 60–150 мг. За доцільне вважається вживання пульс-терапії у високих дозах у ранні терміни з моменту початку гострої токсико-алергічної реакції, тому що планове їх призначення збільшує ризик септичних ускладнень і може привести до зростання числа летальних результатів. Має бути готовність до штучної вентиляції легенів, трахеотомії при розвитку асфіксії і негайна госпіталізація в реанімаційне відділення.

Наслідки ЛХ - це одужання – повне зникнення ознак непереносимості лікарських препаратів (80%) або перехід у хронічний перебіг. Типовим прикладом хронічного перебігу ЛХ є бронхіальна астма, рецидивуючі агранулоцитози, хронічний лікарський гепатит, хронічний інтерстиціальний нефрит; залишкові явища після затяжного перебігу лікарської алергії з необоротними явищами в окремих органах (міокардитичний кардіосклероз, пневмосклероз, остеосклероз, адгезивний кон'юнктивіт). Смертність хворих від ЛХ достатньо висока -

6.3%. Її причини – анафілактичний шок, гіпопластичені анемії, агранулоцитоз, геморагічний енцефаліт, міокардит, васкуліти).

Профілактика ЛХ ділиться на заходи загального порядку й індивідуальні. Заходи загального порядку - це боротьба з поліпрагмазією, заборона продажу ліків без рецептів, удосконалення технології виробництва несинтетичних гормонів, заборона використовувати ліки як консерванти (ацетилсаліцилова кислота при консервації фруктів, левоміцетин при заготовці крові й плазми, пеніцилін для збереження м'яса при перевезеннях в жарку погоду).

До індивідуальних методів профілактики відносяться: ретельний збір алергологічного анамнезу і використання одноразових шприців.

### **Роль провізора у профілактиці виникнення лікарської хвороби**

Особливу небезпеку в плані несприятливих наслідків медикаментозної терапії являє безвідповідальне самолікування, коли ліки застосовують на власний розсуд без призначення лікаря. На жаль, існує хибна думка, що безрецептурні препарати можна призначити самому собі. Безрецептурний препарат відпускається в аптеці без рецепта, але призначити його обов'язково повинен лікар! Часом, почавши приймати препарат без попередньої консультації з лікарем чи провізором, пацієнт може спровокувати виникнення або загострення вже наявного захворювання. Наприклад, гострий або тупий головний біль може бути наслідком підвищеного артеріального або внутрішньочерепного тиску. Тому приймання анальгін, парацетамол, комбінованих анагетиків у цій ситуації ніяк не допоможе, а лише підвищить ризик виникнення інфаркту або інсульту.

Займаючись безвідповідальним самолікуванням, пацієнти одночасно застосовують кілька препаратів під різними торговельними назвами, які містять ту саму діючу речовину; використовують непок'єднані ліки; приймають препарат або в занадто великих дозах, або в недостатній кількості, без врахування рекомендацій щодо тривалості курсу лікування. Безвідповідальне самолікування може призвести до погіршення перебігу основного чи супутнього захворювання, до інвалідизації й навіть до смертельного наслідку.

А як бути, якщо в аптеці не виявилось призначених ліків? Чи можлива їх заміна? Так, але діюча речовина аналога повинна бути

такою ж, як у призначеному препараті, а підказати це зобов'язані провізори. Якщо препарати належать до однієї фармакологічної групи, це не означає, що їхня дія є ідентичною. Наприклад, азитроміцин і амоксицилін належать до однієї групи антибіотиків, але до різних її підгруп. Тому якщо в аптеці немає амоксициліну, його не можна замінити на азитроміцин. Інший приклад: еналаприл і бісопролол — антигіпертензивні препарати, що нормалізують артеріальний тиск. Однак, якщо пацієнтові призначено бісопролол (бета-адреноблокатор), він не може бути замінений провізором на еналаприл (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту). Неадекватна заміна призначеного лікарем засобу може призвести до неефективної терапії й погіршення стану хворого, а також інших небажаних негативних наслідків. Слід уникати поліпрагмазій і не призначати відвідувачеві аптеки більше 4-5 препаратів.

Істотну роль у виникненні лікарської хвороби, особливо у випадку самолікування, відіграє несумлінна реклама ліків. Бадьорі поради приймати знеболювальні засоби у разі болю в суглобах і попереку звучать для всіх без винятку. Однак причиною цього болю може бути не тільки радикуліт або артрит. Так, біль у попереку може бути спричинений захворюванням нирок, а біль у суглобах — подагрою, й лікувати їх треба зовсім інакше. Якщо у хворого виникла печія, біль у ділянці шлунка, не покладайте всі надії на препарати, які «гасять вогонь у животі»; а рекомендуйте пацієнтові звернутися спочатку до лікаря. А реклама буває настільки яскравою й переконливою, що притупляє почуття сторожкості, відповідальності й навіть інстинкт самозбереження. Людина, увірувавши в рекламу, лікує себе сама, гає час, а хвороба прогресує, і звернення по кваліфіковану допомогу може бути запізним. Використовуючи розрекламовані ліки без консультації з лікарем, людина найчастіше не знає, що вони не сумісні з одночасно прийнятими іншими засобами, продуктами харчування, напоями. Це може призвести до виникнення лікарської хвороби.

### Тести для самоконтролю

1. Хворому в ділянці хірургічного розтину тканин ввели 0,25% розчин новокаїну. Раптово пацієнт покрився червоними

плямами. Виникли інтенсивне потовиділення, тахікардія, набряк слизової носа, бронхоспазм. Яка причина цього

ускладнення?

- A. Алергічна реакція негайного типу
- B. Алергічна реакція сповільненого типу
- C. Місцевоподразнююча дія
- D. Тахіфілаксія
- E. Синдром відміни

2. Хвора із сезонним вазомоторним ринітом, яка працює диспетчером на залізниці, звернулася в аптеку за порадою: котрий із антигістамінних лікарських засобів не має пригнічувальної дії на ЦНС?

- A. Дипразин
- B. Клемастин
- C. Лоратадин
- D. Дифенгідрамін
- E. Піпольфен

3. З якого лікарського середника слід розпочинати лікування хворого з вперше виниклим нападом бронхіальної астми?

- A. Інгаляції бета<sub>2</sub>-адреноміметика
- B. Інгаляції глюкокортикостероїдів
- C. Адреноміметики парентерально
- D. М-холінолітики

E. H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори

4. Який з нижченаведених препаратів є препаратом вибору для профілактики виникнення нападів бронхіальної астми?

- A. Амброксол
- B. Сальбутамол
- C. Дротаверин
- D. Димедрол
- E. Кромолін-натрій

5. У дитини 8 років регулярно виникають диспепсичні явища та діарея після вживання сирого коров'ячого молока. Кип'ячене молоко, а також козяче (у будь-якому вигляді) дитина переносить нормально. Який діагноз є найбільш ймовірним?

- A. Псевдоалергія
- B. Харчова алергія до коров'ячого молока
- C. Непереносимість лактози
- D. Хронічний гастрит із зниженою секреторною функцією шлунка
- E. Неспецифічний виразковий коліт

6. Вкажіть препарат, з якого слід починати лікування анафілактичного шоку:

- A. Супрастин
- B. Адреналін
- C. Еуфілін
- D. Преднізолон



Е. Строфантин

7. *Терапевтичний ефект при використанні препаратів (чи похідних) кромогліциєвої кислоти настає через:*

- A. 2-4 години
- B. 2-4 дні
- C. 2-4 тижні
- D. 2-3 місяці
- E. 1 тиждень

8. *Дитину 6 років вжалило декілька бджіл у різні ділянки тіла. Який з нижченаведених засобів має бути застосовано на етапі першої допомоги?*

- A. Тавегіл
- B. Ацетилсаліцилова кислота
- C. Бензилпеніцилін
- D. Кетотіфен
- E. Сальбутамол

9. *Дівчина, 22 років, впродовж 2 днів скаржиться на висипку на обличчі і виражений свербіж. Захворювання пов'язує з вживанням косметичного крему. Об-но: виражене почервоніння та набряк шкіри щік, підборіддя, лоба, дрібна папуло-везикулярна висипка. Ваш діагноз.*

- A. Бешиха

В. Простий дерматит

С. Екзема

Д. Алергічний дерматит

Е. Нейродерміт

10. *Хворого 27 років, в анамнезі якого бронхіальна астма, вкусила бджола. З'явилися відчуття тиску у грудях, нестачі повітря, затруднення видиху, відчуття жару в верхній половині тулуба, запаморочення, виражений свербіж, судоми. Об-но: дихання шумне, свистяче, АТ – 90/60 мм рт.ст., пульс – 110/хв., серце – тони ритмічні, ослаблені, над легенями – жорстке дихання, сухі свистячі хрипи. Яку групу препаратів слід застосувати першочергово ?*

- A. Протисудомні середники
- B. Метилксантини
- C. Серцеві глікозиди
- D. Глюкокортикостероїди
- E. Анальгетики

11. *Хвора 32-х років, фармацевт, працювала з анестезином. 5 днів по тому на кистях з'явилась індурація шкіри та еритематоз. Встановіть діагноз.*

- A. Дерматит контактно-алергічний

- В. Атопічний дерматит
- С. Псоріаз
- Д. Геморагічний васкуліт
- Е. Пігментна кропивниця

- А. Простий дерматит
- В. Алергічний дерматит
- С. Токсикоалергічний дерматит
- Д. Мікробна екзем
- Е. Кропив'янка

12. У чоловіка 37 років при проведенні пієлографії за допомогою верографіну виник свербіж шкіри, набряк обличчя, запаморочення, страх смерті. АТ 70/40 мм рт ст., пульс 130 уд у хв. Дихання шумне, хрипи чути на відстані. Який препарат необхідно ввести хворому у першу чергу?

- А. Лазикс
- В. Преднізолон
- С. Адреналін
- Д. Супрастин
- Е. Еуфілін

13. До лікаря звернулася жінка 35-ти років з ураженням шкіри кистей і нижньої третини передпліччя у вигляді значного набряку, гіперемії, везикуляції, мокнуття. Захворювання розвилось після використання для прання білизни порошку "Лотос", яким хвора користується протягом місяця. Раніше дерматологічних захворювань не було. Який найбільш вірогідний діагноз?

14. У 12-річної дівчинки після вживання двох таблеток аспірину за 4-5 годин температура тіла підвищилася до 39-40°C. Скаржиться на загальне нездужання, запаморочення, несподівану появу червоних плям на шкірі з утворенням пухирів або відшаровуванням епідермісу з ерозуванням поверхні. Ураження на шкірі нагадують опіки другого ступеня. Симптом Нікольського - позитивний Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Гострий епідермальний некроліз – синдром Лайєла
- В. Пухирчатка вульгарна
- С. Поліморфна ексудативна еритема
- Д. Бульозний дерматит

15. Жінці 35 років з приводу пневмонії був призначений ампіцилін. Через 30 хвилин після внутрішньом'язової ін'єкції препарату хвора відчула виражену слабкість, свербіж

обличчя, рук, нудоту, з'явилися кашель, задишка, біль у грудній клітці. Об'єктивно: ціаноз, набряк повік, обличчя з червоними висипаннями. Пульс - 120 за хв., АТ - 70/20 мм рт.ст. Тони серця глухі, дихання часте, поверхневе, з різнокаліберними вологими хрипами. Варикозне розширення вен на правій гомілиці. Яка найбільш вірогідна причина раптового погіршення стану хворої?

- A. Астматичний напад
- B. Набряк Квінке
- C. Кропив'янка
- D. Анафілактичний шок
- E. Тромбоемболія гілок легеневої артерії

16. У хворій 45 років після застосування синтетичного миючого засобу протягом двох-трьох тижнів є почервоніння шкіри нижньої третини передпліччя та кистей, яке супроводжується свербіжем. Об'єктивно: гіперемія, набряк, дисеміновані папульозні елементи. Який діагноз найбільш ймовірний у даному випадку?

- A. Простий дерматит
- B. Алергічний дерматит
- C. Обмежений нейродерміт

- D. Професійна екзема
- E. Токсикодермія

17. Жінка 28 років скаржиться на появу висипання на тулубі, кінцівках, виражений свербіж шкіри. Захворювання розпочалось раптово після укусів комарів. Супутні захворювання – хронічний тонзиліт, хронічний гастрит, коліт. На шкірі тулуба, кінцівок наявні множинні набряклі папули. На окремих ділянках висипання регресує. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A. Кропив'янка
- B. Алергічний дерматит
- C. Токсикодермія
- D. Екзема мікробна
- E. Екзема істинна

18. Хворий 19-ти років скаржиться на висипку на шкірі, яка з'явилася 2 дні тому після вживання копченої риби. Висипка зникає через 4-6 годин, але потім з'являється знову. Супроводжується свербіжем. Об'єктивно: на тулубі та верхніх кінцівках наявні багаточислені міхурі розмірами

*від горошини до квасолі, рожевого кольору. Який найбільш вірогідний діагноз?*

- A. Токсикодермія
- B. Алергічний дерматит
- C. набряк Квінке
- D. Гостра кропив'янка
- E. Свербіж

*19. В оранжерії ботанічного саду чоловік 28-ми років після того як понюхав орхідею зблід, втратив свідомість. ЧСС 115 на хвилину. Артеріальний тиск – 50/0 мм рт.ст. Який препарат потрібно ввести хворому в першу чергу?*

- A. Преднізолон
- B. Кордіамін
- C. Строфантин
- D. Мезатон
- E. Димедрол

*20. Хворий скаржиться на набряк обличчя і шиї, осиплість голосу, нежить, затруднення дихання. За годину до цього з'їв кілька полуниць. Ваш діагноз?*

- A. Поліноз
- B. Анафілактичний шок
- C. Алергічна кропив'янка
- D. Атопічний дерматит
- E. набряк Квінке

*21. В аптеку прийшов хворий 18*

*р., зі скаргами на виражену задишку, кашель, свербіж шкіри. Захворів гостро, біля години тому після прийому ампіциліну. В дитинстві – кропив'янка, харчова поліалергія. Об-но: параорбітальний набряк, почервоніння та набряк обличчя. Дихання свистяче. Пульс 96 за 1 хв., АТ 80/50 мм рт. ст.*

*Препаратом невідкладної допомоги буде:*

- A. Гідрокортизон
- B. Еуфілін
- C. Димедрол
- D. Допамін
- E. Мезатон

*22. Хвора 16 років звернулася зі скаргами на появу свербіння у носі й очах, значне затруднення носового дихання. Свій стан пов'язує із вживанням меду напередодні. В анамнезі подібні прояви відмічаються протягом 2 років у серпні-вересні. При передній риноскопії – набряк, слизова оболонка блідо-сіра, у порожнині носа серозні виділення. Дихання везикулярне, без хрипів. АТ – 115/80 мм рт. ст., пульс – 75/хв. Вкажіть попередній діагно:.*

- A. Харчова алергія
- B. Поліноз
- C. Алергічна брнхіальна астма
- D. Вазомоторний риніт
- E. Алергічний набряк Квінке

*23. У хворого приступи чихання і слезотечі при контакті з пишком вільхи. Яке алергічне захворювання має місце у даному випадку?*

- A. Харчова
- B. Інсектна
- C. Побутова
- D. Професійна
- E. Поліноз

**Еталони відповідей**

1A, 2C, 3A, 4E, 5B, 6B, 7C, 8A, 9D, 10D, 11A, 12C, 13B, 14A, 15D, 16B, 17E, 18D, 19A, 20E, 21A, 22D, 23E.

### Глава 1. Загальні положення фармацевтичної опіки

#### 1.1. Фармацевтична опіка як відповідальність фармацевта за ефективність терапії лікарськими препаратами перед конкретним індивідуальним пацієнтом.

##### Практичні функції провізора, необхідні для здійснення опіки

Фармацевтична опіка (ФО) – це частина медичного забезпечення, яке в рамках своєї компетенції здійснюють фармацевти, покращуючи якість життя пацієнтів.

Збільшення тривалості життя в державі, збільшення затрат на медичне забезпечення при невисоких економічних показниках сприяють самолікуванню – лікуванню легких захворювань або підтримці здоров'я за допомогою безрецептурних ліків зі своєї ініціативи, при цьому відповідальність лягає на пацієнта, який може звертатися за консультацією до лікаря або фармацевта. Щоб клієнт (пацієнт), затративши мінімальні засоби, одержав максимальну користь, фармацевту треба бути консультантом і контролером самолікування, тобто здійснювати фармацевтичну опіку (ФО).

У рамках ФО фармацевт є дистриб'ютором ліків, надає фармакотерапевтичні консультації і здійснює нагляд за побічними ефектами.

Головною *метою* діяльності фармацевтів є оптимізація ефективного лікування пацієнтів, особливо хворих ризик-груп і тих, що потребують тривалого медикаментозного лікування. Важливо знати при цьому фармакодинамічні й фармакокінетичні властивості препаратів для досягнення найкращих результатів при підборі індивідуального лікування хворих. Адже терапія хворих з хронічними захворюваннями (особливо серцево-судинними) є тривалою і не обмежується монотерапією.

У процес лікування втягуються спеціалісти різних профілів як на госпітальному, так і на амбулаторному етапі. Тому якість надання медичної допомоги дуже залежить від передачі опіки і відповідної інформації між медичними професіоналами.

По закінченні госпітального стану ідеальними є 2 шляхи опіки:

1) клінічний фармацевт або фармацевтичний сервіс клініки, де лікувався пацієнт, продовжує опіку над ним;

2) опіка делегується амбулаторній групі спеціалістів, включно і фармацевту.

Тобто створюється система фармацевтичної опіки хворих. Така система функціонує в США. В Європі вона впроваджується у різних країнах по-різному. Особливої уваги надають фармацевтичній опіці при відпуску безрецептурних препаратів.

Обставини, які знижують ефективність ФО:

- дефіцит часу фармацевта;
- недостатні навички спілкування фармацевта з клієнтом;
- недостатні знання фармацевта і клієнта;
- невпевненість фармацевта у своїх знаннях;
- негативне відношення лікарів до фармацевтичної опіки;
- недосконала структура первинного медичного забезпечення;
- недостатнє вироблення вітчизняних препаратів;
- невідповідність цін на ліки рівню доходів населення;
- практично не контрольована реклама;
- керівництво аптеками осіб без спеціальної фармацевтичної освіти;
- безрецептурний продаж майже усіх препаратів;
- думка, що комерційний інтерес вище всього.

У нашій державі доступність фармацевтичного забезпечення і його якість проблематичні. На сьогоднішній день існує формулярна система - спеціальні методичні рекомендації, що визначають концепцію лікування захворювань і вживання безрецептурних засобів для самолікування. Але лікарі й фармацевти не мають некомерційної інформації про ліки, комерційна – не повна і не об'єктивна. Треба покращити співробітництво між лікарями і фармацевтами.

Відпускаючи будь-які ліки, особливо для самолікування, фармацевт зобов'язаний інформувати пацієнта про правильне вживання, попереджувати про можливі побічні явища і дії пацієнта при їх появі.

У рамках Належної Аптечної Практики (GPP або НАП) пропонується активне співробітництво між *лікарем, хворим і фармацевтом*, що дозволить оптимізувати використання ЛЗ і допоможе оцінити результати лікування. Фармацевт сприяє підвищенню якості використання ЛЗ.

НАП ділить роботу фармацевта на 4 основних практичних напрямки і для цього *потрібні стандарти*:

#### I. Навчання пацієнта і профілактика захворюваності:

- 1) можливість конфіденційної бесіди;
- 2) консультація пацієнта;
- 3) забезпечення адекватності й професіоналізм консультацій;
- 4) забезпечення якості діагностичних тестів.

#### II. Забезпечення раціонального використання рецептурних ліків:

- 1) прийом рецептів;
- 2) оцінка рецепта фармацевтом;
- 3) процедур, необхідних для підготовки ліків згідно виписаних рецептів;



4) подачі в доступній формі хворому або особі, що його доглядає, достатньої письмової й усної інформації для того, щоб добитися максимальної користі від лікування:

- а) оцінка потреб, що базується на опитуванні;
- б) використання алгоритму структуризованих запитань;
- в) пріоритетність окремих груп пацієнтів (люди літнього віку, астматики);
- г) пріоритетність окремих груп ЛЗ;
- д) подача інформації про продукцію;
- е) інформація на етикетці;
- є) консультування біля прилавка;
- ж) консультація телефоном;
- з) використання чітких критеріїв направлення до лікаря;
- і) даліше спостереження після консультації;
- 5) відслідковування результатів проведеного лікування;
- б) документування професійної діяльності.

### III. Самолікування:

- 1) кваліфікація персоналу;
- 2) визначення способів оцінки потреби пацієнта;
- 3) визначення ефективності і безпечності рекомендованої продукції;
- 4) визначення випадків, коли слід направляти хворого до лікаря і як далі проводити спостереження.

### IV. Вплив на приписування і використання ліків.

- 1) правильність і повнота інформації в рецепті;
- 2) виготовлення в аптеці формулярів на ЛЗ;

- 3) співпраця з лікарями по виписуванню індивідуальних рецептів;
- 4) оцінка даних по використанню ЛЗ в медичній і фармацевтичній практиці;
- 5) оцінка рекламної інформації про ЛЗ;
- 6) розповсюдження аналітичної інформації формальною сіткою;
- 7) навчальні програми для спеціалістів охорони здоров'я;
- 8) довідкові видання, доступні для фармацевта;
- 9) конфіденційність даних окремих пацієнтів.

Вимоги ВООЗ до НАП конкретизовані і полягають також в участі фармацевтів разом з іншими працівниками охорони здоров'я *в просвітницьких кампаніях по зміцненню здоров'я*. Суспільство використовує фармацевта в якості експерта і оцінки ним:

- яка інформація є в розпорядженні;
- яка робота з нею проводиться;
- як спосіб життя, цінності визначають поведінку пацієнтів.

Фармацевти разом з іншими працівниками охорони здоров'я повинні зміцнювати здоров'я народу. Це полягає в кампаніях по зведенню до мінімуму зловживань ліками і їх неправильного вживання.

Вони повинні підтримувати зв'язок з лікарем пацієнта при тривалому лікуванні, давати належні розумні поради, включаючи направлення пацієнта до лікаря.

При прийомі рецепта фармацевт повинен оцінити його за терапевтичними аспектами (фармація і фармакологія, чи потрібен призначений засіб даному пацієнту, чи нема протипоказів до призначення і чи нема взаємодії його з іншими ЛЗ), соціальні, правові й економічні аспекти.

При виявленні проблем необхідна бесіда з лікарем, котрий призначив лік. Фармацевт як член співтовариства медпрацівників зобов'язаний забезпечити, щоб інформація подана ним, співпадала з інформацією лікаря, який лікує пацієнта. Це забезпечить безпечне, правильне і ефективне використання ліків. Інформація повинна бути представлена у письмовому вигляді. Разом з тим треба поінформувати відвідувача аптеки про протипоказання, взаємодію з іншими ЛЗ й побічні ефекти відповідно для конкретного пацієнта, тобто провізор повинен надати належну інформацію про ЛП, здійснюючи фармацевтичну опіку відвідувачів аптек. Фармацевт має все зробити так, щоб у пацієнта і людей, що його оточують, не виникло сумнівів щодо препарату і його дії.

Разом з лікарем провізор ведуть наступне спостереження за результатами лікування – оцінюють його результати зі згоди пацієнта, котрий повинен знати про методи проведення оцінки і повинен бути впевненим про збереження лікарської таємниці. Якщо виникла побічна реакція, фармацевт повідомляє про це лікуючого лікаря, щоб він склав письмове повідомлення про неї і відправив згідно регламенту.

Вимоги ВООЗ до НАП і здійснення фармацевтичної опіки були конкретизовані в Європейській НАП. Практичні функції провізора з описом методики збору лікарського анамнезу, розробки плану моніторингу, профілактичних заходів щодо можливого прояву побічної дії повинні бути представлені в протоколах самолікування для кожного симптому чи недомогання, які можна вилікувати самостійно, згідно яких повинен діяти фармацевт. Для цього повинні бути виділені спеціально підготовлені співробітники для рекомендації з самолікування.

Провізор повинен правильно оцінити проблеми пацієнта, тобто здійснити належну фармацевтичну опіку відвідувача аптеки при відпуску безрецептурного препарату для симптоматичного лікування безпечних для життя порушень здоров'я:

□□□коли просять видати непрописаний препарат, фармацевт повинен отримати інформацію, яка оцінить проблеми здоров'я:

– у кого виникла проблема?

– які симптоми?

– як довго триває недомагання?

– які заходи вже прийняті?

– які ліки вже приймались?

□□□фармацевт повинен вирішити, чи не пов'язані симптоми з серйозними розладами здоров'я, і відправити хворого до лікаря;

□□□при менш серйозній проблемі дати пораду, при якій використовувати ліки лише при необхідності.

При відпуску безрецептурних ліків провізор надає інформацію про препарат, використовуючи професійні знання і досвід при виборі ліків та враховуючи їх ефективність, якість і безпечність. Фармацевт має докласти зусиль, щоб не було ніяких сумнівів відносно дії препарату, впливу на певні симптоми і способу застосування. Потрібно попередити хворого чи його родину, коли і чому не можна приймати лік, про тривалість лікування, чому не можна його приймати довше, про можливі побічні ефекти і як їх розпізнати.

До речі, чоловіки і жінки всіх вікових груп найчастіше використовують ліки від болю голови. Жінки приймають ліки в два рази частіше, більше приймають вітамінів і мінеральних речовин. З віком споживання ліків збільшується.

Список ОТС-препаратів, що добре продаються, виглядає таким чином: корвалол, гематоген, валідол, аскофен, активоване вугілля, аспірин, аскорбінова кислота (дешеві!). Симптоми і синдроми, які вимушують звертатися – це простудні захворювання, нервозність і безсоння, порушення травлення, незначні шкірні проблеми, біль голови, втома і закрепи. Тому найпопулярнішими є

фармакотерапевтичні групи для лікування ГРЗ (27%) – кашель, нежить, біль в горлі, підвищена температура, біль голови. Кожна доросла людина має ГРЗ 1-2 рази в рік, діти – 6-8 разів на рік.

Крім того, провізор повинен проводити даліше спостереження за ефективністю терапії за допомогою пацієнта.

У аптеці ще можливе консультування з питань самолікування без вживання медикаментів, наприклад, зі здорового харчування, харчових додатків, предметів догляду, з допоміжних засобів і пристосувань, засобів догляду за шкірою і діагностичних заходів.

## **1.2. ОТС-препарати. Критерії рецептурних і безрецептурних ЛП**

ОТС – препарати (від англ. over the counter – через прилавок) – це обширна група ліків, які пацієнт може купити для самолікування прямо в аптеці без рецепта лікаря. Це невід’ємна складова частина і необхідна умова успішного розвитку концепції самолікування.

До безрецептурних засобів відносяться препарати різних фармакологічних груп: анальгетики, жарознижувальні, антациди, антигістамінні, протикашльові лікарські засоби, які можуть давати серйозні побічні ефекти.

Перелік препаратів відрізняється в кожній державі, але критерії відбору їх повинні бути загальними для всіх і базуватися на достовірних даних, терапевтичній широті й вартості.

У відповідності з положеннями Директиви Європейської Ради 92/26/ЕЕС (на даний час ввійшла в Директиву Європейського парламенту і Ради ЄС 2001/83/ЕС від 6.11.2001 р. „Кодекс Європейської співдружності по лікарських препаратах для людини” – частини VI, статті 70-75) всі препарати доступні для відпуску без рецепта, крім випадків, коли вони можуть:

- □ представляти пряму або дотичну небезпеку навіть при правильному вживанні, але без спостереження лікаря;
- □ звичайно виписуються лікарем для парентерального вживання;
- □ вживаються часто і в більшості випадків неправильно, в зв'язку з чим небезпечні для здоров'я людини;
- □ містять субстанції чи інгредієнти, активність чи побічні ефекти яких потребують дальшого вивчення.

Остаточне рішення, до рецептурного чи безрецептурного розряду відноситься лік, приймається компетентними органами кожної держави. Тим не менш, 29. 09. 1998 р. Європейська комісія видала рамочні правила – „Посібник по змінах категорії відпуску лікарських препаратів для людини”, де були детально описані вимоги до ОТС-препаратів”.

Державний Фармакологічний Центр України систематично оновлює перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які випускаються за рецептами (без рецептів) з аптек і аптечних пунктів, який затверджується Наказом МОЗ України. Останній перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які випускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів набрав чинності з 18 грудня 2009 року, затверджений Наказом МОЗ України № 793 від 2 листопада 2009 року.

### **Критерії, на підставі яких препарати відносять до безрецептурних**

**Критерій I.** Відпуск по рецепту препаратів, що представляють пряму або непрямую загрозу для здоров'я споживача у випадку їх використання без лікарського контролю, навіть при їх правильному вживанні.

#### 1.1. Співвідношення „пряма загроза/безпечність”.

а) загроза йде від токсичності, взаємодії з іншими речовинами і побічними реакціями. Препарат повинен бути з:

- □ низькою загальною токсичністю, не впливати на репродуктивність, не бути генотоксичним, канцерогенним;

- □ низьким ступенем ризику виникнення виражених дозозалежних побічних реакцій у популяції;
  - □ низьким ступенем ризику виникнення непередбачуваних побічних реакцій;
  - □ відсутністю взаємодій з широко вживаними лікарськими препаратами, які можуть дати побічні реакції;
- б) оцінюючи можливу загрозу здоров'я пацієнта, яку може представляти препарат, слід врахувати можливість її попередження. Тобто, допустимі побічні ефекти можна визначити без лікарського контролю;
- в) безпечність використання даного препарату обов'язково слід порівнювати з такою альтернативних лікарських засобів.

### 1.2. Співвідношення „непряма загроза здоров'ю/безпечність”.

а) прикладом непрямой загрози, навіть при правильному вживанні препарату, може бути ситуація, коли зменшення вираженості симптомів може маскувати захворювання, в зв'язку з чим пацієнту потрібна лікарська допомога. Використання ліку може привести до запізнення діагностики. Тому в інструкції до препарату потрібно вказати терміни і симптоми, при яких треба звернутися до лікаря;

б) непряма загроза існує також в тому випадку, коли часте вживання підвищує ризик розвитку медикаментозної стійкості і користь від препарату сумнівна, або коли симптоми, для зменшення яких використовується препарат, пацієнт не може діагностувати самостійно.

### 1.3. Можливості самостійної оцінки.

а) дуже важливою є об'єктивна самостійна оцінка стану, при якому показане вживання безрецептурного препарату, і вміння пацієнтом відрізнити від такого ж стану, коли він не підходить;

б) необхідно, щоб пацієнт міг оцінити перебіг захворювання, тривалість симптомів і зв'язані з ними наслідки;

в) протипоказання, взаємодія з іншими ліками відносно вживання препарату повинні бути викладені в доступній формі для споживача.

#### 1.4. Ризик і наслідки неправильного вживання ліків.

а) велика кількість протипоказань і попереджень, як і висока частота вживання препаратів, що взаємодіють з уживаним препаратом, підвищують ризик неправильного вживання;

б) дуже важливо, щоб препарат мав невеликий ризик ускладнень, навіть якщо він приймається не за показаннями, триваліший час, у підвищеній дозі, при наявних протипоказаннях.

#### 1.5. Інструкція для пацієнта:

а) спосіб застосування безрецептурного і аналогічно рецептурного препаратів відрізняється, навіть якщо показання до вживання однакові, споживач вважає, що безрецептурний препарат менш небезпечний;

б) в інструкції слід пояснити, як правильно вживати препарат в доступній формі в достатньому об'ємі, щоб приймати його без контролю лікаря;

в) повинні містити інформацію для попередження ризику у випадку, якщо він небезпечний. Протипоказання, взаємодію з іншими ліками викладати в доступній формі;

г) обов'язково треба вказати, коли не можна приймати препарат, причому не в менш детальній формі.

Споживач повинен знати, як треба поступити, коли препарат не здійснює бажаний ефект або викликає побічну дію.

**Критерій II.** Відпуск препарату за рецептом передбачає появу загрози для здоров'я людини. Чи властиве це ОТС-препаратам?

2.1 Дані про неправильне застосування препарату (наприклад, використання для підсилення впливу алкоголю) є підставою для обмеження вживання препарату або зміни категорії його відпуску за рецептом.

**Критерій III.** Відпуску за рецептом підлягають ліки, якщо в їх склад входять субстанції, дія і побічні ефекти потребують дальшого вивчення.



При розгляді слід врахувати:

3.1. Торгова ліцензія на препарат видана недавно.

а) І досвід застосування, і невеликий об'єм реалізації. Слід врахувати досвід держав Європейської спільноти;

б) важливий досвід застосування в осіб похилого віку, дітей, груп з окремим фенотипом, при певних патологічних станах.

3.2. Додаткові дослідження потрібні, коли відпуск без рецепта має препарат з іншою силою дії, при іншій віковій групі, при інших показаннях. Комбінацію двох відомих активних безрецептурних препаратів не можна автоматично переносити на їх поєднання.

**Критерій IV.** За рецептом відпускають препарати, як правило, парантерального застосування (бо існує додатковий ризик і складності від шляху введення).

**Критерій V.** Інші критерії.

Рецептурний препарат може бути класифікований як безрецептурний, якщо максимальна разова, максимальна добова доза, сила дії, лікарська форма, певні види упаковки дозволяють віднести його до категорії препаратів, що відносяться до безрецептурних.

5.1. Розмір і форма упаковки.

а) Розмір упаковки повинен відповідати передбачуваній тривалості лікування. Обмежені розміри дозволяють запобігти передозуванню і сприяють своєчасному звертанню пацієнта до лікаря;

б) конструкція упаковки повинна виключити доступ для дітей.

5.2 Максимальні разові і добові дози обмежені з метою захисту здоров'я, незалежно від того, правильно чи неправильно приймається препарат. Але треба обґрунтувати, що зниження дози не впливає на ефективність. В окремих випадках одні й ті ж препарати є ОТС і рецептурними.

Це залежить від препарату. Так, у Великобританії ібупрофен для лікування ревматоїдного артриту рецептурний, а для м'язевих болів в складі комплексних препаратів – безрецептурний.

**Призначення ОТС-препаратів.** Це засоби симптоматичної терапії, оскільки не впливають на причину і механізм розвитку хвороби. Розраховані на короткочасний проміжок часу і лікування нетяжких станів, що не потребують втручання лікаря.

Основна мета застосування ОТС-препаратів:

- швидко зменшити симптоми захворювання;
- обійтися без лікаря, що зменшить навантаження на медичну службу;
- підвищити доступність лікувальної служби для населення, що проживає у віддалених районах.

Аналіз 40 національних досліджень, присвячених самолікуванню, дозволив виділити 10 найбільш поширених станів, які лікуються безрецептурними препаратами. Це - біль голови, кашель, простуда, м'язові болі і біль в горлі, закрепи або проноси, розлади шлунка, вугрева висипка, порізи і подряпини.

Розширення номенклатури ОТС-препаратів дає економічну вигоду.

При переводі з рецептурного до ОТС-препарату спочатку попит на препарат падає, але потім дуже зростає об'єм продаж.

В Росії перелік ОТС-препаратів складає 1600 препаратів (15% від зареєстрованих). Більше 150 торгових назв ОТС включені в список життєво важливих.

В Україні Наказом МОЗ України № 793 від 02.11.2009 р. затверджений перелік дозволених 3626 препаратів. Для ідентифікації фармацевтичного законодавства України до норм Європейської співдружності МОЗ України видано наказ №185 „Про затвердження критеріїв визначення категорій відпуску лікарських засобів”. 20 % препаратів – ОТС. У 2005 році в Україні з зареєстрованих 14 292 лікарських засобів 6 442 - безрецептурних (39%).

**Інформація на упаковці ОТС-препарату.** Безпечне застосування безрецептурних препаратів можливе лише при одержанні пацієнтом зрозумілої інформації – коли у випадку поганого самопочуття можна лікуватися і якими препаратами користуватися. Цього досягають за допомогою правил, за якими складається інформація на упаковці препарату. Вони були сформульовані в Директиві 92.27. ЄЕС від 31 .03. 1992 (на даний час частина V, ст. 54-69 Директиви Європарламенту і Ради ЄС 2001/83/ЄС від 6. 11.2001 „Кодекс Європейської спільноти по лікарських препаратах для людини”). Згідно цього листок-вкладка в упаковці обов’язковий до тих пір, поки вся інформація не буде викладена на упаковці.

У доступній для споживача формі викладається характеристика препарату у певному порядку.

### **I. Дані для ідентифікації лікарського препарату.**

- Назва лікарського препарату і його міжнародна назва (чи назва інгредієнтів в комплексних препаратах).
- Повна якісна і кількісна характеристика інгредієнтів, якісна характеристика наповнювачів.
- Лікарська форма і склад за об’ємом і кількістю доз (для кожної форми).
- Фармакотерапевтична група або характер дії в термінах, доступних для пацієнта.
- Назва і адреса виробника і володаря торгової ліцензії.

### **II. Відомості про фармакотерапевтичні властивості препарату.**

- Показання.
- Протипоказання.
- Заходи обережності при вживанні.
- Взаємодія з іншими засобами.
- Взаємодія з їжею, алкоголем.
- Особливі застереження (для дітей, водіїв, годувальниць, вагітних, для осіб з супутніми захворюваннями).

### **III. Інформація про спосіб вживання.**

Дозування, шлях введення, періодичність і час вживання, тривалість курсу лікування, дії у випадку передозування або коли пропущений один прийом, попередження про ефект відміни.

#### **IV. Інформація про термін придатності.**

Вказівка при потребі на особливі умови зберігання, попередження про візуальні ознаки непридатності.

### **1.3. Заміна ліків: генерична й терапевтична заміна**

Дуже часто в силу різних причин виникає потреба в заміні препаратів, оскільки брендові препарати дорогі, часами в аптеках відсутні, генеричних препаратів багато, і провізоріві трудно зорієнтуватися у цій ситуації. Генеричні препарати містять ту ж саму активну речовину, ідентичні за силою дії і є в тій же лікарській формі, мають ті ж показання до застосування і шляхи введення і повинні бути біоеквівалентним оригінальному препарату (така ж концентрація в крові, як і після вживання бренду).

Тому для порівняння препаратів різних фірм існують такі терміни:

- біоеквівалентність;
- фармацевтична еквівалентність і альтернативність;
- терапевтична еквівалентність.

**Фармацевтично еквівалентні препарати** – це препарати в однаковій лікарській формі, що містять одні й ті ж активні субстанції в однаковій кількості, які відповідають вимогам одних і тих же стандартів.

**Фармацевтично альтернативні лікарські препарати** – препарати, які містять однакові речовини, але відрізняються за хімічною формулою речовини (різні солі, ефіри цих речовин) або відрізняються лікарською формою або за силою дії.

**Біоеквівалентні лікарські речовини** – препарати, які дають однакову концентрацію діючих речовин в крові при введенні однакової кількості речовин одним і тим же шляхом.

**Біоеквівалентні**, як правило, фармацевтично еквівалентні або фармакологічно альтернативні речовини, які мають порівняльно однакову біодоступність при подібних експериментальних умовах. Визначають і порівнюють біоеквівалентність для метаболітів препаратів.

**Біоеквівалентні** препарати є терапевтично еквівалентні.

**Терапевтично еквівалентні лікарські препарати** – мають однакову активну субстанцію і за результатами клінічних обстежень володіють однаковою ефективністю і безпечністю.

Препарати, що містять одні і ті ж речовини, але випускаються різними фірмами, можуть відрізнитися за біодоступністю, а це веде до різниці в терапевтичній ефективності. Вибір тому завжди за лікарем.

**Генерична заміна** – відпуск препарату, комерційна назва якого відрізняється від виписаного лікарем, а хімічний склад і дозування діючої речовини ідентичні.

Є 3 системи проведення генеричної заміни.

– *Система тотальної генеричної заміни* – на кожен рецепт оригінального лікарського препарату відпускають генеричний. Виникнення побічних ефектів можливе при заміні протиепілептичних засобів,  $\alpha$ -адреноблокаторів, протисудомних, антагоністів кальцію. Вона не дістала широкого розповсюдження.

– *Система забороняючих поміток в рецепті*. Лікар повинен зробити помітку в рецепті, якщо він заперечує проти заміни препарату.

– *Система дозволяючих поміток в рецепті*. Лікар повинен зробити помітку, якщо він не заперечує проти заміни вказаного препарату.

**Терапевтична заміна** – заміна ліку, виписаного лікарем, на інший за хімічним складом. При цьому препарат хоч і належить до того самого фармакологічного і/або терапевтичного класу, але за хімічним складом відрізняється, тому може викликати інший ефект (заміна H<sub>2</sub>-блокатора антацидним хворому з пептичною виразкою). Це порушує стосунки лікар-хворий і заборонене в усьому світі.

Коли призначення препарату здійснює провізор (самолікування), можлива терапевтична і генерична заміна.

У цьому випадку перед провізором стоїть завдання забезпечити належну якість фармацевтичної опіки.

#### **1.4. Фармацевтична опіка як відповідальність провізора за ефективність терапії перед пацієнтом. Опіка осіб похилого й літнього віку, дітей, новонароджених, вагітних і лактуючих жінок**

ВООЗ затвердила стандарти якості послуг аптек – „Належна фармацевтична (аптечна) практика – GPP”, де головним вкладом у медичне забезпечення і підтримку здоров'я населення визначається сприятливе раціональне призначення і використання ліків.

Фармацевт в рамках своєї компетенції в стаціонарах і поліклініках повинен здійснювати фармацевтичну опіку й виконувати наступні функції:

- 1) здійснювати допомогу лікарям при виборі ліків, враховуючи як якість і вартість лікування, так і безпечність і ефективність препаратів;
- 2) забезпечувати пацієнтів інформацією про рецептурні препарати, спостерігати за їх вживанням, особливу увагу звертати на виявлення і попередження побічних ефектів ліків;
- 3) слідкувати за використанням ліків у стаціонарах і амбулаторіях. Допомогати лікарям оцінювати ефективність лікування;
- 4) консультувати клієнтів аптек про вживання ОТС-препаратів і контролювати процес самолікування;

5) сприяти популяризації здорового способу життя і профілактики захворювань.

**Особливої уваги провізора потребують такі категорії пацієнтів:** люди похилого віку – основні споживачі ліків, особливо – ОТС; діти – їм, крім батьків, треба пояснювати як про необхідність, так і небезпеку при неправильному вживанні; вагітні – інформація про тератогенність не завжди є, тому єдиним гарантованим способом є невживання (попередження їх невиправданого вживання); годуючі матері – крім попадання в молоко і до дитини, є ліки, що впливають на продукцію молока.

Під час відповідального самолікування на фармацевта накладається особлива відповідальність при наданні допомоги певним категоріям населення – особам похилого й літнього віку, підліткам, дітям періоду новонародженості, вагітним і лактуючим жінкам.

Життєвий шлях людини поділяють на такі 3 вікові періоди – діти – 0-14 років, особи активного віку – 15-59 років і особи літнього віку – 60 років і старші.

Науку, яка займається вивченням анатомо-фізіологічних особливостей людей похилого віку, їх захворюваннями та їх лікуванням, називають геронтологією. У геронтології виділяють групи: літній вік - 60 – 74 років; похилий вік – 75 – 89 років і довгожителі – 90 років і старші.

Для здійснення *фармацевтичної опіки осіб похилого й літнього віку* слід пам'ятати особливості фармакокінетики препаратів у таких людей. У них атрофія слизової шлунка і кишечника, що значить - знижена всмоктувальна, секреторна, моторна функції, а це веде до зниження швидкості й повноти всмоктування препарату. При парентеральному введенні теж знижена швидкість кровотоку, що веде до повільного всмоктування і розподілу ліків.

З віком змінюються фізико-хімічні властивості мембран, проникність капілярів, розвивається гіпоальбумінемія, що зменшує

рівновагу між двома формами ЛР в сторону вільної фракції та посилення її дії, аж до інтоксикації. Ризик її посилюється при введенні кількох речовин і конкуренції за білок.

Змінюється в сторону зниження активність ферментів печінки, що погіршує біотрансформації і створює передумови до інтоксикації. Тому в геріатрії терапію починають з 1/2 – 1/3 дози дорослих.

Виведення ліків у старших погіршується, оскільки всі функції нирки погіршуються, подовжується час циркуляції й кумуляція введених препаратів.

Змінюється і фармакодинаміка препаратів - відбуваються зміни в чутливості старіючого організму до ЛЗ, причому ці вікові зміни чутливості різних тканин до дії одних і тих же речовин неоднозначні. У глибокій старості підвищення чутливості тканини до ЛЗ може змінитися її зниженням, що лежать в основі генезу неадекватних реакцій.

Зменшення активної протоплазматичної маси тіла (в середньому на 20 - 30%) позначається на фармакодинаміці ліків. Тому з метою досягнення відповідності вже з 50 років дозу ЛЗ знижують з розрахунку 1% за кожен рік понад 50. Перелічені вікові особливості спричиняють до того, що дія ЛЗ проявляється своєрідно, з індивідуальною переносимістю, розвитком інтоксикації.

Особливості взаємодії ліків пов'язані з поліморбідністю у людей старших вікових груп, що викликає необхідність застосування декількох лікарських засобів. Це створює ризик розвитку побічних реакцій. З кількістю препаратів зростає число побічних реакцій. Крім того, різні види антагонізму між ЛР знижують терапевтичний ефект. Тому лікар повинен виділити *основні моменти терапії* в комплексі лікувальних заходів.

Необхідно враховувати, що з віком звужується інтервал терапевтичної дії ЛП, тому прогнозувати кінцевий підсумок взаємодії дуже важко. Прикладом антагоністичних відносин між різними



препаратами може бути ефект сповільненого всмоктування ліків кислотної структури (саліцилатів, барбітуратів) при одночасному призначенні антацидів. Нейролептики і антидепресанти знижують тонус м'язової стінки кишечника за рахунок вираженої холінолітичної дії. Це створює сповільнену перистальтику і можливість розвитку інтоксикації.

Слід обережно призначати ліки, які конкурують за зв'язок з білками. Це ще особливо треба пам'ятати, бо у цієї вікової категорії людей є гіпоальбумінемія. Звичайне дозування двох препаратів дає інтоксикацію (дигіталіс і кальцій, що руйнує білково-медикаментозні комплекси серцевого глікозиду). Можливе ослаблення ефекту однієї ЛР за рахунок інгібування іншою речовиною її активного транспорту. Так, одночасне призначення трициклічних антидепресантів і  $\alpha$ -адреноблокаторів гіпотензивний ефект останніх знижує за рахунок включення описаного вище механізму взаємодії. У молодому організмі одночасне призначення дигіталісу і препаратів-індукторів активності ферментних систем печінки (снодійних, протисудомних, нейролептиків) викликає прискорений метаболізм серцевих глікозидів. У старечому організмі це не відбувається, бо здатність ферментів до індукції знижується. Подібні побічні ефекти можуть виникнути при призначенні інгібіторів печінкових ферментів (морфіну, антидепресантів).

На стадії екскреції взаємодія ліків особлива: до 80 років на 30 % знижується кількість функціонально повноцінних клубочків, знижується клубочкова фільтрація, сповільнюється ниркова екскреція.

Пеніциліни затримуються в організмі при блокаді екскреторних транспортних систем нестероїдними протизапальними препаратами. Так само на виведення серцевих глікозидів впливають верошпірон, на виведення індометацину – фуросемід.

Вікові зміни органів накладають відбиток і на фармакодинамічну взаємодію ЛР. На фоні зниженого вмісту калію в міокарді й крові у людей похилого віку комбінація діуретиків і серцевих глікозидів

посилює токсичність останніх. У літніх посилюється активність гіпотензивних препаратів (змінена чутливість периферичних рецепторів).

При здійсненні фармацевтичної опіки у осіб після 60 років слід пам'ятати, що ймовірність розвитку побічних ефектів у них більша і на фоні зниження компенсаторних можливостей навіть незначний ступінь інтоксикації може спричинити серйозні зміни в організмі.

Часами люди похилого віку схильні займатися самолікуванням, тому при призначенні терапії слід добре збирати анамнез, щоб скоординувати терапію. Лікування повинно бути строго обґрунтоване і спрямоване на лікування основного захворювання, що спричиняє важкість стану, щоб уникнути поліпрагмазії.

Лікування повинно бути індивідуальне, дозування з урахуванням всіх вікових змін і захворювань. Користуватись правилом малих доз – спочатку 1/2 або 1/3 загальноприйнятої дози, поступово збільшуючи початкову дозу, з'ясовувати ступінь толерантності хворого до препарату і його оптимальну кількість, необхідну для досягнення лікувального ефекту. Тоді перейти на підтримуючу дозу. Особливо цього треба дотримуватись при лікуванні препаратами з вузьким терапевтичним діапазоном.

З урахуванням патогенетичних механізмів багатьох хвороб мірою підвищення ефективності лікування є призначення комплексів з однотипним кінцевим фармакотерапевтичним ефектом компонентів, але різним механізмом їхньої дії. Тому якщо призначаються кілька препаратів, слід урахувати характер і наслідки їх взаємодії.

При тривалому вживанні ліків може розвинути звикання, яке вимагає збільшення дозування, що підвищує ризик розвитку медикаментозної інтоксикації. Тому лікар і провізор мають бути готовими до заміни препаратів і т. д.

Швидкому досягненню лікувального ефекту сприяє використання геріатричних препаратів (геропротекторів – вітамінів, мікроелементів,

анаболічних стероїдів, тканинних біогенних стимуляторів, адаптогенів, апілакотерапії), руховий режим хворого, врахування нервово-психічного статусу пацієнта. Строгий контроль над харчовим, водним і сольовим раціонами і над діурезом є засобом профілактики медикаментозної інтоксикації.

Оскільки переважна частина цієї категорії пацієнтів є самотніми людьми, слід створити умови для самообслуговування, спростити приймання препаратів. Родина і персонал повинні знати ознаки передозування.

З гормональною перебудовою жіночого організму зв'язаний остеопороз – найпопулярніше і розповсюджене метаболічне захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітекτονіки кістки з наступним збільшенням її ломкості і збільшенням ризику її переломів. Це один з компонентів клімактеричного синдрому. Тому у цьому періоді призначають препарати кальцію, вітамін Д3 і мікроелементи та для корекції структурно-функціонального стану – антирезорбенти – кальцитонін (назальний спрей міакальцик) і золедронову кислоту (зомета) – з групи біофосфонатів.

Організм дитини і дорослого дуже відрізняються. У житті дитини виділяють кілька періодів, коли суттєво відрізняються фармакокінетика і фармакодинаміка ліків - антенатальний (перинатальний) – це 40 тижнів вагітності; інтранатальний – період пологів; період новонародженості, який складається з раннього неонатального (до кінця 1 тижня) і неонатального (до 4-х тижнів) періодів; грудного періоду (від 4-х тижнів до 1 року); період дитинства (1-10 років) і пубертатний період (10-16 років).

Кожен період має свої певні анатомо-фізіологічні особливості організму і ступінь пристосування до умов зовнішнього середовища.

Здійснюючи *фармацевтичну опіку дітей періоду новонародженості*, слід знати, що у них існує найбільша залежність фармакокінетичних процесів від віку.

Дітям краще парентерально призначати ліки, бо не треба передбачати концентрацію в крові через всмоктування в ШКТ. рН вмісту шлунка в перші дні від народження у дитини близький до нейтрального і знижується повільно: у 1-ий місяць – 5,8; 3 – 7 міс. – 5,0; 7 – 9 міс – 4,5; 3 роки – 1,5 – 2,5. Тому у дітей раннього віку затруднене всмоктування ліків з кислою реакцією (аспірин, барбітурати) і краще всмоктуються основи. Немовлятам добре призначати основи за 1 год. до прийняття їжі або через 1,5 – 2 год. після неї.

Має значення характер їжі – хелатні сполуки погано всмоктуються в кишечнику (ЛЗ з молочними продуктами і залізом). Жири підвищують всмоктування жиророзчинних вітамінів, антигельмінтних засобів. Краще, коли дитина буде годуватися материнським молоком (евакуація зі шлунка 2 – 3 год., а коли суміші – 4,5 – 6 год). На всмоктування у ранньому віці впливає низький вміст мікробів в кишечнику.

У дитячій практиці перевагу слід віддавати рідким формам лікарських препаратів. При реанімації щойно народженої недоношеної дитини найзручніше вводити препарати у вену пуповини. 50 % речовини попадає в загальний кровоток, решта через печінку. Через кілька годин венозна протока закривається і більша частина ліків потрапить у печінку. Високі концентрації ліків виникнуть при їх введенні у інші вени (голови, кінцівок).

При коматозному стані, порушенні серцево-судинної діяльності перевагу має внутрішньовенне введення ліків: новонародженим роблять уведення дуже повільно, краще краплинно, але не більше 48 год (септицемія!), стежачи за розвитком фармакологічних ефектів, не користуючись гіпертонічними розчинами, які пошкоджують ендотелій судин, розвивають ДВЗ-синдром. Для розведення ліків використовують ізотонічний розчин натрію хлориду.

Внутрішньом'язове і підшкірне введення новонародженим застосовують при неможливості ін'єкцій у вену і поганому всмоктуванні. При цьому треба пам'ятати, що при нестабільній гемодинаміці ліки можуть затримуватися в місці ін'єкції і спочатку не

давати ефекту, а потім створювати інтоксикацію, а також те, що ліки можуть відразу попадати в судини.

*Недоношені діти* мають найбільш знижене всмоктування. При інгалаційному шляху введення легко пошкоджуються бронхи і альвеоли з подразненням слизових, гіперемією і набряком легень. Ректальне введення не досліджене і його використовують з обережністю. Через шкіру всмоктування дуже добре, тому слід уникати нанесення на шкіру сильнодіючих речовин.

Зв'язування ліків з білками крові у дітей раннього віку знижене через нижчий вміст загального білка, ліпопротеїдів у новонароджених. Тому у них знижена здатність альбумінів до зв'язування і підвищений вміст ендогенних речовин, що конкурують за білок (вільні жирні кислоти, білірубін). Виходячи з цього, у дітей раннього віку зростає вільна фракція ліків, що примушує робити корективи в лікуванні.

У дітей ЛЗ можуть зв'язуватися з форменими елементами крові, що дає гемоліз або метгемоглобінемію. Проникнення ЛЗ в тканини у дітей інакше: оскільки у новонароджених об'єм рідини більший, ніж у старших дітей, а вміст жиру і білка менший, то полярні сполуки зазнають більшого розведення. Тому медикаменти у дітей розподіляються інакше. Це визначає вибір оптимальних доз, режиму та шляхів введення.

Біотрансформація відбувається у дітей повільніше, змінюється під впливом порушень гемодинаміки, гіпоксії, захворювань, залежить від синтезу альбумінів, ліків, що приймаються і підсилюють активність ферментів.

Активність ферментів у новонародженого може бути змінена під впливом препаратів, які приймає мати під час вагітності (місцеві анестетики під час екстракції зуба в останні місяці вагітності можуть викликати отруєння дитини).

Враховуючи велику кількість аномалій сечовидільної системи у дітей, педіатру слід враховувати вихідний стан нирок при призначенні

ліків новонародженому, бо зниження концентраційної функції нирок є найважливішим фактором, що провокує інтоксикацію медикаментами. Екскреція ліків нирками у новонароджених повільніша, ніж у старших дітей (епітелій клубочків у новонароджених циліндричний, а не плоский, кровопостачання у 3- 4 рази менше, ніж у дорослих). Крім того, швидкість дозрівання видільної функції нирок коливається від 2 місяців до 2 років. Тому швидкість екскреції не можна передбачити.

Протягом життя дитини в різні періоди її життя по-різному змінюється чутливість до ліку. Діти чутливіші до втрат рідини, недостатнього надходження в організм вуглеводів, вітамінів. Наприклад, шкіра новонароджених більш прониклива, захисна функція її нижча, що пов'язане з більшим вмістом в ній води і меншим – колагенових волокон. Площа поверхні тіла відносно маси більша. Тому місцеве застосування ЛЗ у вигляді мазей, лініментів може привести до отруєння (саліцилати, розчини фенолу, борної кислоти).

Недорозвинені легені, незрілість сурфактанту, що залежить від гестаційного віку, істотно впливає на адаптацію легенів до життя. Виражена васкуляризація від носа і до альвеол забезпечує схильність до набряку і створює небезпеку резорбтивної дії (нафтизину). Повнокрів'я, менший об'єм грудної клітини провокують схильність до запальних явищ. Це веде до кисневої заборгованості і метаболічних розладів.

Залежність фармакодинаміки від морфофункціональної зрілості структур ще сильніше простежується за впливом ліків у дітей на ЦНС. У дітей недостатньо розвинена кора, пірамідні шляхи, мало медіаторів. Кора недостатньо регулює нижчі відділи. Дихальний і судинно-руховий центри мають обмежені компенсаторні можливості, тому у дітей вони швидко виснажуються, що треба мати на увазі при реанімації. Опіати, барбітурати підвищено проникають через ГЕБ (токсичні концентрації!).

Кількість рецепторів, зрілість і густина цих структур прямо залежать від віку, ступеня доношуваності, повноцінності генетичних факторів, що їх контролюють. Період до 1,5 року – це період найбільш інтенсивного розвитку мозку. Холінорецептори у дітей

(новонароджених) менш зрілі, ніж у дорослих, нижча чутливість до серцевих глікозидів у дітей. Для терапевтичного ефекту у новонароджених треба значно більшого накопичення дигоксину, ніж у дітей 1,5 - 7 років.

Дозування ЛЗ для дітей - це найскладніше питання педіатричної фармакології. Головне завдання – визначити дозу, яка підтримувала б стабільну терапевтичну концентрацію в організмі. Формули і коефіцієнти – розраховані на варіант перерахування маси дорослого на масу дитини. На сьогоднішній день для розрахунку доз для дітей виходять з двох методів: від маси тіла і від площі поверхні тіла і їх співвідношення. Можна дозувати ліки дітям емпірично, в 1 місяць – 1/10; у 3 роки – 1/3; у 6 місяців – 1/5; у 7 років – 1/2; у 1 рік – 1/4 і у 12 років – 2/3 дози дорослої людини.

Здійснюючи фармацевтичну опіку дітей слід знати, що у дітей першого року життя переважають небажані ефекти – диспепсичні прояви (нудота, пронос), порушується функція сечовивідних шляхів (поява білка, еритроцитів в сечі), центральної нервової системи (біль голови, зміна збудливості), потім серцево-судинної системи (зміна ритму, АТ), пригнічення дихання.

За частотою виникнення небажаних реакцій у дітей ліки розміщуються так: антибіотики, глюкокортикостероїди, ненаркотичні анальгетики, транквілізатори, адренолітики, протиепілептичні, серцеві глікозиди.

Для обмеження кількості і важкості небажаних ефектів препарат не призначають більше 10 днів. Для тривалого лікування вибирають менш сильні ліки, дуже контролюють стан дитини і підбирають дози.

Особливо обережно підходять до призначення ліків дітям з патологією нирок і печінки, алергічними проявами і у новонароджених. Тому існують 3 групи ліків – показаних новонародженим, тих, що з обережністю призначаються, і протипоказаних їм.

**Сучасні дитячі лікарські форми.** Першими дитячими формами були прописи для виготовлення порошків на замовлення з дитячими дозуваннями, наприклад, популярні у минулому суміші, адаптовані для дітей. Потім з'явилися пігулки з дитячими дозуваннями, сиропи, суспензії і розчини, краплі, капсули і суппозиторії. Капсули і суппозиторії є одними з найсучасніших лікарських форм, особливо суппозиторії, використання яких у дитячій практиці складає біля 20% всіх застосовуваних у педіатрії лікарських форм.

Сучасні дитячі лікарські форми повинні відповідати наступним вимогам: легко дозуватися при призначенні дітям з невеликою масою тіла (це особливо важливо, коли препарат вимагає повільного титрування від початкової дози до терапевтичної; при прийомі всередину володіти приємним смаком і легко ковтатися; бути зручними для прийому (дитяча лікарська форма повинна допускати прийом 1-2 рази в добу); бути біоеквівалентними препаратам для дорослих.

У даний час використовуються наступні дитячі або допустимі для вживання у дітей лікарські форми: сиропи і суспензії, розчини для орального прийому, краплі, пігулки з меншою, в порівнянні з формами для дорослих, кількістю діючої речовини, у тому числі жувальні і розчинні; ділимі пігулки; спеціальні лікарські форми для прийому з їжею (гранули). Останні лікарські форми найбільш перспективні, оскільки за своїми фармакокінетичними показниками наближаються до пігулок для дорослих.

Для вживання у дітей дозволені наступні лікарські форми: сиропи, краплі із смаком вишні, персика. В якості підсолоджувачів використовується сахароза, що слід враховувати, якщо пацієнт знаходиться на кетогенній дієті. Коли в якості підсолоджувача використовують натрію сахарин і натрію цикламат, це робить препарат зручнішим при вживанні у дітей, що знаходяться на кетогенній дієті або у хворих на цукровий діабет.

Для дозування рідких дитячих форм використовується мірна ложка з об'ємами, відповідними дозам, або мірна скляночка. При дозуванні у формі сиропу на практиці батьки часто використовують звичайний шприц, яким інколи комплектуються сиропи.



Всі сиропи мають загальний недолік - містять велику кількість допоміжних речовин: підсолоджувачів, смакових добавок, ароматизаторів очищеної води, що створює ризик розвитку алергічної реакції на компоненти лікарської форми. У деяких немовлят сиропи можуть викликати відрижку, і тоді переважно використовують краплі. Основним недоліком рідких форм є необхідність вживання 3 рази на добу через рівні проміжки часу. Поки дитя маленьке і постійно знаходиться під контролем у матері, це не викликає тривоги, але як тільки виникає необхідність відвідування дитячої установи, потрібний перехід на лікарську форму, що допускає двократний прийом. Тому слід враховувати особливості фармакокінетики залежно від лікарської форми. Так, час досягнення піку концентрації ЛЗ сиропів, капсул, таблеток без оболонки складає 2-3 год після прийому, пігулок з кишковорозчинною оболонкою - 3-5 год після прийому, а ретардних форм – 5-10 год.

Слід пояснити батькам, що кишковорозчинні таблетки необхідно ковтати цілком. Призначення дитині половини пігулки є помилкою.

Найсучаснішими дитячими формами є гранули, призначені для прийому з їжею. До переваги даної форми відноситься відсутність неприємного смаку. Отже, підвищенню ефективності лікування, поліпшенню переносимості препарату і зниженню некомплаєнтності сприяють правильний вибір лікарської форми для дитини з врахуванням її віку, смакових переваг, ступеня розвитку алергічної реакції, а також підбір схеми прийому препарату відповідно до його фармакокінетичних параметрів.

Враховуючи переваги ректального способу введення лікарських засобів, слід зазначити перспективність розробки супозиторіїв і ректальних капсул для дитячої практики. Зараз виробляють ректальні капсули для дітей з олією обліпихи, проводяться комплексні дослідження з врахуванням особливостей дитячого організму по розробці супозиторіїв для дітей різного віку з відповідним дозуванням препаратів протизапальної, знеболюючої, антиагрегантної, кровоспинної й інших видів дії і упроваджуються у виробництво. На різних стадіях доклінічного і клінічного вивчення знаходяться препарати для вживання в педіатрії з екстрактами валеріани, хмелю, олії фенхелю й ін. Здійснюючи *фармацевтичну опіку вагітних та*

*лактуючих жінок*, слід пам'ятати, що деякі ліки і біологічно-активні речовини викликають відхилення у розвитку ембріона і плода.

Раціональне використання ліків у вагітних повинно базуватись на:

1. Врахуванні особливостей метаболізму медикаментів в організмі вагітної.
2. Вивченні переходу ліків і їх метаболітів через плаценту.
3. Дослідженні ембріотоксичності, тератогенності ліків і фармакокінетики їх в організмі плода.
4. Урахуванні особливостей дифузії ліків в навколоплідні води.

Відпускаючи лік вагітній, провізор повинен пам'ятати, що при вагітності всі препарати, включаючи ОТС, призначає тільки лікар, обов'язково фіксуючи це в карті. З метою інформації у США проводять маркування препаратів, ділячи їх на категорії:

**A** – можна вживати вагітним, тератогенної дії нема ні в експерименті, ні в клініці;

**B** – тератогенних даних в експерименті нема, у клініці не підтвержені (дослідження не проводились);

**C** – несприятливої дії на плід в експерименті нема, але немає адекватного клінічного контролю;

**D** – можливий тератогенний ефект, вживати за життєвими показаннями.

**X** – при вагітності вживати не можна.

В Україні такого маркування препаратів нема.

Реакція ембріона і плода на дію препаратів визначається основними факторами:

- швидкістю і ступенем трансплацентарного переходу ліків;
- стадією внутрішньоутробного розвитку в момент лікування;
- хімічною структурою, тератогенністю препарата;

– особливостями метаболізму фармакологічного агента в організмі матері, плода і плаценті.

ЛП згубно можуть впливати на формування чоловічих і жіночих статевих клітин, впливати на ембріон *в стадії прогенезу*, викликати хромосомні аберації чи мутації генів. Вірогідність поразення чоловічих клітин значно менша, ніж жіночих, бо сперматогенез триває 64 дні, а овогенез починається вгутрішньоутробно, а другий мейоз може відбутися в будь-який час аж до 45-50 років. Хромосомні аномалії викликають цитостатики, антибіотики, що гальмують синтез білка. Доведена мутагенна дія фенобарбіталу, триметоприму, морфіну.

Ліки, які приймає вагітна жінка, можуть викликати 3 варіанти дії: ембріотоксичну, тератогенну й фетотоксичну.

Ембріотоксична дія виникає в перші 3 тижні після запліднення і полягає в пошкодженні імплантованого бластоцита, що харчується матковим секретом. Це веде до загибелі ембріона або народження дитини з множинними вадами. Ембріотоксичний ефект викликають барбітурати, сульфаніламід, саліцилати, гормони, антиметаболіти, нікотин, інгібітори білкового обміну, актиноміцин тощо.

Тератогенна дія розвивається в 3-10 тижнів і веде до порушень нормального розвитку плода, аномалій внутрішніх органів і систем. Величина вади в більшості залежить від того, який орган інтенсивніше розвивається в момент прийому матер'ю ліку, від її віку (вада швидше розвивається, коли мамі менше 17 і більше 30 років), від функціонування органів виділення, дози і тривалості вживання, генетичної схильності до розвитку вад. Не обов'язково ліки мають попасти до плода, достатньо порушити кровопостачання матки, гормональний, електролітний, вітамінний баланс.

Тератогенні речовини за своєю небезпечністю поділяються на 3 групи:

1. Найбільш небезпечна: ліки, абсолютно протипоказані вагітним (категорія X): антифолієві препарати (метотрексат), андрогени, гормональні контрацептиви. Деякі препарати слід припинити приймати

за 6 місяців до планованої вагітності (диетилстильбестрол веде до безпліддя, мертвонароджуваності у дівчаток, крипторхізму, простатитів у хлопчиків).

2. Ліки, що призначають хворим на епілепсію (дифенін, фенобарбітал, гексамідин), цукровий діабет (сульфаніламід), новоутвори (ембіхін, сарколізин) і етанол – за життєвими показаннями (категорія D, C).

3. Найменш небезпечна, викликає вади у групах ризику (останній триместр вагітності, дуже молоді або старі мами, високі дози препаратів, ниркова недостатність, печінкова недостатність) – категорія C. Це саліцилати, антагоністи вітаміну K, антибіотики групи левоміцетину і тетрацикліну, фторотан, протитуберкульозні препарати, бензодіазепіни, хінін, сечогінні засоби, інсулін у великих дозах, анаприлін.

Фетотоксичність (від 10-12 тижнів) – результат дії ліків на зрілий плід, який реагує на лік від мами звуженням артеріальної протоки (індометацин), порушенням вуглеводного обміну ( $\beta$ -адреноміметики), ритму серця ( $\beta$ -адреноміметики), ототоксичністю (аміноглікозидні антибіотики), пригніченням центральної нервової системи (бензодіазепіни), геморагіями (аспірин чи антагоніст вітаміну K). Призначення може привести до перинатальної патології чи смерті плода.

Ліки до плода попадають через пупочну вену, 60-80% з неї потрапляє в печінку, решта – в порожнисту вену. У крові плода створюється висока концентрація ліку. Виділяється він через плаценту, з розвитком нирок – в амніотичну рідину, яку він може заковтувати і створюється додатковий ризик інтоксикації. В амніотичній рідині матері-курця знаходять багато нікотину.

У вагітної жінки змінена гемодинаміка, гормональний стан (посилюється стероїдогенез в плаценті), знижується дезинтоксикаційна функція печінки і видільна функція нирок та значно підсилюються процеси метаболізму. Змінений розподіл ліків через зменшення

альбумінів в останньому триметрі, зниження онкотичного тиску і ослаблення зв'язку з білками. Тому чутливість до ліків дуже змінена. Небезпека розвитку алергії вища, особливо при поліпрагмазії (при тяжкій формі пізнього токсикозу вагітних).

Зміна метаболізму змінює і концентрацію ліків у крові, а концентрація антибіотиків, протисудомних й інших відображається на ефекті, але розрахунків доз нема, і, як правило, вводять звичайну дозу.

Чим вищий ступінь переходу ліку через плаценту, тим вища вірогідність несприятливого впливу на ембріон і плід. Швидкість і кількість переходу ЛЗ залежить:

- від сумарної поверхні плацентарної мембрани і її товщини;
- інтенсивності матково-плацентарного кровообігу;
- терміну вагітності в момент введення ліку;
- молекулярної маси лікарської речовини;
- здатності препарату до йонізації і розчинності його в ліпідах;
- зв'язку з білками крові й ряду інших факторів.

Обмінна поверхня плаценти в процесі розвитку вагітності зростає і складає в кінці 12-14 м<sup>2</sup>. У міру розвитку вагітності плацентарна мембрана стоншується, і проникність плаценти прогресивно збільшується до 40 тижнів.

Матково-плацентарний кровообіг при пізніх токсикозах змінюється, і дифузія препаратів значно зменшується. Цьому сприяють дистрофічні і некротичні процеси, що його супроводжують.

Чим менша молекулярна маса ЛЗ, тим активніше препарат переходить до плода. В основному ліки мають невелику молекулярну масу і легко проникають через плаценту. Високомолекулярні інсулін і гепарин не проходять через неї.

Добре розчинні в ліпідах (ефір, закис азоту) добре і швидко проходять до плода. Процес залежить від йонізації молекул. Недисоційовані і неіонізовані речовини проходять через плаценту краще.

Зв'язок з білками плазми крові чим вищий, тим повільніше проходять ліки через плаценту. Оксацилін, 80-90% якого зв'язується з білками, переходить до плода в кількості 10%. Тетрациклін, 25% якого зв'язується з білками, переходить в кількості 70%. Аактивніше здійснюється перехід при швидкому збільшенні концентрації у матері (довенне введення). Тому при лікуванні внутрішньоутробних інфекцій треба використовувати внутрішньовенні введення.

Деякі ліки попадають через плаценту шляхом метаболічних перетворень. Глюкоза фосфорилується в плаценті, перед поступленням в кров плода перетворюється у фруктозу. У плаценті відбувається 4 метаболічних перетворення – окислення, відновлення, кон'югація й гідроліз, які можуть дати проміжні продукти обміну, токсичні для плода. Проникливість ЛЗ через плаценту визначають індексом проникності плаценти – (ПП) – це відношення концентрації лікарської речовини в крові плода до відповідної концентрації в крові матері, виражене в процентах. Для більшості препаратів – ПП=50%, але може коливатися від 10 до 100%.

Препарат може згубно впливати на формування ембріона, викликаючи *хромосомні аберації* або *мутацію генів*. Частіше пошкоджуються жіночі статеві клітини, ніж чоловічі. Хромосомні аномалії характерні для цитостатиків, антибіотиків групи левоміцетину, макролідів – тих, що гальмують синтез білка. *Мутагенною дією* володіє також фенобарбітал, фенотіазини, дифенін.

Тератогенний ефект виникає значно раніше, ніж розвивається загальна ембріотоксична дія препарату. Якщо препарат володіє характерною дією, використовується протягом короткого проміжку часу, в ембріона розвиваються аномалії окремих органів і систем (тих, які в момент фармакологічної дії знаходяться на стадії активного диференціювання і володіють підвищеною чутливістю до лікарської речовини). Якщо вагітна приймає цей препарат тривало, виникають множинні вади.

Після завершення органогенезу починається тривалий фетальний період розвитку (від 12 тижнів до кінця вагітності). Реакції на ліки тут визначаються ступенем зрілості тих органів і систем, на які переважно впливає лік. Вплив у цьому періоді може мати віддалені результати на поведінкові й психологічні реакції дитини.

Метаболізм ліків у плода недосконалий, бо печінка його незріла в морфологічному й функціональному плані. В період постнатального онтогенезу печінка починає метаболізувати ліки за допомогою активації існуючих і синтезу нових ферментів. Тому барбітурати, наркотики, антикоагулянти непрямої дії на плід мають сильнішу дію, ніж на материнський організм.

Вплив на плід здійснюється і через плідні оболонки, і через амніотичну рідину. Плід її активно поглинає через трахеобронхіальне дерево і легені, шлунково-кишковий тракт. Це створює додаткову концентрацію ліків. Звичайно, в крові плода вища концентрація, ніж в амніотичній рідині. А оксацилін і ампіцилін мають властивість накопичуватися саме там, що використовують для лікування внутрішньоутробних інфекцій. Тому слід враховувати функціональну систему мати-плацента-плід-амніотична рідина.

Розподіл ліків у плода залежить від кількості екстрацелюлярної рідини й кількості жиру. Зі збільшенням маси і віку вміст води зменшується, а отже, зменшується розподіл водорозчинних ліків. Обмеження ураження ліпофільними ліками мозку пов'язане з високим вмістом води в мозку плода і низькою мієлінізацією.

Акумуляції та інтоксикації ліками запобігають процеси метаболізму – вони не дуже розвинені, бо відбувається конкуренція за білок з естрогенами, ферменти або відсутні, або менш активні (29-80% активності дорослих). Ферменти печінки працюють з 12-14 тижня вагітності. Такої інтенсивності біотрансформація триває і після народження в перші 2 місяці.

Екскреція здійснюється в амніотичну рідину, зворотна дифузія крізь плаценту, фільтрація та всмоктування через плідні оболонки. Визначає

все екскреторна функція нирок (які вже функціонують на 9-12 тижні). На 35 тижні погодинний діурез 17 мл, на кінець вагітності 28 мл, сеча містить в 2-5 разів більше сечовини, сечової кислоти, ніж амніотична рідина.

**Здійснюючи фармацевтичну опіку лактуючих жінок**, треба знати, що перехід ЛЗ у молоко матері залежить від особливостей ліку, стану матері й дитини.

Процеси переносу і розподілу ЛП у грудному молоці включають проходження його крізь пори капілярів та альвеолярний епітелій. Шляхом пасивної дифузії жиророзчинні та нейонізовані і полярні водорозчинні ЛР проходять крізь мембрани альвеолярного епітелію. Оскільки молочний жир містить ліпоїдну фазу, якої немає в плазмі крові, концентрація ЛП може перевищувати концентрацію в плазмі крові матері. Лише не зв'язані з білками молекули ЛП здатні дифундувати в молоко.

Існує різниця між значеннями рН плазми крові матері та грудного молока – молоко кисліше (рН 6,6 – 7,3), ніж плазма (рН 7,4). Тому в молоці підвищена концентрація слабких основ, в той час як концентрація слабких кислот менша, ніж в плазмі. Триметоприм (сильна кислота) дисоціює в грудному молоці. У зворотному напрямі дисоціація не буде відбуватися, тому сильні основи накопичуватимуться в грудному молоці. Слабокислі сульфаніламідни при нормальному рН крові не дисоціюють і переходять в грудне молоко. Але сильнокислі ЛЗ – типу пеніциліну – в плазмі більш іонізовані й не проникатимуть в молоко.

У різних жіночих організмів існують варіації рН грудного молока, зміни вмісту жиру, тривалість сеансу ссання, різний добовий ритм продукування молока, порушення функції печінки і нирок. Усі ці фактори можуть змінювати концентрацію препарату в молоці.

Має значення кількість молока, яка попала у дитячий організм, його здатність до елімінації (недоношені й новонароджені діти).



Для вирішення питання про можливий вплив ліку, що попадає з молоком, на дитину треба знати:

- величину показника коефіцієнт/плазма. Якщо він більший 1, то існує реальний вплив речовини на дитину;
- ступінь всмоктування ЛЗ у шлунково-кишковому тракті дитини. Якщо не всмоктується, то навіть значна концентрація не дасть резорбтивного ефекту;
- токсичність ЛР (навіть у невеликих дозах можуть у грудних дітей викликати страшні зміни);
- здатність накопичуватись в організмі дитини.

Характеристика процесів виділення ЛП з молоком в організм дитини:

- коефіцієнт молоко/плазма не залежить від концентрації в плазмі;
- концентрація ЛП в молоці не залежить від об'єму лактації;
- для молока і плазми  $T_{1/2}$  ЛП завжди однаковий;
- залежить від рН молока (див. вище);
- чим більший перерив між прийомом ліків і годуванням, тим менша концентрація в плазмі і молоці. Тому потрібно годувати перед черговим прийомом ліків.

Протипоказані при годуванні: левоміцетин, амантадин, налідиксова кислота, солі літію, мерказоліл, радіоактивні речовини, діазепам, тетрациклін, сульфаніламід. Так, цитостатики, зрозуміло, мають високу анти-ДНК-активність, порушують ріст, антитиреоїдні бувають у вищій концентрації в молоці, як у плазмі, викликають зоб, лейкопенію. Левоміцетину в молоці в 1,5-2 рази менше, як в крові, і це не достатньо для виникнення „сірого колапсу”, але достатньо для зниження кровотворної функції. Сибазон при тривалому застосуванні повільно біотрансформується у грудних дітей, дає неврологічні порушення, зниження апетиту, апное. Метронідазол здійснює мутагенну й канцерогенну дію, анорексію. Наркотичні анальгетики викликають пригнічення дихання. Після промедолу слід перервати годування на 12 годин, після морфіну – на 24 години. Фенобарбіталу попадає мало в молоко (1-2% від концентрації в крові), але він викликає індукцію ферментів печінки, і у дитини прискорюється метаболізм стероїдних гормонів, що важливо для розвитку дитини. Алкалоїди спорині є

сильними інгібіторами пролактину, пригнічують лактацію. У дитини викличуть ерготизм (блювання, слабкий пульс, судоми).

Обережно призначають теофілін – за добу дитина дістане 10% дози матері. Тривала терапія викличе неспокій, подразливість, тремор. Небезпека зростає, коли додати каву, какао. Резерпін викликає сонливість, затрудняє носове дихання. Сечогінні – тіазиди – в невеликій кількості проникають в молоко, але дають тромбоцитопенію. Глюкокортикостероїди проникають у невеликій кількості (0,14%), але слід негайно припинити годування у зв'язку з можливим розвитком атрофії кори надниркових залоз у дитини. Контрацептиви викликають гінекомастію у дитини, гальмують лактацію, антигістамінні препарати викликають сонливість, але звичайні дози не є небезпечні. Послаблюючі засоби можуть викликати кишкову кольку.

Лактуючим жінкам можна призначати пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, еритроміцин, олеандоміцин, лінкоміцин, дикумарин, гепарин, дигоксин, строфантин, анаприлін, аміназин, амітриптилін, димедрол і тавегіл (в середніх дозах), магнію сульфат як послаблюючий, касторову олію, антациди, адсорбуючі й в'язучі засоби.

**Вплив ліків на перебіг вагітності, пологів і лактацію.** Антибіотики за частотою вживання на вагітними знаходяться на I місці.

Група пеніциліну проходить через плаценту. ПП від 25 до 78% у залежності від дози і способу введення. Пеніцилін для плода безпечний навіть у великих дозах.

З півсинтетичних пеніцилінів – для ампіциліну ПП – 60 %. Накопичується (цінна властивість) в амніотичній рідині. При призначенні вагітним і породіллям не перевищувати середніх терапевтичних доз, бо можлива жовтяниця плода (звільнення білірубину із сполук з білками крові). Оксацилін має ПП 10%, але накопичується в амніотичній рідині.

З аміноглікозидів - стрептоміцин має ІІІ – 80%, слабо дифундує в амніотичну рідину. При тривалому введенні між 3 і 5 міс. вагітності у плода виникають порушення слухового і вестибулярного апарату (тому при вагітності не призначають). ІІІ для канаміцину 50%, ототоксичний вплив менший, тому його використовують в акушерській практиці. Аналогічно й гентаміцин.

Небезпечною для ембріону і плода є група тетрацикліну. ІІІ-75%, в амніотичній рідині 20-30% від кількості в материнській крові. Він накопичується в кістках плода, що сприяє відставанню в рості, в зачатках молочних зубів, що веде до карієсу на 1-ому році. Тетрациклін протипоказаний у всі періоди вагітності.

Левоміцетин має ІІІ – 25-40%, в амніотичній рідині його нема. Але він небезпечний для плода із-за розвитку „сірого синдрому” (порушення процесів глюкуронізації, зумовленої функціональною незрілістю печінки). Також у плода викликає лейкопенію й гіпопластичну анемію (вплив на гемопоез). Тому не рекомендується.

Цефалоспорини мають ІІІ – 25-50%, в амніотичній рідині їх менше, як у крові матері. Ембріотоксичністю не володіють, тому можна використовувати вагітним.

Еритроміцин погано переходить через плаценту (ІІІ – 10–25%), не дифундує в навколоплідні води, не має негативного впливу.

Фузидин має ембріотоксичну дію і не рекомендується в ранні терміни вагітності.

Лінкоміцин проходить через плаценту, в амніотичну рідину проникає слабо.

Сульфаніламідиди проходять через плаценту, повільно виділяються з організму плода. Пролонговані й комбіновані сульфаніламідиди зв’язуються з альбумінами, внаслідок чого збільшується концентрація білірубіну і розвивається жовтяниця. Тому вагітним їх призначають обережно.

Нітрофуранові препарати проходять через плаценту, обмежено накопичуються в амніотичній рідині. У них не виявлені тератогенні, ембріотоксичні властивості.

Протитуберкульозні засоби - ізоніазид має ІПП 60%, але не має ембріотоксичних властивостей, рифампіцин володіє ІПП 30%, в експерименті проявляє слабу тератогенну дію. Етамбутол і ПАСК можуть бути використані в акушерській практиці.

Протигрибкові засоби леворин і гризеофульвін найбільше проявляють тератогенну дію.

Глюкокортикоїди в експерименті тератотоксичні (специфічно викликають розщеплення верхнього піднебіння), але тварини чутливі до них, а людина стійка. Це зумовлене здатністю крові матері зв'язувати ці гормони, підвищеною ферментативною активністю плаценти до них, активним руйнуванням в печінці плода. У період фетогенезу можлива гіпофункція кори наднирників плода, що суттєво не важливо в перший рік життя. Тому глюкокортикостероїди не протипоказані вагітним.

Жіночі естрогенні гормони використовують при невиношуванні вагітності, тому дуже важливо знати про вплив на ембріон і плід. Естрогени та їх синтетичні аналоги добре абсорбуються при дом'язовому введенні, зв'язуються з білками, інактивуються в печінці. Естрадіол у вигляді ефірів (бензоат і пропіонат) має пролонговану дію. Органи-мішені – репродуктивна система. Під впливом вагітності підвищується чутливість міометрію. Сигетин має незначний естрогенний ефект, тому для терапії слабої пологової діяльності не використовують, але він збільшує інтенсивність матково-плацентарного кровообігу (при гіпоксії плода). Диетилстильбестрол при використанні у вагітних може викликати новоутвори вагіни і шийки матки у дівчаток (матері яких лікувалися ним довго і у високих дозах). Тому препарат у вагітних протипоказаний.

Серед гормонів жовтого тіла перевагу має не прогестерон, а туринал (добре всмоктується) - інактивується в печінці, оксипрогестерону капронат – стійкіший, діє 1 – 2 тижні. Прегнін в 5 разів менш активний,

ніж прогестерон. Підтримують вагітність, зменшують чутливість матки до стимулюючих речовин. Не викликають андрогенного ефекту у дівчаток. Інші препарати викликають псевдочоловічий гермафродитизм. Тому протипоказані для вагітних через дію на плід – вірилізація плода, циклопія, мертвонародження.

Простагландини (ПГ) використовують для стимуляції пологів і зупинки кровотеч в післяпологовому періоді. ПГ E2 – простенол застосовують перорально в таблетках, F2 $\square$  – динопрост – довенно, внутрішньовагінально, екстрамніотично. ПГ – це гормони-посередники між медіаторними рецепторами та ефекторними механізмами м'язових клітин матки. До них чутливість матки зростає в 5 – 10 разів під кінець вагітності. ПГ – це антагоністи (природні) прогестерону – викликають розширення і метаплазію вивідних протоків простати, гіпоплазію яєчок.

Гормональні препарати задньої частки гіпофіза – окситоцин (при прийнятті всередину руйнується, тому вводять підшкірно, дом'язово і найкраще внутрішньовенно, тоді пологова діяльність починається через 2 хв і триває 25-30 хв. Чутливість до окситоцину зростає у II половині вагітності. Оскільки побічні ефекти у нього – різкі перейми з внутрішньоматковою гіпоксією, то у плода можлива екстрасистоля. Існують препарати гормонів задньої частки гіпофіза - це препарати з „матковим” ефектом – дезаміноокситоцин, мамофізин.. Дезаміноокситоцин – синтетичний препарат у вигляді „букальних” таблеток - сприяє виділенню пролактину передньою часткою, і молоко виділяється через 20 с. Мамофізин – це екстракт молочних залоз великої рогатої худоби (лактуючої) і задньої частки гіпофізу (1:1) з ефектом через 15-20 хв, який триває до 5 год. Не проходить у молоко.

Гормон підшлункової залози інсулін не проходить через плаценту і не має пошкоджуючого впливу на плід. Пероральні цукрознижуючі засоби – тератогенні.

Тиреостатичні препарати - мерказоліл блокує синтез гормонів щитоподібної залози плода, активуючи продукцію тиреотропного гор-

мону гіпофізом, що викликає вроджений зоб і веде до розумової відсталості. Тому ці препарати протипоказані.

Антикоагулянти - гепарин не проходить через плаценту і може бути використаним. Антикоагулянти непрямой дії – проходять через плацентарний бар'єр і сприяють гіпокоагуляції крові, можуть спричинити крововиливи в мозок і кровотечі в пологах. Мають тератогенну дію. Можуть бути використані дуже коротко і в невеликих дозах.

Препарати для наркозу є жиророзчинними, проходять через плаценту, пригнічують дихальний центр, тому дитина родиться в асфіксії, яка залежить від тривалості наркозу і кількості препарата.

Барбітурати швидко проникають через плаценту і накопичуються в печінці плода, в головному мозку (особливо), пригнічують дихальний центр. Віадріл (як засіб для наркозу) не проникає і може бути використаний у вагітних.

Наркотичні анальгетики проходять через плаценту, вплив на плід залежить від дози і часу, що пройшов від введення препарату до родорозрішення (30 хв – 6 год). Пригнічують функцію дихального центру.

Сомбревін швидко інактивується холінестеразою матері і плода, тому його можна використовувати.

Міорелаксанти - депольаризуючі (дитилін, міорелаксін) погано розчиняються в жирах і добре іонізують, тому незначно проникають через бар'єр і безпечні для плода в плані міопаралітичного апное; недепольаризуючі (тубокуразин, диплацин, ардуан) можуть здійснити дію на плід. Тому їх не використовують для знеболення в родах.

Психотропні засоби – аміназин має ПП 50 %, але небажаної дії не має. Пропазин швидко проходить через плаценту, при довенному введенні через 30 хв однакові концентрації у матері й плода, але від'ємної дії на плід не має. Транквілізатори (сибазон-діазепам), мепротан (мепробамат) використовують як заспокійливі і препарати

для зняття стресу. Сибазон пригнічує дихальний центр новонародженого. Мепротан протипоказаний в ранніх термінах вагітності, бо має тератогенні властивості.

З протисудомних препаратів найбільшу тератогенну дію мають дифенін, гексамідин, карбамазепін, вольпроат натрію. Дифеніновий синдром плода – це розумова відсталість, недорозвинені нігті й пальці рук (у 11 % дітей). Триметиновий синдром полягає у змінах надбрівних дуг, вадах розвитку вух.

Нестероїдні протизапальні засоби – саліцилати й індометацин сприяють виродливості плода. Експериментально доведена тератогенна дія аспірину (аномалії скелету, геморагії). ППІ для саліцилатів 20–30 %, попадають в кров плода і в амніотичну рідину. Тератогенна дія в клініці не доведена.

Гангліоблокатори використовують при прееклампсії для фармакотерапії підвищеного АТ і для підвищення тонуусу матки. Пахікарпіну гідройодид добре абсорбується, не проходить через плаценту, швидко руйнується. Димеколін рідко зараз застосовують для стимуляції пологової діяльності дом'язово або під шкіру кожних 2 год.

Алкалоїди ріжків викликають тонічне скорочення матки без розслаблення, тому їх можна застосовувати після народження дитини і відходження посліду. Найефективніший шлях введення – парентеральний. Довенно введений ергометрин 1,0 за 0,5 – 1 хв. викликає ефект через 2 – 4 год. 2 – 3 кратне введення забезпечує дію цілу добу. Ерготамін діє довше і повільніше. Тому їх комбінують.

□ 2-симпатоміметики (токолітики) – єдині препарати, здатні усунути скорочення міометрію. Основний спосіб введення – парентеральний (довенно краплинно). Орципреналін добре всмоктується. Ізадрин абсорбується і добре зв'язується з білками, повільно виводиться. Партусистен, ритодрин є ефективними препаратами, але мають і побічні ефекти – сухість, біль голови, серця, пониження АТ. Для ліквідації побічних ефектів застосовують верапаміл. У плода можуть викликати порушення ембріонального розвитку.

Фармакотерапевтичні заходи вагітним і лактуючим жінкам дозволяються при наявності абсолютних показань після зважування переваг і потенційних небезпек запланованої терапії. Застосовувати можна лише ті препарати, для яких встановлені особливості метаболізму і які гарантують відсутність або зведення до мінімуму дії, яка зашкодила б плоду. Слід уникати призначення ліків у першій половинні вагітності (правило 4 місяця). Чим менше, тим краще, а найкраще – жодного.

Жінка під час вагітності і лактації повинна приймати препарати заліза і полівітамінів. Препарати заліза слід поєднувати з оптимальною дієтою, з м'ясними стравами. Включення в препарати заліза аскорбінової кислоти сприяє засвоєнню заліза і дозволяє зменшити його дозу. При вагітності жінка повинна приймати полівітамінівні препарати з Fe (глутамевіт, оліговіт). Йони заліза утворюють нерозчинні солі, що не всмоктуються, а виводяться з калом, з фітином (рис), таніном (чай), фосфатами (риба). Оскільки залізо утворює комплекси з фосфатами, при споживанні великих доз можливе виникнення рахіту. Слід попередити жінку, що препарати треба приймати за 30 – 40 хв до прийняття їжі з інтервалом не менше 4 год і не розжовувати. Після вживання полоскати рот, а рідкі препарати приймати через трубочку. Доцільно також проінформувати про потемніння калу.

При гострій патології вагітної чи лактуючої жінки, якщо можливе спонтанне одужання при простудних захворюваннях, краще препаратів не призначати. Або якщо можливо, відкласти лікування до другого триместру, коли всі органи плода сформовані. Лікувати найнижчими терапевтичними дозами і надавати перевагу монотерапії.

При хронічній патології, якщо вагітна приймає препарат, знизити дозу, замінити на безпечніший. Коли вона вживала ліки в перші 2 тижні вагітності – це не є дуже небезпечно, бо токсичні речовини діють за принципом “все або нічого” – або вагітність не настане, або шкоди ембріону не буде.



При бронхіальній астмі ліки безпечні і лікування потрібне. Призначають інгаляційні глюкокортикостероїди, антихолінергічні,  $\beta_2$ -агоністи. Теофілін проникає через плаценту, може давати тахікардію, блювання в неонатальному періоді. Хвору на цукровий діабет краще перевести на інсулін. При фармакотерапії артеріальної гіпертензії інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів АТ1 і діуретики замінити до зачаття (інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів АТ1 викликають аномалії розвитку нирок, діуретики – дегідратацію). Призначають метилдопу і гідралазин, антагоністи кальцію і обережно  $\beta$ -адреноблокатори. При лікуванні епілепсії можливий ризик патології при терапії кількома препаратами, тому слід перевести на один з найменшою дозою. За три місяці до зачаття і протягом трьох місяців вагітності пацієнтка обов'язково повинна вживати фолієву кислоту у високих дозах (4 мг на добу) з метою профілактики розвитку дефектів нервової трубки. При лікуванні психічних розладів слід пам'ятати, що всі психотропні засоби проходять через плаценту. Для фармакотерапії інфекційних процесів призначають амоксицилін 0,2 г на перший прийом, потім по 0,5 г 3 рази 7 днів; нітрофурантоїн 0,1 г 1 раз 10 днів на ніч; цефалексин – 0,25-0,5 г 4 рази 3-7 днів; амоксиклав – 0,5 г – 2 рази 3 дні.

Лікування ВІЛ зменшує шанс переходу захворювання до дитини, тому обов'язкова антиретровірусна терапія.

### **1.5. Категорії проблем, які виникають у пацієнта при прийомі ЛП. Роль провізора і лікаря при цьому**

Незважаючи на бурхливий розвиток фармакологічної індустрії, досі не вдалося створити жодних ліків без побічних ефектів. Про це треба пам'ятати кожному – пацієнту, провізору й лікарю.

Проблеми, які треба з'ясувати всім до початку медикаментозної терапії пацієнтом:

1. При прийомі одних і тих же ліків щоденна доза і тривалість курсу лікування у різних людей неоднакова. Якщо упаковка ліків містить 10 таблеток і в інструкції написано, що приймати треба по 1 таблетці

2 рази на день, - це не означає, що такий режим прийому ліків повинні дотримуватися всі люди, незалежно від віку, супутніх хвороб і всіх інших факторів. Денна доза ліків і тривалість курсу лікування визначаються індивідуально лікуючим лікарем чи провізором, якщо це ОТС-препарат. Недотримання цього правила може призвести до того, що організм або недоотримає або, навпаки, отримає зайву дозу ліків — обидва варіанти тільки ускладнять боротьбу організму з хворобою.

2. Одні й ті ж симптоми (наприклад, головний біль, біль у хребті, суглобах) можуть викликати абсолютно різні хвороби. Тому, перш ніж купити засіб від головного болю (а існують десятки причин цієї проблеми) або мазь від болю в спині, треба чітко з'ясувати, що дійсно є джерелом болю. Інакше може скластися ситуація, коли приймаються ліки, абсолютно не впливаючі на перебіг хвороби. Людина приймає таблетки і сподівається на одужання, а хвороба спокійно собі розвивається в організмі.

3. Багато ліків здійснює токсичну дію на внутрішні органи (особливо нирки і печінку), тому при зустрічі з лікарем чи провізором пацієнт повинен обов'язково нагадати їм про вже наявні у нього хвороби. Кваліфікований фахівець підбере ліки, враховуючи загальний стан організму.

Проблеми, які стосуються компетенції лікаря і провізора:.

1. Коли людина проходить курс медикаментозного лікування, а в цей час, наприклад, різко змінюється погода, і починає боліти голова. Природно, лікар чи навіть сам пацієнт доповнює терапію ще новими симптоматичними засобами, що може призвести до виникнення серйозних проблем зі здоров'ям. Контактуючи в організмі людини між собою, компоненти лікарських препаратів часто нівелюють дію один одного або викликають додаткові проблеми в роботі внутрішніх органів. Щоб цього не було, треба пам'ятати про взаємодію ліків між собою.

2. Починаючи приймати нові ліки, треба обов'язково пам'ятати про те, що можуть виникнути побічні ефекти. Найчастіше це - блювання, запаморочення, слабкість, пітливість, порушення в роботі кишечника. При виникненні таких симптомів треба звернутися до лікаря для підбору альтернативного препарату.

3. Зараз все частіше у людей зустрічається індивідуальна непереносимість певних ліків, передбачати таку реакцію організму не можна, і при повторному прийомі препарату можуть виникнути серйозні ускладнення. Цей факт ще раз підтверджує правило про те, що не можна при виборі ліків орієнтуватися на думку сусідів, родичів або рекламу: підбір ліків — прерогатива лікуючого лікаря.

4. Ліки можуть завдати шкоди, якщо були порушені правила їх зберігання, і вже закінчився термін придатності. Такі препарати треба викидати, але, в жодному разі, не експериментувати над собою, навіть якщо, наприклад, термін придатності у ліків минув лише тиждень тому.

5. Треба обов'язково сказати пацієнтові, коли слід приймати ліки: до їжі, під час або після - від цього залежить ефективність лікування і тяжкість можливих побічних ефектів.

6. Щоб ліки надали максимально позитивний ефект без побічних наслідків, треба сказати пацієнтові про доцільність запивати їх приблизно 100 г звичайної (негазованої) води. У рідкісних випадках і тільки за приписом лікаря можна використовувати молоко, а ось алкоголь, кава, чай, соки, солодкі газовані напої треба виключити зі свого раціону після прийому ліків.

7. Пацієнтові потрібно сказати, що після прийому ліків не можна відразу лягати, бо інгредієнти ліків можуть подразнювати слизову оболонку стравоходу. Правильний варіант — посидіти або походити 15 — 20 хвилин після прийому ліків. Особливо треба дотримуватися цього правила при прийомі антибіотиків у таблетках.

Важливим напрямком діяльності лікаря у взаємовідносинах із хворим (особливо літнього та старечого віку) є формування прихильності пацієнта до запропонованих методів лікування.

Під прихильністю до терапії (фармакотерапії), як зазначає ВООЗ, розуміють відповідність поведінки пацієнта рекомендаціям лікаря. Останні включають прийом препаратів, дотримання дієти і/або зміну способу життя. Прихильність до лікування включає такі поняття, як наполегливість та комплаєнтність. *Наполегливість* визначається тривалістю періоду отримання медикаментозної терапії та оцінюється кількістю діб або відсотком хворих, котрі продовжують лікування протягом відповідного періоду.

**Комплаєнтність** – показник прихильності до медикаментозної терапії (дотримання кратності та режиму прийому). COMPLAINTNESS оцінюється індексом застосування препарату, що становить частку від ділення кількості днів прийому повної дози препарату (або його кількості, яка видана хворому) на тривалість (в днях) всього періоду дослідження (спостереження).

Ідеальна мета – досягнення стовідсоткової прихильності. Разом з тим, при будь-якому хронічному захворюванні отримання подібного результату малоімовірно.

Якщо індекс застосування препарату досягає  $\geq 80\%$ , комплаєнтність вважається прийнятною. Існують інші підходи до оцінки ступеня прихильності до повноти лікування: пропуск  $< 25\%$  призначень – повна; пропуск 25-65% призначень – часткова; пропуск  $> 65\%$  призначень – її відсутність.

Прихильність пацієнтів до призначень та рекомендацій лікаря має велике значення для виникнення та розвитку ПР.

У теперішній час ВООЗ виділяє численну кількість факторів, які впливають на комплаєнтність хворих. В Україні поки ще не проводяться серйозні дослідження в цій галузі, однак, як повідомив щотижневик «Аптека» (2008), тільки 62,2% терапевтів та 62,3% кардіологів вважають, що їх медикаментозні призначення виконуються пацієнтами завжди. На сьогодні ідентифіковано майже 250 факторів, які тим чи іншим шляхом зумовлюють ставлення хворих до дотримання режиму терапії.

Серед найважливіших з них розглядають такі, як процеси партнерства та співробітництва між лікарем і пацієнтом, консультування, формування довіри до лікаря, особливо з урахуванням схеми пацієнт – родичі – лікар. Не менш важливий принцип прийнятності препарату: від вибору лікарських засобів, його фармацевтичної форми до дозового режиму, враховуючи кратність прийому.

Проблема недостатньої прихильності пацієнтів до лікування особливо актуальна при хронічних захворюваннях. Так, до 50% пацієнтів із АГ, бронхіальною астмою, атеросклерозом, гіперліпідемією, цукровим діабетом, епілепсією та іншими

захворюваннями самостійно переривають лікування, призначене лікарем. Низька (недостатня) ефективність ЛЗ може бути тимчасово пов'язана з етапом підбору фармакотерапії хворому та його небажанням повторно звертатися до лікаря або продовженням в подібних випадках терапії за своїми власними міркуваннями чи порадами рідних, знайомих тощо. Останнє потребує призначення найбільш ефективних ЛЗ, застосування яких дозволяє отримати швидкий ефект.

Лікування в нашій уяві перш за все пов'язане з прийомом ліків. І це дійсно в більшості випадків справедливо, адже у 80% при лікуванні застосовуються фармацевтичні препарати. Проте ліки ефективні тільки в досвідчених руках і тоді, коли вони застосовуються доречно в належній дозі та в зазначений час.

Якщо пацієнт вийняв ліки з упаковки і не прийняв їх, то ні в якому разі не слід зберігати їх окремо від упаковки. Це дуже небезпечно, бо потім можна помилково прийняти не те, що потрібно, і завдати непоправної шкоди.

Особливу увагу слід звертати на правила зберігання ліків. Деякі ліки, як, наприклад, свічки, інсулін, повинні зберігатися в холодильнику, решта - у темному місці. Від неправильного зберігання втрачається лікувальна дія препаратів навіть при зовні нормальному вигляді.

Ті препарати, які слід зберігати в холодильнику, слід помістити у коробку на кшталт автомобільної аптечки. Її потрібно щільно закрити та помітити або червоним хрестом, або написом чи наклейкою. Зазвичай ліки зберігають при кімнатній температурі, тобто при 20°C, якщо на упаковці не вказаний інший температурний режим. Напис «у прохолодному місці» відповідає 12-15°C.

Більшість ліків, що виготовляються в аптеці (краплі для очей, від нежитю, мікстури від кашлю), розраховані на використання упродовж 2-10 днів, і для тривалого зберігання не придатні.

Будь-які зміни кольору або консистенції ліків є сигналом, що вживати їх не можна. Як правило з лікарським препаратами не сумісний алкоголь.

Щоб не помилитися зі способом вживання ліків, при отриманні рецепта слід уточнити ці моменти у лікаря. При продажі препарату в аптеці, слід провізору розказати про особливості його застосування і обов'язково звернути увагу на анотацію, яка є в кожній упаковці. Пацієнта слід попередити, що приймати ліки у присутності дітей не можна, адже вони наслідуватимуть дорослих. Не слід залишати ліки на видноті, діти допитливі та й пробують на смак усе - навіть якщо це не смачно. Особливо ж небезпечні будь-які ліки для малих дітей. Малюки можуть проковтнути їх у великих дозах і зазнати важких, а часом і смертельних, отруєнь. Тому всі ліки треба зберігати в недоступних для малих дітей місцях!

Пацієнтам слід пояснити, що якщо термін придатності ЛЗ вичерпався, ліки потрібно викинути, то викидають тільки порожні упаковки і флакони, а їх вміст знищують. Таблетки і порошки розчиняють у воді та виливають у каналізацію. Мікстури, настоянки, примочки та інші рідини обов'язково виливають в унітаз.

Споживання ліків в Україні, за даними ВООЗ, у 6 разів менше за оптимальне, рекомендоване цією ж установою. Зрозуміло, що це наслідки теперішньої економічної ситуації. У пересічного українця часто немає можливості придбати не тільки дорогі імпортні препарати, а й найнеобхідніші ліки. До речі, не завжди імпортні і дорогі ліки найкращі. Існує чимало вітчизняних препаратів, які за якістю не поступаються імпортним, а за ціною значно дешевші.

Останнім часом небувалих масштабів набула реклама лікарських препаратів по радіо, телевізору, в газетах і журналах. Вона стає дедалі агресивнішою, не завжди об'єктивною та повноцінною. Слід пам'ятати, що, як правило, рекламодавці завжди перебільшують ефективність своїх ліків, не завжди вказують на всі побічні дії. Тому перш ніж приймати ліки, слід звертатися за порадою до свого лікаря. Слід, правда, зазначити, що і серед лікарів можуть зустрітися зацікавлені в поширенні ліків чи біологічно активних добавок тієї чи іншої фірми. Вони отримують певний відсоток від реалізації і в такий спосіб намагаються заробляти гроші. Тому слід обережно ставитися до рекомендацій лікаря придбати ліки саме в такої-то особи або у нього

самого, У таких випадках треба переконатися, що рекомендовані лікарські засоби мають сертифікат якості та дозвіл на поширення їх в Україні. В інструкціях до ліків дається перелік їх побічних дій. Чим солідніша фірма, яка випускає лікарські препарати, тим більший набір побічних дій вказується в інструкції, тому що фірмою реєструється кожне, бодай єдине ускладнення, яке виникло внаслідок вживання того чи іншого препарату. Тому без консультації лікаря не обійтись.

На жаль, існують підробки у фармацевтичній галузі. Ось деякі рекомендації, що допоможуть розпізнати підробку.

1. Упаковка: фірмова коробочка гладенька, з рівними краями; підроблена - кострубата, нерівно складена, з погано продавленими краями.

2. На підроблених ліках часто нечітко витиснута серія та дата виготовлення, вона читається не з того боку блістера (пластини з ліками), де розташовані таблетки.

3. Як правило листівка-вкладиш у справжніх ліках розташована так, що ділиться блістером наполовину. У фальшивці інструкція всунута в одну половину коробочки.

4. Вкладиш підробки часто буває незрозумілою мовою, інструкція російською або українською мовою являє собою факсимільну копію.

5. Якщо ви завжди купували ліки за високою ціною і раптом зустрічаєте ці ж ліки, але в декілька разів дешевші, знайте - це підробка.

6. Купувати ліки намагайтесь в аптеках, а не на лотках.

7. Не рекомендується замовляти ліки поштою або з доставкою додому. Конгрес США не рекомендує замовляти ліки через інтернет, в Україні теж з'явилася така послуга, тому варто прислухатись до цих рекомендацій.

## **Тести для самоконтролю**

1. Які препарати відпускають, як правило, за рецептом?
- А. Для приймання всередину
  - В. Для введення в пряму кишку
  - С. Для застосування під язик
  - Д. Для внутрішньовенного введення
  - Е. Для нанесення на шкіру
2. Вкажіть стан, який не лікується безрецептурними препаратами?
- А. Простуда
  - В. Біль голови
  - С. М'язові болі
  - Д. Вугрева висипка
  - Е. Біль в животі
3. Інформація на упаковці ОТС-препарату не включає:
- А. Відомості про фармакотерапевтичні властивості препарату
  - В. Дані про ціну препарату
  - С. Дані для ідентифікації лікарського препарату.
  - Д. Відомості про термін придатності
  - Е. Відомості про спосіб вживання
4. Поясніть вагітній жінці, в який термін виникає ембріотоксична дія?
- А. В перші 3 тижні після запліднення
  - В. 3-10 тижнів
  - С. 10-12 тижнів
  - Д. 4-6 тижнів
  - Е. Після 12 тижнів
5. Вкажіть, з якої дози в геріатрії починають терапію?
- А.  $1/4 - 1/8$  дози дорослих
  - В.  $1/2 - 1/3$  дози дорослих
  - С. Подвійної дози дорослих
  - Д. Аналогічної з дорослими
  - Е. Аналогічної з дітьми
6. До Вас у аптеку звернувся пацієнт похилого віку, якому необхідно призначити геропротектор. Який препарат Ви порекомендуєте?
- А. Флегамін
  - В. Токоферолу ацетат



- С.Корвалол  
D..Сенадексин  
E.Дротаверин

7. Дайте відповідь на запитання колеги, які дитячі форми є найсучаснішими?

- A.Таблетки  
B.Сиропи  
C.Капсули  
D.Порошки  
E.Гранули для прийому з їжею

8. Відомості про фармакотерапевтичні властивості препарату не включають:

- A.. Дані про взаємодію з іншими засобами.  
B.Протипоказання  
C.Заходи обережності при вживанні  
D. Дані про взаємодію з їжею, алкоголем  
E.Лікарську форму

9. Поясніть колесі, на який відсоток з розрахунку на кожний рік знижують з 50 років дозу лікарського засобу

з метою досягнення відповідності?

- A. 3%  
D. 2%  
C. 1%  
D. 0,5%  
E. 1,5%

10.Проконсультуйте вагітну жінку, який препарат не викликає ембріотоксичного ефекту?

- A. Сульфадимезин  
B. Ацетилсаліцилова кислота  
C. Меркаптопурин  
D.Парацетамол  
E. Преднізолон

11.Проконсультуйте вагітну жінку, який препарат не викликає тератогенного ефекту?

- A. Ретаболіл  
B.Метотрексат  
C.Неробол  
D. Гепабене  
E.Постинор

12. *Виберіть фактори, які не змінюють концентрацію препарату в молоці лактуючої жінки?*
- A. *Порушення функції печінки*
  - B. *Концентрація препарату в крові*
  - C. *Тривалість сеансу ссання*
  - D. *Різний добовий ритм продукування молока*
  - E. *Порушення функції нирок*
13. *Неонатальний період в житті дитини - це період:*
- A. *До 4-х тижнів життя*
  - B. *Від 4-х тижнів до 1 року*
  - C. *до кінця 2 тижня*
  - D. *до кінця 3 року*
  - E. *1-2 тижні*
14. *При внутрішньовенному введенні біодоступність лікарського засобу складає:*
- A. *50%*
  - B. *100%*
  - C. *25%*
  - D. *75%*
  - E. *10%*
15. *Вкажіть, який препарат з перерахованих нижче можна приймати лактуючій жінці?*
- A. *Діазепам*
  - B. *Тетрациклін*
  - C. *Мерказоліл*
  - D. *Налідиксова кислота*
  - E. *Ампіцилін*
16. *При здійсненні фармацевтичної опіки до контрольної функції провізора не відноситься:*
- A. *Обмеження застосування окремих категорій лікарських засобів*
  - B. *Пояснення ризику виникнення побічних небажаних ефектів*
  - C. *Інтерпретація даних лабораторних досліджень*
  - D. *Вказівка щодо умов раціонального застосування*
  - E. *Профілактика застосування ліків, що не відповідають показанням*
17. *До Вас у аптеку звернулася лактуюча жінка, якій при переломі руки для знеболення був введений морфін, за порадою: на*

*який час слід перервати  
годування дитини?*

- A. 3 год
- B. 6 год
- C. 12 год
- D. 24 год
- E. 48 год

*18. Стандарти НАП щодо  
навчання пацієнта і  
профілактики захворюваності  
не включають:*

- A. Забезпечення якості  
діагностичних тестів
- B. Забезпечення адекватності й  
професіоналізм консультацій
- C. Можливість конфіденційної  
бесіди
- D. Подача інформації про  
продукцію
- E. Консультація пацієнта

*19. До основних симптомів і  
синдромів, які змушують  
пацієнта звертатися до  
провізора за ОТС-препаратами  
не належать*

- A. Профузні кровотечі

В.Простудні захворювання

С.Печія

D. Біль голови

E.Закрепи

*20. До інформації про спосіб  
вживання на упаковці ОТС-  
препарату не відноситься:*

A.Періодичність і час

B.Тривалість курсу лікування

C.Дозування

D. Дії у випадку  
передозування або коли  
пропущений один прийом

E.Вказівка при потребі на  
особливі умови зберігання

**Еталони відповідей**

1D, 2E, 3B, 4A, 5B, 6B, 7E, 8E,  
9C, 10D, 11D, 12B, 13A, 14B,  
15C, 16C, 17D, 18D, 19A, 20E.

## **Глава 2. Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних ЛП для симптоматичного лікування захворювання розладів травлення**

Захворювання органів травлення широко розповсюджені серед всіх верств населення і у різних вікових групах становлять від 18 до 37 %. Це пояснюється різними причинами: нераціональним харчуванням, несприятливими екологічними умовами, низькою фізичною активністю, зниження імунного захисту населення, високою інфікованістю *Helicobacter pylori*. Таких пацієнтів багато не тільки в стаціонарах і поліклініках, а також в аптеках з метою закупівлі ліків для симптоматичної терапії різних порушень зі сторони шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (особливо жінки в промислово розвинених країнах).

Основними симптомами при захворюваннях ШКТ є біль, печія, закреп, діарея, метеоризм, нудота. Вони можуть бути складовими захворювань ШКТ і стану-синдрому, який виступає самостійно або як ускладнення антибіотико терапії – дисбактеріозу. Всі симптоми, за винятком больового, можуть лікуватися при виключенні „загрозливих” симптомів ОТС-препаратами. Біль в ділянці живота може бути симптомом патологічних станів і захворювань, які можуть привести не тільки до погіршення стану здоров'я, але і створюють загрозу для життя пацієнта. Тому для встановлення точного діагнозу больовий синдром не знімають, щоб не “змазати картину захворювання”.

### **2.1 Основні симптоми розладів травлення, які можна лікувати без рецептурними ЛП в межах відповідального самолікування**

**Печія** - це пекуче відчуття в епігастральній ділянці і за грудиною, пов'язане з закидом шлункового вмісту в нижній відділ стравоходу, що супроводжується кислим присмаком в роті. Печія може бути ознакою конкретних, серйозних захворювань шлунково-кишкового тракту, одним із проявів диспепсії або самостійним симптомом.

У здорових осіб причиною цього є: нераціональне харчування (переїдання, швидкий прийом їжі, зловживання жирною їжею, солодощами тощо); підвищена чутливість до певних харчових продуктів (цитрусових, томатів, цибулі), вживання недоброякісної їжі, І-ша половина вагітності і прийом лікарських препаратів.

Печія буває у хворих з захворюваннями ШКТ – хронічному гастриті з підвищеною кислотністю, при виразковій хворобі, хронічному холециститі, шлунково-стравохідному рефлюксі.

### **“Загрозливими” симптомами при печії є**

1. Печія з блюванням „кофейною гущею” або кров’ю.
2. Чорний дьогтеподібний стілець.
3. Постійна печія більше 3 днів.
4. Печія із задишкою, пітливістю, затрудненим ковтанням.
5. Печія з болями в животі.
6. Прогресуюча втрата маси тіла.
7. Печія, пов’язана з прийомом лікарських засобів.

**Закреп** – це симптом різних патологічних процесів, що відбуваються як в самому кишечнику, так і в інших органах. Про порушення випорожнення слід говорити, коли є 2 з нижче перелічених ознак, а тривалість патологічного стану перевищує 12 тижнів:

- стілець рідше 3 разів у тиждень;
- натуження триває більше 25% часу дефекації;
- збільшення щільності і зменшення кількості калу (менше 35г/добу);
- дефекація супроводжується відчуттям неповного випорожнення.

У хворих з закрепамі, як правило, знижений апетит, відрижка, неприємний присмак у роті. Характерні відчуття важкості в животі.

Шкіра бліда з землистим відтінком, суха, шаруються нігті, легко випадає волосся. З постійною інтоксикацією з'являється слабкість, поганий настрій, порушення сну. Розвиваються вторинний ентероколіт, анальні тріщини, супутній дисбактеріоз, порушується обмін речовин. У крові й лімфі багато токсинів і канцерогенних речовин. Сильні натужування ведуть до інсультів, тромбоемболій.

### **Найчастіші причини закрів**

I. Патологія товстого кишечника – коліти, атонія, спазми, мегаколон, поліпоз.

II. Порушення обміну речовин – обезводнення, гіпофункція щитоподібної та надниркових залоз.

III. Особливості харчування – різка зміна раціону, недостатність рослинної клітковини, рідини, фолієвої кислоти, надлишок жиру і заліза в їжі.

IV. Болюча дефекація – тріщини заднього проходу, геморой.

V. Вживання ліків – антацидів, що містять алюміній, антигістамінних засобів, кодеїнвмісних препаратів, холінолітиків, антагоністів кальцію, препаратів заліза, кальцію, антидепресантів, психотропних.

Закрепи ділять за етіопатогенетичними ознаками на пов'язані з наповненням сигмовидної кишки (аліментарні, обезводнення, захворювання ШКТ) і з порушеннями акту дефекації (патологія сфінктера, слабкість м'язів черевної стінки, порушення іннервації, психічні дисфункції).

**Сприяють виникненню закрів:** системні захворювання сполучної тканини; переважання в раціоні білкової й жирної їжі; недостатня фізична активність; тривале вживання послаблюючих засобів; часте використання клізм.

Крім того, мають значення фактори ризику - спадковість, поліпоз кишечника, виразковий коліт.

## “Загрожуючі” симптоми при закрєпі

1. Підвищення температури.
2. Сліди в калі крові або гною.
3. Сильні болі в животі або анальному отворі.
4. Різке здуття живота.
5. Блювання, нудота.
6. Втрата маси тіла.
7. Зв’язок закрєпу з вживанням медикамента.
8. Анемія.
9. Ознаки запалення (ШОЕ, лейкоцитоз).
10. Зміни форми калу (лента, шнурок).
11. Скрита кров у калі (постійно).

**Діарея.** У ШКТ відбувається всмоктування води, електролітів і харчових речовин. У дорослого маса нормального стільця складає біля 200г на добу, при збільшенні клітковини в їжі маса стільця збільшується до 500г.

Традиційне уявлення, що стілець в нормі повинен бути 1 раз на добу вранці дійсності не відповідає. Функція кишечника змінюється з віком, під впливом фізіологічних, дієтичних, соціальних і культурних факторів і може варіювати від 3 разів на день до 3 раз в тиждень і лиш зміна об’єму, консистенції стільця, поява в ньому крові, залишків їжі свідчать про розвиток патологічного процесу.

Діарея – частий (більше 3 раз на добу) і/або розрідження стільця і/або збільшення маси стільця.

Через 12-палу кишку проходить 8-10 л рідини, а середня потреба організму у воді – 2 л/добу. Вода, що всмоктується в кишечнику, повторно поступає з слиною і травними соками. До товстої кишки доходить 1-1,5л, де вода продовжує всмоктуватися, а залишок – 100 мл виділяється з калом.

У товстому кишечнику може всмоктатися до 5л води на добу, тому якщо з тонкої кишки поступає більше 5л, розвивається діарея.

Подібний стан виникає при розладах травлення, всмоктування, секреції й моторики.

Розрізняють *гостру* (2-3 тижні) і *хронічну діарею*.

**Причини гострої діареї** – інфекція, запальні процеси в кишечнику, прийом ліків. **Сприяють виникненню діареї** - різка зміна харчового раціону, відрядження, подорожі; вживання незрілих фруктів; раптовий переляк.

**Ліки, що викликають діарею:** послаблюючі; замінники цукру – сорбітол, маннітол; антиаритмічні: хінідин, пропранолол; серцеві глікозиди (дигіталісні); калієві препарати; антикоагулянти; холестирамін; хенодезоксихолієва кислота; сульфасалазин; антациди з магнієм; антибіотики: кліндаміцин, лінкоміцин, ампіцилін, цефалоспорин.

**„Загрозливими” симптомами при діареї є:**

- наявність крові в калових масах; – діарея протягом кількох тижнів;
- стілець у вигляді „рисового відвару”; – діарея при вагітності;
- підвищення температури; – втрата свідомості;
- одночасна діарея у кількох членів сім’ї; – нудота;
- спрага, сухість в роті, сухість шкіри; – блювання;



- сильний біль в животі,
- олігурія.
- зморщена шкіра,
- зменшення маси тіла;
- загальний важкий стан хворого, що
- діарея більше 48 годин;
- викликав діарею;
- діарея у дітей до 1 року.

**Хронічна діарея (більше 3 тижнів) є симптомом ряду захворювань:** запальних захворювань кишечника (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, СНІД); запалення печінки, підшлункової залози; гіпертиреозу; емоційного стресу; синдрому подразненої товстої кишки; порушення всмоктування (молочних продуктів); харчової алергії.

**Хронічна діарея лікується тільки лікарем!**

**Метеоризм** - це здуття живота внаслідок підвищеного газоутворення в шлунку і кишечника, що може супроводжуватися болями в животі, відрижкою, задишкою.

**Основні причини метеоризму:** розкладання їжі з білків і вуглеводів; заковтування повітря під час прийому їжі або при вживанні жувальної гуми; непереносимість деяких продуктів (молочні продукти, гриби, солодощі, горіхи, сливи, фруктові соки; переїдання; незвична їжа або зміна характеру харчування (відрядження, вегетаріанство); паління; гастрит і виразкова хвороба; жовчокам'яна хвороба; дисбактеріоз; аномальна перистальтика (скорочення м'язів товстої кишки); передменструальний і післяопераційний періоди.

**„Загрозливими” симптоми при метеоризмі є:**

1. Інтенсивні болі в животі.
2. Нудота і блювання.
3. Жовтушність шкіри і склер.

4. Різке зниження маси тіла.

5. Здуття живота після вживання лікарських препаратів.

**Дисбактеріоз кишечника** - це кількісна (зменшення кількості корисної і збільшення патогенної) й якісна (зміна біологічних властивостей кишкової флори) зміна кишкової флори. Страждає 90 % населення планети, особливо дітей до 3 років.

Причини: нераціональне харчування, зменшення імунологічної реактивності організму, не оправдане і безконтрольне вживання ліків, що впливають на мікрофлору. Після перенесеного гострого процесу при відсутності адекватної терапії дисбіотичні зміни зберігаються не менше 2-3 років.

ШКТ має велику кількість мікроорганізмів, яка відрізняється і кількісно, і якісно в залежності від відділу. Найбільше їх у товстому кишечнику: I група біфідобактерії й бактероїди (основна), молочнокислі бактерії і штами кишкової палички (супутня), стафілококи, гриби, протей (залишкова). Склад їх змінюється в залежності від харчування людей.

Мікрофлора ШКТ відноситься до факторів неспецифічного захисту організму.

*Вона виконує такі функції:*

- 1) детоксикаційна (інактивація ентерокинази, лужної фосфатази);
- 2) ферментативна (гідроліз продуктів метаболізму речовин);
- 3) синтетична (синтез вітамінів, антибіотиків);
- 4) травна (підвищення активності ШКТ);
- 5) антианемічна (сприяють всмоктуванню заліза);
- 6) антирахітична (сприяє всмоктуванню кальцію і вітаміну D);
- 7) імунна (активація імунної системи, синтез інтерферону);

8) міжмікробний антагонізм.

## Основні фактори розвитку дисбактеріозу

**Екзогенні:** промислові отрути, іонізуюче випромінення, клімато-географічні фактори, хірургічне лікування ШКТ, порушення санітарно-гігієнічних норм в побуті й промисловості.

**Ендогенні:** імунні порушення, стресові стани, неінфекційні захворювання кишечника і жовчного міхура, інфекційні захворювання, цукровий діабет, ревматичні хвороби, голодування, нераціональне харчування, похилий і старечий вік, нераціональне вживання ліків.

**Крім того, у дітей причиною дисбактеріозу є:** анатомічні порушення, харчова алергія, погрішності в харчуванні, антибактеріальна терапія (в т. ч. – раціональна).

**Клініка** дисбактеріозу різноманітна і переважно визначається ступенем порушення нормального біоценозу кишечника, іноді клінічні прояви взагалі відсутні.

### Характерними є:

- 1) нестійкий стілець (закрепи, проноси або чергування);
- 2) здуття і бурчання в животі;
- 3) біль внизу живота, що зменшується після відходження газів;
- 4) нудота, відрижка, гіркота в роті.

Крім того, розвивається: астеноневротичний синдром, остеомалія, анемія, зменшення маси тіла, гіпопротеїнемія; гіповітаміноз.

У дітей спостерігається зригування, зниження темпів наростання маси тіла, порушення сну. Стілець великий, кашкоподібний, зеленуватий з гнилим запахом. Болі приступоподібні через 2 години після їди.

Є 3 ступені порушення мікробного пейзажу: компенсований, субкомпенсований і генералізований (некомпенсований) дисбактеріоз – з

повною відсутністю біфідобактерій, бактеріємією, дистрофічними змінами внутрішніх органів.

**Загрозливі симптоми при дисбактеріозі кишечника, які вимагають негайного звернення до лікаря:**

- порушення випорожнення супроводжується підвищенням температури тіла;
- зміна кольору випорожнення, сліди або наявність крові в калі;
- сильний біль в здухвинній ділянці;
- різке здуття живота;
- запаморочення або втрата свідомості;
- помітне зменшення маси тіла на фоні нестійкого випорожнення;
- у дитини раннього віку відмічають зригування, блювання, біль у животі, що має нападopodobний характер, супроводжується здуттям і з'являється через 2–3 год після їди; випорожнення рясне, рідке, з піною і кислуватим або гнилим запахом; знижуються темпи збільшення маси тіла.

## **2.2. Напрямки та засоби симптоматичної лікарської терапії розладів травлення**

### **Медикаментозна терапія печії**

Найбільш поширеною групою безрецептурних препаратів при печії є антациди. Крім того, використовують блокатори  $H_2$  –гістамінових рецепторів.

1. Антациди поділяють на:

- ті, що всмоктуються ( $NaHCO_3$ ,  $CaCO_3$ ) і
- ті, що не всмоктуються;

I покоління – препарати алюмінію (компесан, фосфалюгель);

II покоління – алюмінієво-магнієві препарати (альмагель, маалокс, алюмаг);

III покоління - алюмінієво-магнієві препарати з додаванням альгінату (гавіскон, алгікон, топалкан).

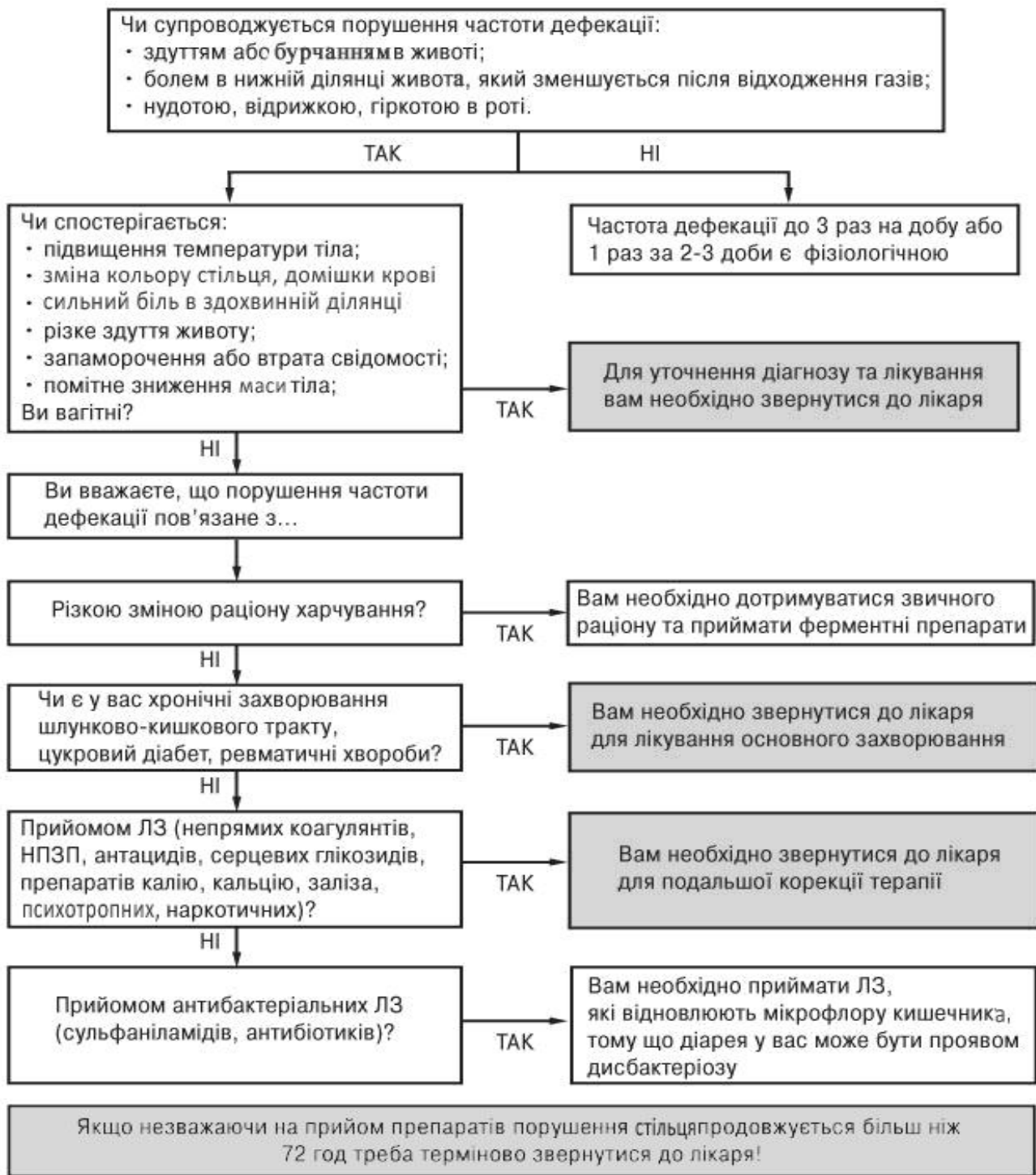
2. Блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів:

I покоління (циметидин, тагамет);

II покоління (ранітидин, зантак, раніберл);

III покоління (фамотидин, квамател).

**Алгоритм здійснення фармацевтичної опіки пацієнта з печією при виборі безрецептурного препарату для симптоматичного лікування цього симптому поданий на мал. 19.**



## Фармацевтична опіка при вживанні антацидів

1. Антациди I покоління на основі алюмінієвої солі здійснюють ефект повільно, дають закрепи.
2. Алюмінієво-магнієві антациди мають ефект швидший і триваліший, діють послаблююче.

3. Препарати III покоління мають в додаток альгінінову кислоту і зв'язують кислі шлункові протеази.
4. Алюмінійвмісні препарати порушують всмоктування фосфору, що проявляється м'язовою слабкістю, остеопорозом.
5. Надлишок алюмінію викликає енцефалопатію, накопичення в клубочках дає ниркову недостатність.
6. Антациди, що не всмоктуються, гальмують всмоктування багатьох препаратів (тетрацикліну, норфлуксацину, серцевих глікозидів, кортикостероїдів).
7. Антациди, що всмоктуються, дають синдром "рикошету" – повторне підвищення секреції соляної кислоти та системні метаболічні реакції – алкалоз і молочнокислий ацидоз.
8. Хворим на ГХ, СН, НН, ЦП протипоказані антациди з гідрокарбонатом натрію, оскільки він (натрій затримує воду).
9. Хворі з СКХ не повинні приймати антациди з кремнієм (трисилікат магнію), оскільки він сприяє утворенню каменів.
10. При тривалому вживанні знижується захисна роль соляної кислоти, зростає імовірність інфекційних захворювань ШКТ.
11. Всі антациди приймаються тільки per os – при виникненні печії або через 1 год після їди.
12. Антациди не поєднувати з де-нолом і сукралфатом (фармакодинамічна несумісність).
13. Альмагель, фосфалугель можна використовувати хворим з ЦД, оскільки вони не містять цукру.
14. Ренні – один із найбезпечніших антацидів (містить кальцію карбонат, магнію карбонат).

## **Фармацевтична опіка при вживанні блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів**

1. Дози блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів, дозволені для безрецептурного продажу, у 2 – 4 рази нижчі. Тому не використовувати рецептурні форми для лікування печії.
2. Якщо печія не проходить через 3 дні, слід звернутися до лікаря.
3. Звернутися до лікаря для виключення злоякісних новоутворів перед тим, як лікувати самостійно печію.
4. Не поєднувати H<sub>2</sub>-блокатори з одночасним прийомом антацидів. Інтервал повинен бути – 1- 2 год.
5. Циметидин і ранітидин можуть сповільнювати виведення ліків, що метаболізуються печінкою. Тому в'яснити, що приймає пацієнт одночасно, оскільки ліки можуть кумулюватися.
6. Побічні ефекти можливі: м'язовий біль, закреп, головокружіння, втома, тахікардія, СН (у похилому віці).

### **Успіх терапії закрепів складається з 3-х компонентів:**

1. Ступеня виявлення і ліквідації причини закрепів.
2. Готовності пацієнта змінити спосіб життя, виконувати рекомендації лікаря і провізора.
3. Готовності лікаря і провізора проводити індивідуалізовану терапію кожного пацієнта зокрема.

**Послаблювальні засоби** поділяються за механізмом дії на:



- стимулятори перистальтики кишечника;
- розм'якшувачі фекаліїв;
- збільшувачі об'єму вмісту кишечника.

Лікувальні заходи різняться між собою і залежать від порушень моторики товстої кишки - за гіпертонічним чи атонічним типом.

*ТАБЛИЦЯ 67*

**Диференційована терапія в залежності від порушень  
моторної функції кишечника**

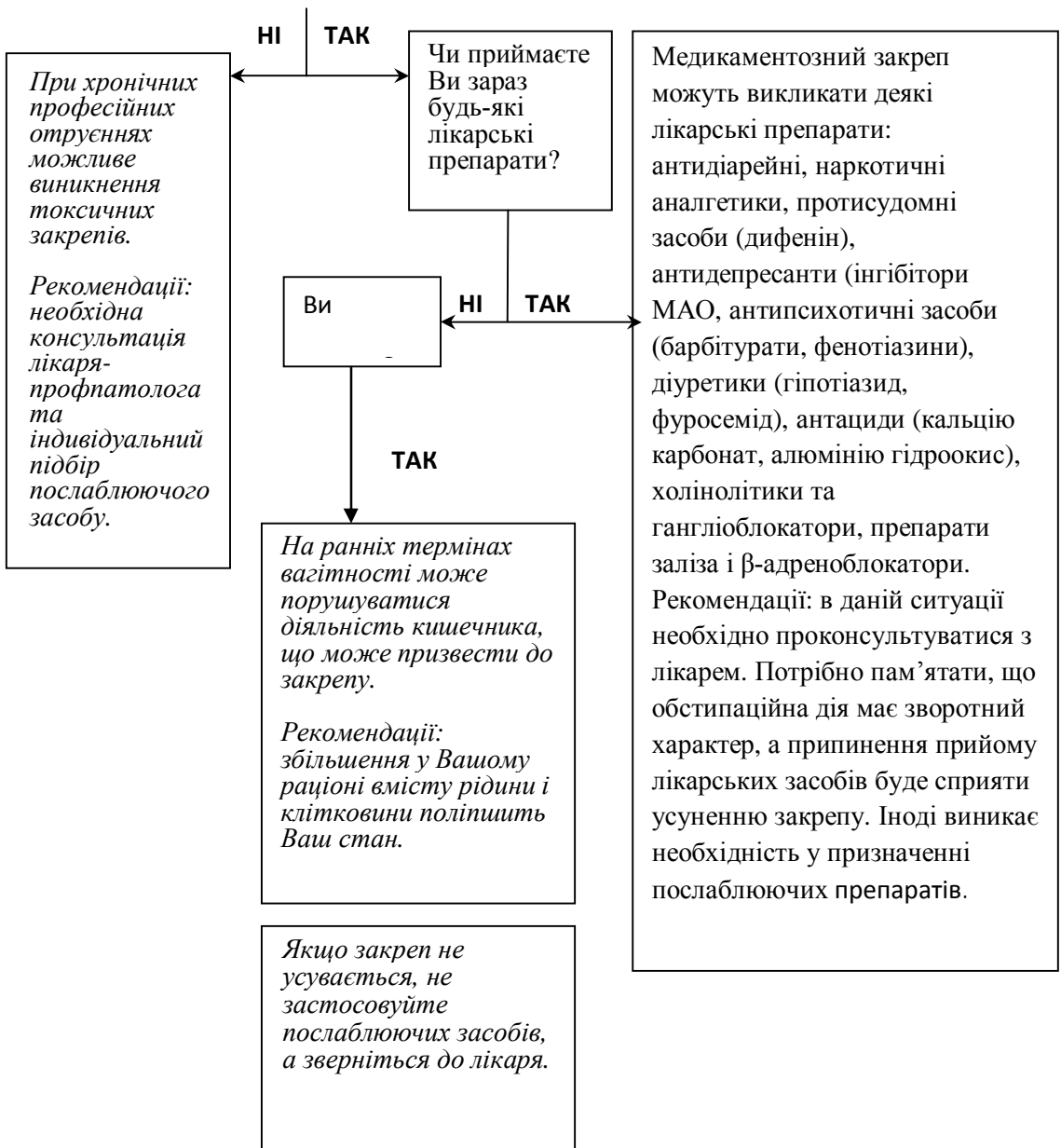
<b>Лікувальні заходи</b>	<b>Спастичні закрепи</b>	<b>Атонічні закрепи</b>
Дієта	Більш щадяча їжа, тепла	Менш щадяча дієта: сирі овочі, холодні страви
Мінеральні води	1-1,5 склянки теплої води без газу 2-3 рази на день за 1 годину до їди	1 склянка холодної води 2-4 рази в день за 1-1,5 години до їди
Нормалізація	1. Спазмолітики –	1. Антихолінестеразні –

<p>моторної функції</p>	<p>галідор, папаверин, дротаверин.</p> <p>2. Холінолітики – пірензепін</p> <p>3. Дофамінолітики – сульпі-рид (еглоніл) і метоклопрамід (церукал, реглан).</p> <p>4. Невеликі дози ніфедипіну.</p> <p>5. Фізіотерапія: настої листя липи, ромашки, календули, тисячочистника, меліси, м'яти</p>	<p>прозерін, галантамін.</p> <p>2. Невеликі дози резерпіну, <math>\alpha</math>, <math>\beta</math>- адреноблокаторів.</p> <p>3. Фітотерапія: адаптогени – настоянки женьшеню, родіоли, елеутерокока, лимонника, відвар кореня аралії, настої трави вербени.</p>
<p>Лікувальна фізкультура</p>	<p>Вправи на розслаблення</p>	<p>Вправи, що тренують м'язи живота і тазового дна</p>
<p>Фізіотерапія</p>	<p>Електрофорез з папаверином, дибазолом, солями магнію</p>	<p>Електрофорез з солями кальцію, кишковий душ.</p>

Алгоритм здійснення фармацевтичної опіки пацієнта з закрепами при виборі безрецептурного препарату для симптоматичного лікування цього симптому поданий на мал.20.

**Алгоритм бесіди провізора з хворим при виборі безрецептурного лікарського препарату для симптоматичного лікування закрепку**





Якщо Вам не вдалося виявити покази до призначення ОТС-препаратів, користуючись алгоритмом даної схеми, необхідно запропонувати хворому звернутися до лікаря. Аналогічно необхідно поступити у випадку, коли Ваші рекомендації і призначені препарати не покращили стан і нормалізацію стільця протягом тижня.

## **Фармацевтична опіка при симптоматичному лікуванні закрепів**

1. Послаблювальні бажано призначати натще, препарати з антраглікозидами – перед сном (діють 8-12 год.).
2. Тривалий прийом послаблювальних дає гіпокаліємію (тому поєднувати з препаратами калію).
3. Послаблювальні похідні антрахіноліну (сенна, крушина, ревень) можуть забарвлювати кислу сечу в жовтий колір, лужну – в червоний.
4. Препарати з антраглікозидами не рекомендується приймати тривало; не застосовують при спастичних закрепах, оскільки викликають біль в товстій кишці.
5. Дітям молодшого і середнього віку, а також вагітним і годуючим можна призначати препарати лактулози.
6. Лактулозу не призначати хворим з гострими колітами.
7. Рицинова олія протипоказана при отруєннях жиророзчинними отрутами.
8. Після закріплення природного рефлексу випорожнення дози і кратність препаратів знижують аж до відміни.
9. Сольові послаблюючі протипоказані при вагітності, оскільки сильна перистальтика стимулює скоротливу активність матки.
10. При вживанні послаблюючих, що містять рослинні волокна, слід випивати за добу не менше 1,5 літра рідини.

## **Основні групи препаратів для лікування діареї**

**1. Засоби для пероральної регідратації** поповнюють втрачену воду і солі, містять збалансовану кількість іонів натрію, калію, хлору, гідрокарбонату, цитрату, а також глюкозу, сахарозу або декстрозу. Це основна група препаратів. При будь-якій діареї збережені процеси пристінкового гідролізу і всмоктування слизовою кишкою. Не мають

протипоказів і побічних ефектів. Це *гастроліт*, *регідрон*, *цитроглюкосолан*.

**2. Сорбенти** сприяють профілактиці й лікуванню синдрому ендогенної інтоксикації (забирають на себе токсичні метаболіти, мікроорганізми і навіть віруси).

*Аттапульгіт* – це очищена суміш гідратів силікату магнію й алюмінію мінерального походження. Утворює обволікальну плівку на слизовій. Приймають після кожної дефекації. Протипоказаний при високій температурі. Не призначається при вагітності й лактації. Дітям після 3 років рекомендований у (суспензії) і після 6 років – таблетках.

*Діосметит* (смекта) не має протипоказань.

*Поліфепан* продукт переробки деревини, має холестеринемічну дію. Може дати слабкість, закрепи.

*Метилсиліконова кислота* (*ентеросгель*, *сорбогель*) має сорбційну селективність (тільки середньомолекулярні токсичні метаболіти, тільки умовнопатогенну і патогенну флору). Не викликає дисбактеріоз. Не має протипоказів.

*Кислота альгінова* (*альгігель*, *альгісорб*) адсорбує тяжкі метали і радіонукліди. Може викликати диспесію.

*Вугілля активоване* (*карболонг*) – 2-4 г 3-4 рази в день.

**3. Засоби, що сповільнюють перистальтику.** *Лоперамід* (*імодіум*) діє на рецептори кишечника. Протипоказаний дітям до 5 років, в I триместрі вагітності, лактації.

*Октреотид* (*сандостатин*) – це синтетичний аналог соматотропного гормону, впливає на процеси всмоктування й секреції в кишечнику, пригнічує моторику. Призначається тільки лікарем.

**4. Ферментні препарати** ефективні при діареї, пов'язаній з порушенням функції травних ферментів. Використовуються також у

складі комплексної терапії. *Ораза, дигестин, іпентал креон, пангрол й інші.*

### **5. Засоби для корекції фізіологічної рівноваги кишкової флори.**

Це *пробіотики* – речовини мікробного і немікробного походження – препарати, що містять живі лактобактерії (лактобактерин сухий, екстра-лакт), біфідумбактерії, кишкову паличку і їх комбінації.

**6. Засоби рослинного походження** мають в'яжучу дію. Містять дубильні речовини, поліфеноли, які взаємодіють з білком клітин, ферменти тканинних рідин, утворюючи альбумінати. Проявляють ще і протизапальну дію. Є цитопротекторами (зберігають і відновлюють слизовий бар'єр). Застосовують при нетяжких станах. Для комплексної терапії у вигляді відварів. Це квіти ромашки, плоди чорниць, черемхи, вільхи, трава звіробою, кора дуба.

**7. Препарати комбінованої дії.** Комбінують в'яжучі, адсорбуючі, регідранти та антисептики. Це бепасол (салол + папаверин + екстракт беладонни), таннакомп (танін і етакридин лактат), ентероседив (каолін, пектин і натрію цитрат).

## ТАБЛИЦЯ 68

**Алгоритм здійснення фармацевтичної опіки пацієнта з проносом при виборі безрецептурного препарату для симптоматичного лікування цього симптому:**

<b>№ з/п</b>	<b>Питання провізора до пацієнта</b>	<b>Відповіді пацієнта</b>	<b>Рекомендації провізора</b>
1.	Який характер мають випорожнення (відмічається зміна кольору – до чорного і консистенції – «рисового відвару»), чи є «загрозливі» симптоми: тяжкий стан хворого,	Так	Для уточнення діагнозу та лікування необхідно звернутись до лікаря.



	підвищена t°, болі, нудота і блювання?	Ні	Призначити препарати, що пригнічують еристальтику, додаткова терапія призначається після з'ясування причин діареї.
2.	Якого режиму харчування дотримується пацієнт, чи мають місце переїдання, різка зміна режиму харчування, вживання продуктів, що викликають посилення перистальтики?	Так	Дотримання звичного раціону харчування  Призначення ферментних препаратів
3	Чи пов'язане нездужання з вживанням незбираного молока?	Так	Можливо, діарея пов'язана з нестачею лактози, необхідна консультація лікаря і виключення із раціону незбираного молока.
4	Чи має місце загострення хронічних хвороб шлунково-кишкового тракту (гіпоацидний гастрит, панкреатит, коліт, холецистит тощо)?	Так	Необхідно звернутись до лікаря для лікування основного захворювання.
5	Чи пов'язане нездужання з	Так	Призначити

	переляком або стресом?		седативні препарати
6	Чи пов'язане нездужання з прийомом антимікробних препаратів?	Так	Призначити антидіарейні мікробні препарати.
7	Чи пов'язане нездужання з прийомом лікарських препаратів — непрямих антикоагулянтів, нестероїдних протизапальних препаратів, антацидних засобів, що містять магній, серцевих глікозидів, препаратів калію, антиаритмічних засобів (хінідин, пропранолол), замінювачів цукру (маннітол, сорбітол)?	Так	Необхідно звернутись до лікаря для подальшої корекції лікування.

### Алгоритм вибору групи ЛП для самолікування діареї

Перелік (Формуляр) безрецептурних лікарських засобів для симптоматичного лікування діареї.

1) Антидіарейні мікробні препарати (пробіотики): лактобактерії, сахароміцети буларді; *Bacillus clausii*; *Escherichia coli* + *Streptococcus faecalis* + *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus helveticus*; фолієва кислота + ціанокобаламін + бактерії молочної кислоти; *Bifidobacterium longum*+*Enterococcus faecium*; *Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium infantis* + *Enterococcus faecium*; *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus rhamnosus* + *Streptococcus thermophilus* + *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*; *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus rhamnosus*; *Lactobacillus rhamnosus* + *Streptococcus thermophilus* + *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*.

2) Ентеросорбенти: вугілля медичне активоване; діосмектит; гідрогель метилкремнієвої кислоти.

3) Засоби, що пригнічують перистальтику: лоперамід.

4) Препарати електролітів з вуглеводами, сольові сполуки для пероральної регідратації: натрію хлорид + натрію цитрат + калію хлорид + глюкоза; натрію хлорид + калію хлорид + натрію бікарбонат + глюкоза + екстракт ромашки.

5) Препарати ферментів: солізим, панкреатин, панкреатин + геміцелюлаза + жовч бичача; папайотин + пепсин + санзим; діастаза + папаїн + ефірна олія кориці + ефірна олія кардамону + ефірна олія кмину; ліпаза + амілаза.

6) Протимікробні препарати для лікування кишкових інфекцій: фталілсульфатіазол; холархена пухнаста + мирт звичайний + барбарис остистий + айва бенгальська + дуб красильний + бутея прегарна.

Надання провізором належної інформації щодо препаратів для відповідального самолікування:

ТАБЛИЦЯ 69

№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
1	Засоби, що пригнічують перистальтику (Державний формуляр, п. 3.6.4. розділу «Гастроентерологія. Лікарські засоби»).	Можливі втомлюваність, біль в шлунку, головний біль, апатія, сонливість або безсоння.  Обережно застосовують при порушенні функцій печінки.  Не призначають при підвищеній температурі тіла.  Не призначають одночасно з препаратами, що посилюють

№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
		<p>перистальтику.</p> <p>Не призначають в І триместр вагітності та в період годування грудьми, дітям до 5 років.</p> <p>При виникненні закрепу слід негайно зупинити прийом препарату.</p>
2	<p>Препарати електролітів з вуглеводами, сольові сполуки для пероральної регідратації (Державний формуляр, п. 3.6.3. розділу «Гастроентерологія. Лікарські засоби»)</p>	<p>Призначення при діареї будь-якого походження необхідне у зв'язку із втратою організмом рідини і електролітів.</p> <p>Безконтрольний прийом препаратів може призвести до водно-електролітного дисбалансу.</p> <p>Неприпустиме додавання цукру в розчини для пероральної регідратації (посилюється осмолярність розчину і як наслідок – посилюється діарея).</p>
3	<p>Ентеросорбенти (Державний Фформуляр, п. 3.6.2. розділу «Гастроентерологія. Лікарські засоби»)</p>	<p>Рекомендується дотримуватись інтервалу між прийомом ентеросорбентів та інших лікарських засобів, оскільки можливе уповільнення і/або зниження абсорбції лікарських засобів.</p>

№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
		<p>При тривалому застосуванні можуть виникати закрепи.</p> <p>Вугілля активоване може забарвлювати кал в чорний колір.</p>
4	<p>Препарати ферментів (Державний формуляр, п. 3.8. розділу «Гастроентерологія. Лікарські засоби»)</p>	<p>Препарати необхідно приймати під час або відразу після їди.</p> <p>Лікарські препарати в формі капсул і мікросфер, таблеток слід ковтати цілими, не розжовуючи.</p>
5	<p>Протимікробні препарати для лікування кишкових інфекцій (Державний формуляр, п. 3.6.1.2. та п. 3.6.1.3. розділу «Гастроентерологія. Лікарські засоби»)</p>	<p>У період прийому протимікробних засобів необхідно застосовувати вітаміни групи В (тіамін, рибофлавін, нікотинова кислота).</p> <p>Під час вагітності слід застосовувати протимікробні препарати тільки за наявності чітких показань і тільки у тих випадках, коли потенційна користь від лікування перевищує можливий ризик.</p>
6	<p>Антидіарейні мікробні препарати (пробіотики і пребіотики) (Державний</p>	<p>Пробіотики можливо застосовувати на фоні антимікробної терапії, оскільки</p>

№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
	формуляр, п. 3.6.6. розділу «Гастроентерологія. Лікарські засоби»; п. 18.1.6. розділу «Імуномодулюючі та протиалергічні засоби»)	<p>до їх складу входять антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів.</p> <p>Препарати, що містять лактобактерії, рекомендується запивати молоком або молочними напоями.</p> <p>Неприпустимо одночасно приймати пробіотики й антациди.</p> <p>Препарати, що містять продукти життєдіяльності мікроорганізмів (пробіотики), не рекомендується приймати з молоком або молочними напоями.</p> <p>Пробіотики не можна запивати гарячими напоями та вживати одночасно з алкоголем</p>

*Контроль доступності наданої інформації* про лікарський засіб: з'ясувати, наскільки пацієнт засвоїв інформацію; попросити пацієнта повторити найбільш важливу інформацію; з'ясувати, чи залишились у пацієнта запитання.

### **Медикаментозне лікування метеоризму**

**1. Ентеросорбенти** (ентеросгель, каопектат, аттапульгіт, поліфепан) адсорбують із кишечника, а деякі із крові (трансмембранно із капілярів

ворсинок) різні токсичні метаболіти. Деякі із препаратів можуть адсорбувати також мікроорганізми і навіть віруси.

ТАБЛИЦЯ 70

Міжнародна назва	Торгова назва	Клініко-фармакологічна характеристика
Атапульгіт	Атапульгіт-Дарниця («Дарниця», Україна)  Каопектат («Фармація і Алджон», США)	Не всмоктується в кишечнику, завдяки обволікаючій дії препарат утворює захисну плівку на слизовій шлунка, адсорбує бактерії й віруси. При діареї разову дозу препарату приймають після кожної дефекації. Проти-показаний при високій температурі, при вагітності, дітям до 3 років.
Діосмектит	Смекта («Бофур Іпсен», Франція)	Висока обволікуюча здатність до слизової шлунка, здатна адсорбувати бактерії.  Не має протипоказів.
Поліфепан	Поліфепан («Екосфера», Росія)	Препарат володіє гіпохолестеринемічною дією. В деяких випадках можлива слабкість, відчуття важкості в епігастрії, закрепи.
Гідрогель метилкремнієвої кислоти	Ентеросгель («Креома-Фарм», Україна), Сорбогель («Сорбі», Україна)	Володіє сорбційною селективністю – адсорбує середньомолекулярні токсичні метаболіти, а високомолекулярні речовини (білки, імуноглобуліни тощо) й іони сорбції не піддаються. Селективний у

Міжнародна назва	Торгова назва	Клініко-фармакологічна характеристика
		відношенні сорбції мікроорганізмів – адсорбує тільки умовно-патогенну флору, тому не викликає дисбактеріоз. Не має протипоказів.
Кислота альгінова	Альгігель («Дніпромед», Україна), Альгісорб («Біотехнологія», Росія)	Адсорбує важкі метали, радіонукліди.  Використовують при діареї в складі комплексної терапії.  Може викликати диспепсію.
Вугілля активоване	Карболонг («Екосорб», Україна), Вугілля активоване («Стома», «Борщагівський ХФЗ», Україна)	Ентеросорбент пролонгованої дії. Адсорбує токсичні речовини, що поступають ззовні, із крові або утворюються в ШКТ. Не метаболізується в організмі і повністю виводиться через 36-48 годин. При діареї слід використовувати по 2-4 г 3-4 рази на день.

**2. Силікони** – хімічно інертні поверхнево-активні речовини, виготовлені на основі кремнію. Це піногасники, що зменшують поверхневий натяг утворених в кишечнику міхурців. Міхурці тріскаються, резорбуються і виводяться природнім шляхом. Препарати діють тільки на поверхні газу і не впливають на слизову кишечника та не всмоктуються, виводяться з калом в незміненому вигляді.

Силікони не токсичні, можна призначати вагітним, годувальницям, дітям. Сьогодні переважно використовують **диметикон** (цеолат) і **симетикон** (дисфлатіл, еспумізан).



### Порівняльна характеристика силіконів

Міжнародна назва	Торгова назва	Клініко-фармакологічна характеристика
Диметикон	Цеолат («Egis», Угорщина)	Не адсорбується в ШКТ, виводиться в незмінененому вигляді. Протипоказів та побічних дій немає. Ефект знижується при використанні з антацидами.
Симетикон	Дисфатил («Solco Basel AG», Швейцарія), Еспумізан («Berlin-Chemie», Германія)	Не містить цукру, можна використовувати особам з ЦД. Протипоказаний при непрохідності кишечника, обструктивних захворюваннях ШКТ. Побічні ефекти не виявлені.

**3. Ферментні препарати** застосовують з метою створення „функціонального спокою” для перевантаженої їжею підшлункової залози. Доцільно застосовувати препарати з помірним вмістом ліполітичних ферментів і достатнім вмістом протеолітичних. Найкращим є фестал.

**4. Вітрогінні засоби рослинного походження:** препарати кропу, плоди фенхеля, тміну, квітів ромашки.

**5. Пробіотики** пригнічують життєдіяльність в кишечнику гнільних і газоутворювальних мікроорганізмів.

**6. Домперидон** – синтетичний антагоніст дофаміну, що не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, не має центральних ефектів. Володіє

гастрокінетичною і протиблювотною дією. Покращує евакуацію вмісту шлунка, не впливаючи на його секрецію. Це аналог *мотиліуму*. Він не рекомендується при шлунково-кишковій кровотечі, непрохідності кишечника, у дітей до 1 року, при годуванні молоком.

*Мотиліум* – рецептурний препарат, тому призначається лікарем. При передозуванні викликає сонливість, дезорієнтацію.

### **Фармацевтична опіка при лікуванні метеоризму**

1. Сорбенти зменшують ефективність інших перорально прийнятих препаратів.
2. Слід дотримувати інтервал між прийомами адсорбентів й інших засобів.
3. При тривалому вживанні адсорбентів організм бідніє вітамінами, білками, жирами.
4. Адсорбенти можуть викликати закреп.
5. Силікони приймають з невеликою кількістю рідини після кожного прийому їжі і перед сном.
6. Домперидон призначають тільки лікарі.
7. Рослинні вітрогінні вживаються у вигляді настоїв і відварів.
8. Настої з плодів кропу, фенхелю і тмину стимулюють вироблення молока у годуючих матерів.
9. Настої і відвари зберігають у холодильнику не більше трьох днів.
10. Чай „Плантекс” не підсолоджувати!
11. Ферментні препарати слід приймати під час або відразу після їди, не слід розжовувати, розламувати.
12. Активоване вугілля забарвлює кал в чорний колір.

13. Атапульгіт протипоказаний при високій температурі, в I триместрі вагітності. Призначається дітям у формі таблеток після 6 років, в формі суспензії – після 3 років.

### **Лікування дисбактеріозу кишечника комплексне:**

- 1) ліквідація причин;
- 2) елімінація патогенної флори;
- 3) відновлення нормальної мікрофлори кишечника.

Амбулаторне лікування тільки латентної форми (компенсованої) без клінічних ознак. Обов'язково треба починати з мікробіологічного дослідження фекалій і консультації лікаря.

**Немедикаментозне лікування** базується на раціональній дієтотерапії – повноцінній, щадячій, що покращить функціональний стан кишечника, буде стимулювати процес регенерації. Це нежирне відварене м'ясо, гречана, рисова каші, білий черствий хліб, у великій кількості овочі.

При діарейі тимчасово виключити гарячий хліб, сирі овочі, гострі приправи. Раціонально використовувати слизисті вівсяні супи, киселі, желе з моркви, айви. При закрєпі – хліб з висівками, гречана каша, сирі овочі, кислі фрукти. При метеоризмі обмежити бобові, мед, цукерки, збільшити кількість вареного м'яса і риби.

Дітям доцільно давати кисломолочні продукти і суміші, приближені до жіночого молока – „АГУ-1”, „Малютка”, для дітей старшого віку – „Ацидолакт”, „Нарине”, „Лактобактерин”, „Віта”, „Біфідокефір”, йогурти.

**Медикаментозне лікування.** При компенсованому дисбактеріозі для нормалізації флори використовують пробіотики, які містять компоненти більше 20 видів мікроорганізмів.

Пробіотики (еубіотики) – ліофільно висушені живі ослаблені штами нормальної мікрофлори кишечника, які після прийому заселяють ки-

шечник. Це лактобактерін, йогурт (з лактобактеріями), біфідум-бактерін, біфіформ (біфідовмісні препарати), лінекс, бактисубтил, колібактерин, хілак. Бактерії цих препаратів продукують оцтову й молочну кислоти, створюючи кисле середовище, яке пригнічує гнильні й газоутворюючі мікроорганізми (клостридії, бактероїди), продукують антибактеріальні речовини, що гальмують поділ умовно-патогенних бактерій (сальмонели). Це не замісна терапія, а засоби, що забезпечують умови для відновлення нормальної мікрофлори.

Еубіотики використовують також для профілактики дисбактеріозу (особливо у дітей). Для цього використовують поряд з пробіотиками речовини природного походження – молочнокислі продукти з біфідо- і лактобактеріями „Біокефір”, „Біфілайф”, „Геролакт”.

Необхідно також з'ясувати наступне: у кого виникла проблема (пацієнт, члени сім'ї, знайомі — діти чи дорослі); діарея у вагітних; діарея у дітей віком до 1 року чи наявна діарея одночасно у декількох членів родини? Як давно виникло нездужання і скільки часу триває? Яких заходів вжито перед зверненням до аптеки? Які ліки вже приймалися для полегшення стану? Чи загальний стан хворого, що викликаний діареєю, важкий? Чи часті болісні позиви і болісне випорожнення? Чи є ознаки загального зневоднення: сильна спрага, відчуття сухості в роті, зморщена шкіра, зменшення маси тіла, значне зменшення кількості сечі ?

Лікування дисбактеріозу (особливо у маленьких дітей) краще розпочинати після консультації лікаря і проведення мікробіологічного дослідження калу!

### **Перелік (Формуляр) безрецептурних лікарських засобів для симптоматичного лікування дисбактеріозу**

Антидіарейні мікробні препарати (пробіотики і пребіотики):

1) Прості препарати: колібактерин; лактобактерин; біфідумбактерин; лактобактерії; сахароміцети буларді; *Bacillus clausii*.

2) Комбіновані препарати: *Escherichia coli* + *Streptococcus faecalis* + *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus helveticus*; Фолієва кислота + ціанокобаламін + бактерії молочної кислоти; *Bifidobacterium longum*+*Enterococcus faecium*; *Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium infantis* + *Enterococcus faecium*; *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus rhamnosus* + *Streptococcus thermophilus* + *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*; *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus rhamnosus*.

Провізор надає належну інформацію щодо препаратів для відповідального самолікування, режиму дозування лікарського засобу, умов прийому препарату, терміну лікування, правил зберігання лікарських засобів, здійснює застереження при застосуванні (особливості прийому, побічні ефекти, вплив режиму харчування тощо).

ТАБЛИЦЯ 72

№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
1.	Антидіарейні мікробні препарати (пробіотики і пребіотики) (Державний формуляр, п. 3.6.6. розділу «Гастроентерологія. Лікарські засоби»; п. 18.1.6 розділу «Імуномодулюючі та протиалергічні засоби»)	<p>Пробіотики можливо застосовувати на фоні антимікробної терапії, оскільки до їх складу входять антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів.</p> <p>Препарати, що містять лактобактерії, рекомендується запивати молоком або молочними напоями.</p> <p>Пробіотики не можна запивати гарячими напоями та вживати</p>

одночасно з алкоголем.

Неприпустимо одночасно приймати пробіотики з антацидами, а також лікарські засоби лужної природи.

Препарати, що містять продукти життєдіяльності мікроорганізмів (пребіотики), не рекомендується приймати з молоком або молочними напоями.

Необхідно суворо дотримуватися температурного режиму при зберіганні термолабільних препаратів.

При застосуванні у маленьких дітей можливе розкриття капсули препарату і змішування її вмісту з невеликою кількістю рідини (чай, вода, сік), отримана суміш не підлягає зберіганню.

При одночасному застосуванні з лактулозою відмічають кращий ефект розвитку корисної мікрофлори і загибель патогенної мікрофлори.

Контроль доступності наданої інформації про лікарський засіб: з'ясувати, наскільки пацієнт засвоїв інформацію; попросити пацієнта

повторити найбільш важливу інформацію; з'ясувати, чи залишились у пацієнта запитання.

### **2.3. Сучасні лікарські форми для лікування розладів травлення**

Існують *сучасні різноманітні лікарські форми антацидів*, які забезпечують зручність у використанні препаратів (жувальні таблетки), обволікають слизову шлунка (суспензії) та тривало захищають її від подразнень, повільно «стікаючи» по стінках шлунка (гелі).

Для лікування закрепів слід вважати сучасними засоби, що відновлюють мікрофлору кишечника (про- і пребіотики). Пробиотики – живі мікробіологічні й харчові добавки – йогурти, біокефір, препарати живих культур – біфідобактерії (лактобактерин, колібактерин, біоспорин). Пребіотики – інгредієнти їжі, які стимулюють або пригнічують ріст бактерій. Це дисахариди (лактульоза, дуфулак), пектини.

Ефективними слід вважати для лікування розладів травлення фітопрепарати. До них належать настоянки кропу, фенхелю, кмину, прокінетики, адсорбенти. Вони здатні поглинати надлишкову кількість газів та разом з ними виводитися з організму. Сучасними лікарськими препаратами у різних формах випуску – краплі, капсули – є піногасники (симетикон та диметикон). Осадження піни зменшує загальний об'єм, відновлює природну абсорбцію газів через кишкову стінку, прискорює інтенстинальний транзит.

На особливу увагу заслуговують препарати рослинного походження, що спеціально розроблені для немовлят та маленьких дітей для запобігання і лікування здуття та шлунково-кишкового болю, а також для нормалізації функції кишечника. До таких препаратів належать краплі Кармінативум Бебінос (компанія «Дентинокс Гесельшафт Фармакологічні препарати Ленк & Шуппан», Німеччина). Це багатокomпонентний рослинний препарат для попередження та усунення метеоризму, кишкової коліки, а також нормалізації функції

кишечника у дітей грудного та раннього віку. Діючою речовиною препарату є рідкі екстракти лікарських рослин з широким спектром дії: екстракт фенхелю — 320 мг, екстракт ромашки — 200 мг, екстракт коріандру — 200 мг. Препарат не містить консервантів, барвників і цукру. За даними літератури, плоди фенхелю звичайного містять 2–6,5% ефірної олії (50–60% анетолу, до 20% — фенхону), сліди анісового альдегіду і анісової кислоти та інші речовини. Препарати плодів фенхелю підвищують ферментативну секрецію шлунка, кишечника, бронхів, регулюють моторну діяльність кишечника, мають жовчогінну, діуретичну та спазмолітичну дію, а також деякі антимікробні властивості.

Плоди коріандра посівного мають протизапальну, спазмолітичну, жовчогінну, антисептичну і відхаркувальну дію, стимулюють грануляцію тканин, підвищують секрецію залоз травного тракту. Суцвіття ромашки лікарської містять 0,2–0,8% ефірної олії, яке проявляє різноманіття фармакологічних дій — протизапальну, дезинфікуючу, жовчогінну, спазмолітичну, вітрогонну, запобігає утворенню газів, підсилює процеси регенерації, сприяє підвищенню ферментативної секреції залоз травного тракту. Форма випуску препарату: краплі для перорального застосування (30 мл у флаконі-крапельниці, 1 г розчину — 24 краплі).

## **2.4. Взаємодія безрецептурних ЛП для симптоматичного лікування розладів травлення з їжею, алкоголем і з іншими препаратами. Критерії ефективності терапії безрецептурними засобами для симптоматичного лікування розладів травлення**

*ТАБЛИЦЯ 73*

### **Вплив антацидів на всмоктування і виведення препаратів інших груп**

<b>Вплив</b>	<b>Препарати</b>
--------------	------------------



Зниження абсорбції	Бензодіазепіни, карбенексон, гаст-роцепін, препарати заліза, пропра-нолол, тетрациклін, фуросемід, циме-тидин, етамбутол
Підвищення абсорбції	Леводопа, сульфаніламід
Підвищення ниркової елімінації	Саліцилати
Зниження ниркової елімінації	Дигоксин, хінідин

Цей аспект фармакокінетики й фармакодинаміки представлений у кожному відповідному розділі підручника.

Особливими властивостями володіє натрію пікосульфат (гутталакс) – це оптимізований бісакодил (інертний в шлунку). Він активується в товстій кишці під дією бактеріальних сульфатаз і після цього стимулюється перистальтика. У дітей грудного віку бактерій нема, тому у дітей не ефективний. Не впливає на контрацептиви, не всмоктується, не дає привикання. Приймають ввечері 6-12 крапель.

### **Взаємодія етанолу з лікарськими засобами**

Вплив етанолу на фармакокінетику й фармакодинаміку лікарських препаратів (ЛП) здійснюється кількома шляхами:

- зміною структури й функції клітинних і субклітинних мембран;
- зміною проникності гістогематологічних бар'єрів;
- зміною структури і функції рецепторів (опіатних, дофамінових, норадреналінових, ГАМК-ергічних);
- -зміною структури і функції ферментів та потенціалзалежних іонних каналів;
- індукції мікросомальних ферментів печінки;
- підвищенням секреції шлункового слизу і зниженням всмоктування ЛП в шлунку;
- потенціюванням дії усіх засобів, що пригнічують ЦНС; вазодилататорів, пероральних цукрознижувачів.

## Взаємодія етанолу з деякими ЛП

Вітамін В <sub>3</sub> , триптофан, препарати цинку	Потенціюють токсичний вплив етанолу на печінку
Тіамін, аскорбінова кислота, антиоксиданти	Знижують токсичний вплив етанолу на печінку
Метронідазол, фуразолідон, цефалоспорини, гіпоглікемічні засоби	Посилюють токсичний вплив етанолу, знижуючи активність алкоголь дегідрогенази

**Клініко-фармакологічні аспекти взаємодії лікарських препаратів і їжі.** Серед численної кількості факторів, що впливають на клінічну ефективність ЛП істотне місце займає їжа. Проблема взаємодії ліків і їжі має декілька аспектів, основні з яких наступні:

- вплив компонентів їжі на терапевтичну ефективність ЛП;
- вплив компонентів їжі на токсичність ліків;
- вплив їжі на фізіологічні процеси травлення;
- вплив їжі на виникнення патології ШКТ;
- клініко-фармацевтичні аспекти використання біологічно активних додатків;
- медикаментозне лікування захворювань, що викликаються харчовими продуктами.

**Основні фактори**, що мають значення при взаємодії ЛП з їжею: фізико-хімічні властивості та особливості фармакокінетики ЛП; лікарська форма; кількість і склад їжі; фізіологічний стан органів ШКТ.

Їжа впливає на всмоктування ЛП із ШКТ, їх біодоступність, взаємодію на рівні механізму дії, а також на швидкість виведення препаратів.

На розвиток фармакологічного ефекту на етапі всмоктування можуть впливати такі фактори: рН та наповнення шлунка, фізико-хімічні

властивості ЛП (розмір молекул, розчинність, супінь йонізації тощо), здатність ЛП до комплексо-, хелато- та іоноутворення; склад та в'язкість секретів, проникність слизової оболонки травного тракту, мікрофлора кишечника, тривалість знаходження їжі в шлунку.

Важливе значення для оптимізації терапії має лікарська форма препарату. Вона дозволяє:

- максимально використати лікарську дію препарату;
- звести до мінімуму можливі побічні ефекти, в тому числі алергічні реакції;
- змінити характер дії ЛП;
- подовжити дію ЛП, прискорити (сповільнити) всмоктування діючого інгредієнта;
- усунути небажані фізико-хімічні властивості діючого інгредієнта (колір, запах, смак) на психічну сферу пацієнта;
- підвищити комплаєнтність пацієнта до лікування.

Зокрема, рідкі *лікарські форми* (ЛФ) менше піддаються впливу їжі, не взаємодіють з харчовим комком і вільно переміщуються із шлунка в кишечник. Для твердих ЛФ ступінь взаємодії з їжею залежить від величини частинок, наповнювача, матеріалу покриття. Найменше піддаються впливу їжі препарати, отримані на основі мікрогранул, та частинки з плівковим покриттям. Особливо чутливі до прийому їжі таблетки з кишечнорозчинним покриттям, оскільки з їжею збільшується їх час знаходження в шлунку. Крім того, при поєднанні даної ЛФ з лужною їжею (рідиною) можливе розчинення оболонки і руйнування діючої речовини.

Для максимального прояву ефекту ЛП має значення *якість і кількість рідини*, якою запивають лік. Відомо, що із концентрованого розчину всмоктування ЛП, як, правило, відбувається довше, ніж із розведеного. Це справджується також для препаратів, які важко розчиняються у воді (еритроміцин). Для всмоктування ряду антибіотиків (тетрацикліновий ряд) концентрація розчину не має значення.

Таким чином, ліки, призначені для резорбтивної дії, найраціональніше приймати за 30-40 хв до їди, запиваючи 50-100 мл кип'яченої або дистильованої води. Біодоступність погано розчинних ліків підвищується, якщо запивати їх великою кількістю рідини. Біодоступність ліків, які добре розчиняються у воді, практично не залежить від кількості випитої рідини.

**Взаємодія ліків з рідинами. Ліки і молоко.** Під впливом шлункового соку казеїноген молока перетворюється в казеїнат кальцію, випадає пластівцями і утворює з антибіотиками групи тетрацикліну комплекс, що не всмоктується, знижуючи терапевтичну ефективність препаратів на 20-80%. Доведено, що молоко також знижує швидкість і повноту всмоктування антибіотиків групи пеніцилінів та цефалоспоринів.

Не слід давати дитині лік у пляшку з молоком, оскільки значна його кількість може залишатися на стінках пляшки, сосці.

Лужними мінеральними водами не слід запивати ЛФ з кислотостійким покриттям, що може призвести до руйнування як оболонки, так і діючої речовини. Лужними водами доцільно запивати сульфаніламід, що посилює їх всмоктування, зменшує ймовірність випадання продуктів ацетилювання в осад і утворення каменів.

**Тонізуючі напої** (Фанта, Пепсі-кола, інші) містять в своєму складі іони заліза і кальцію, що утворюють труднорозчинні комплекси з антибіотиками тетрациклінового ряду та макролідами.

Біологічно активні речовини *грейфруктового соку* пригнічують в печінці метаболізм препаратів з групи антагоністів кальцію (крім амлодипіну, дилтіазему), терфенадину, циклоспорину, внаслідок чого підвищується їх токсичність.

Кислі *фруктові та овочеві соки*, шляхом зміни ступеня йонізації і біодоступності ліків можуть знижувати ефективність еритроміцину, ампіциліну, циклоспорину і посилювати фармакологічні ефекти (аж до токсичності) саліцилатів, барбітуратів, нітрофуранів, буформіну.

**Кофеїн** змінює всмоктування ряду препаратів, підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єру, потенціює анальгетичний ефект парацетамолу й ацетилсаліцилової кислоти, прискорює виведення препаратів, що виділяються шляхом фільтрації в ниркових каналцях (ампіцилін).

**Танін**, що міститься в чаї, зменшує швидкість і ступінь всмоктування алкалоїдів атропіну, кодеїну, морфіну, папаверину, нейролептиків, циметидину, контрацептивів.

### **Взаємодія ліків з їжею**

1. При призначенні ліків до їди зменшується можливість їх взаємодії з компонентами їжі, травними соками.

2. Їжа стимулює виділення жовчі, що сприяє всмоктуванню ліпофільних речовин, відповідно жиророзчинні препарати доцільно призначати після прийому їжі.

3. М'ясна, рослинна і молочна їжа змінює рН сечі в лужну сторону, що сприяє виведенню ліків – слабких кислот (саліцилати, барбітурати інші).

4. Харчові продукти, багаті кислими речовинами (цитрусові, клюква, сливи інші), сприяють виведенню слабких основ і посилюють дію ліків – слабких кислот.

Деякі овочі (капуста, салат, редька) містять речовину прогватрин, що володіє антитиреоїдною дією. Одночасне вживання цих овочів і антитиреоїдних препаратів посилює терапевтичний ефект останніх.

Калина, червона горобина, суниця, буряк містять біологічно активні речовини, що сприяють розширенню периферичних судин і зниженню АТ, тому потенціюють дію гіпотензивних засобів.

Механізм дії непрямих антикоагулянтів ґрунтується на їх антагонізмі з вітаміном К. Тому терапевтичний ефект препаратів даної групи знижується при поєднанні з продуктами, що містять вітамін К: шпинат, помідори, зелений горошок, капуста, печінка.

Аналогічна закономірність спостерігається при використанні сульфаніламідів і харчових продуктів, що містять фолієву кислоту – гов'язя печінка, боби, петрушка, шпінат, томати. При поєднанні сульфаніламідів з продуктами, що містять сірку (яйця), утворюється метгемоглобін.

Їжа багата вітаміном В<sub>6</sub> – м'ясо, риба, молоко, сир, соя, мука пшенична, кукурудзяна, ячмінь – може значно знизити ефективність препарату леводопи (Наком, Мадопар, Синемет).

Отже, відпускаючи ліки в аптеці, провізору необхідно знати про можливості взаємодії їх з харчовими продуктами, щоб надати необхідну інформацію щодо прийому препаратів пацієнту в рамках фармацевтичної опіки.

**Критеріями ефективності терапії безрецептурними засобами розладів травлення є суб'єктивне покращення клінічного стану пацієнта (зняття чи послаблення болю, печії, метеоризму, діареї чи закрепку) і відсутність повторної їх появи в наступні дні. Нормалізується висока якість життя, апетит, частота й консистенція стільця, відновлюється працездатність.**

**Контролем безпечності при застосуванні всіх безрецептурних засобів** для лікування розладів травлення є суб'єктивна оцінка хворим свого стану, динаміка результатів об'єктивного, функціонального й лабораторного методів дослідження. При тривалому прийомі проносних засобів необхідний контроль за вмістом калію, хлору у плазмі крові.

## **2.5. Немедикаментозні методи усунення симптомів розладів травлення**

### **Немедикаментозне лікування печії**

– не зловживати продуктами, що стимулюють кислотоутворення шлунку: гостра, пряна їжа, citrusові, томати, цибуля;

- не переїдати, їсти повільно;
- виключити або зменшити паління;
- уникати відпочинку після їди;
- обмежити вживання продуктів, що містять гази (здобна випічка, суфле, газовані напої);
- ЛП, що підвищують кислотність, приймати разом з їжею та молоком;
- при печії під час сну піднімати подушку;
- знизити масу тіла.

## **Загальні підходи до лікування закрепів**

1. Вияснити і ліквідувати причину.

2. Немедикаментозне лікування:

- вживати їжу з харчовими волокнами (буряк, сливи, каші з цільних зерен, капуста, хліб грубого помолу);
- зменшити вживання тваринних жирів;
- вживати рідини не менше 8 склянок у день;
- надати перевагу при застосуванні препаратів заліза і кальцію вітамінно-мінеральним комплексам;
- збільшити фізичне навантаження, зранку вставати і рухатись;
- дефекацію здійснювати в спокійній обстановці;
- лікувати геморої (гігієна заднього проходу);
- не зловживати очисними клізмами і стимуляторами перистальтики.

## **Загальні рекомендації при лікуванні проносу**

1. Не допускати зневоднення – випивати 1 склянку рідини після кожного опорожнення (легко підсолоджені чаї, компоти, легко підсолені овочеві вивари).

2. Вилучити гострі, жирні продукти, алкоголь.

3. Рекомендувати кисломолочні продукти.

4. Діарея у дітей до 1 року потребує спостереження лікаря.

### **Немедикаментозне лікування метеоризму**

1. Виявлення і вилучення з раціону продуктів, що викликають здуття.
2. Обмеження цукру і його замінників.
3. Збільшення фізичного навантаження.
4. Відмова від жувальних гумок.
5. Відмова від куріння.
6. Прийом їжі невеликими порціями 4-5 раз в день.
7. Вживання продуктів з ацидофільними культурами.

**Немедикаментозне лікування дисбактеріозу**\_\_ базується на раціональній дієтотерапії – повноцінній, щадячій, що покращить функціональний стан кишечника, буде стимулювати процес регенерації. Це нежирне відварене м'ясо, гречана, рисова каші, білий черствий хліб, у великій кількості овочі.

При діареї тимчасово виключити гарячий хліб, сирі овочі, гострі приправи. Раціонально використовувати слизисті вівсяні супи, киселі, желе з моркви, айви. При закрепі – хліб з висівками, гречана каша, сирі овочі, кислі фрукти. При метеоризмі обмежити бобові, мед, цукерки, збільшити кількість вареного м'яса і риби.

Дітям доцільно давати кисломолочні продукти і суміші, приближені до жіночого молока – „АГУ-1”, „Малютка”, для дітей старшого віку – „Ацидолакт”, „Нарине”, „Лактобактерин”, „Віта”, „Біфідокефір”, йогурти.

### **Тести для самоконтролю**



1. До провізора аптеки звернулась людина, у якої виник пронос при переїзді на нове місце проживання. Який антидіарейний препарат Ви порекомендуєте?

- A. Лоперамід
- B. Пепсин
- C. Бісакодил
- D. Легалон
- E. Левоміцетин

2. В аптеку звернувся хворий з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки в анамнезі з проханням порадити йому лікарський засіб. Зараз турбують болі у верхній ділянці живота. Фармацевт порадив ланзопразол. Укажіть механізм дії призначеного лікарського засобу.

- A. Інгібітор протеаз
- B. Блокатор кальцієвих каналів
- C. Блокатор  $H^+K^+$ -АТФ-ази
- D. Блокатор  $H_2$ -рецепторів
- E. Інгібітор циклооксигенази

3. Хвора 46 років скаржиться на інтенсивний біль у правому

підребер'ї, нудоту, блювання, гіркоту в роті. В анамнезі - жовчнокам'яна хвороба. При пальпації живота болючість в проекції жовчного міхура. На догоспітальному етапі необхідно призначити:

- A. Карсіл
- B. Но-шпу
- C. Магнію сульфат
- D. Холестирамін
- E. Алохол

4. Послаблюючий ефект при вживанні препаратів, що містять антраглікозиди, розвивається через:

- A. 1-2 години після прийому
- B. 2-4 години після прийому
- C. 18-24 години після прийому
- D. 15-30 хв. після прийому
- E. 8-12 годин після прийому

5. Який з перерахованих препаратів може маскувати ознаки кровотечі верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (забарвлювати стілець в чорний колір)?

- A. Пірензепін

- В. Фамотидин
- С. Сукральфат
- Д. Альмагель
- Е. Вісмуту субцитрат колоїдний
6. В якому випадку печію можна лікувати без консультації лікаря:
- А. При поєднанні печії з болем в животі
- В. Прогресуючій втраті маси тіла
- С. При порушенні режиму харчування
- Д. Печія супроводжується блювотою «кофейною гущою»
- Е. Печія супроводжується дьогтеподібним стільцем
7. Виберіть групу препаратів пацієнту із хронічними закрепамі, яка б не погіршувала перебіг захворювання:
- А. Антациди, що містять алюміній
- В. Холінолітики
- С. Антагоністи кальцієвих каналів
- Д. Жовчегінні засоби
- Е. Препарати заліза

8. До симптомів дисбактеріозу не відноситься:
- А. Нестійкий стілець
- В. Нудота
- С. Збільшення лімфатичних вузлів
- Д. Біль внизу живота, що зменшується при відходженні газів
- Е. Здуття і бурчання в животі
9. Виберіть препарат, що не сприяє закрепам:
- А. Антацид з магнієм
- В. Калієві препарати
- С. Серцеві глікозиди
- Д. Антикоагулянти
- Е. Манітол
10. Про діарею можна вже стверджувати, коли стілець на добу становить:
- А. Більше 2 раз
- В. Більше 3 раз
- С. Більше 4 раз
- Д. 5-6 разів на добу
- Е. 10 разів і більше

11. *Проконсультуйте фармацевта-інтерна, який з препаратів, що призначається для нормалізації кишкової флори, не є пробіотиком?*

- A. Хілак-форте
- B. Лінекс
- C. Колібактерин
- D. Біфі-форм
- E. Фестал

12. *Який з перелічених препаратів не відноситься до групи сорбентів*

- A. Кислота альгінова
- B. Кислота метилсиліконова
- C. Симетикон
- D. Поліфепан
- E. Аттапульгіт

13. *Який з перелічених препаратів (в гастроентерології) відпускається тільки за рецептом:*

- A. Лоперамід
- B. Аттапульгіт
- C. Фосфалугель

D. Мотіліум

E. Фамотидин

14. *Який з перелічених симптомів в гастроентерології не може лікуватися фармацевтом без консультації лікаря?*

- A. Печія
- B. Біль в животі
- C. Закрепи
- D. Діарея
- E. Метеоризм

15. *Для симптоматичного лікування печії можуть застосовуватися всі перераховані препарати, окрім:*

- A. Омепразолу
- B. Антацидів, що добре всмоктуються
- C. Малих доз H<sub>2</sub>-блокаторів
- D. Антацидів, що не всмоктуються
- E. Комбінації антацидів і H<sub>2</sub>-блокаторів

16. *Назвіть препарат, що зменшує поверхневий натяг утворених в кишечнику міхурців,*

*не впливає на слизову кишечника та не всмоктується, виводиться з калом в незміненому вигляді:*

- A. Метоклопрамід
- B. Активоване вугілля
- C. Лоперамід
- D. Аттапульгіт
- E. Симетикон

17. Назвіть один із найбезпечніших антацидів, що містить кальцію карбонат та магнію карбонат:

- A. Маалокс
- B. Фосфалугель
- C. Ренні
- D. Альмагель
- E. Гавіскон

18. *Виберіть препарат безпечний для лікування закрепів вагітній жінці:*

- A. Лактулоза
- B. Сенна
- C. Крушина
- D. Бісакодил
- E. Рицинова олія

19. *Яка з побічних дій не характерна для алюмінієвмісних антацидів:*

- A. Остеопороз
- B. М'язова слабкість
- C. Енцефалопатія
- D. Гіперкаліємія
- E. Ниркова недостатність

20. *Виберіть препарат при діареї, пов'язаній з порушенням функції травних ферментів:*

- A. Креон
- B. Активоване вугілля
- C. Еспумізан
- D. Ранітидин
- E. Тетрациклін

21. *Підкажіть фармацевту-інтерну H<sub>2</sub>-гістаміноблокатор III покоління:*

- A. Циметидин
- B. Фамотидин
- C. Ранітидин
- D. Зантак
- E. Раніберл

22. *Вживання якого з антацидів найбільш часто призводить до*

*порушення всмоктування фосфору і спричинює м'язову слабкість та остеопороз?*

- A. Ренні
- B. Ранітидин
- C. Фосфалугель
- D. Маалокс
- E. Гавіскон

*23. До лікаря необхідно звернутися у випадку, якщо порушення стільця (при відсутності «загрозливих» симптомів) триває більше, ніж:*

- A. 8 годин
- B. 10-12 годин
- C. 24 години
- D. 48 годин
- E. 72 години

*24. Вживання антацидів, що не всмоктуються, гальмує засвоєння:*

- A. Тетрациклінів
- B. Фторхінолонів
- C. Серцевих глікозидів
- D. Кортикостероїдів
- E. Всі відповіді правильні

*25. В рамках самолікування порадьте відвідувачу аптеки як вживати антациди при печії:*

- A. Ранком натще
- B. Перед сном
- C. Під час їди
- D. При печії або через годину після прийому їжі
- E. За 30 хвилин до їди одночасно з H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторами.

### **Еталони відповідей**

1A, 2C, 3B, 4E, 5E, 6C, 7D, 8C, 9A, 10B, 11E, 12C, 13D, 14B, 15A, 16E, 17C, 18D, 19D, 20A, 21B, 22C, 23E, 24E, 25D.

## **Глава 3. Фармацевтична опіка при симптоматичному лікуванні порушень діяльності нервової системи**

### **3.1. Основні симптоми порушень діяльності нервової системи, які можна лікувати безрецептурними ЛП в межах відповідального самолікування**

У складних сучасних економічних умовах, коли масштабного характеру набули такі екзогенні чинники як соціальні стресові стани, екологічні та інші катаклізми, помітно збільшується число після стресових та психосоматичних розладів. За даними різних авторів частота психосоматичних розладів серед населення коливається від 15 до 40%.

Симптоматичній терапії ОТС-препаратами підлягають при захворюваннях нервової системи такі симптоми, як тривожні стани, астенія й інсомнія.

**Тривога** (неспокій, хвилювання) – це нав'язливе почуття очікування чогось неприємного, небезпеки, що насувається.

На відміну від страху, тривога не має певного джерела, це «страх невідомо чого». Тривога як стан притаманна всім людям. Певний рівень тривоги необхідний для мобілізації емоційних, інтелектуальних та волевих якостей людини. Цей «оптимум тривоги» у кожного свій і залежить від індивідуальних особливостей.

Якщо тривожний стан зберігається тривало, то супроводжується пригніченням настрою, втратою інтересу до улюбленої справи, агресивністю у відношенні до оточуючих. Частим супутником тривожних станів є головний біль, серцебиття, зміна апетиту, розлади сну, що суттєво впливає на якість життя.

Найчастіше в основі цих розладів є побутові або виробничі проблеми, які формують тривогу або супроводжуються невизначеністю – стан здоров'я рідних та близьких, неприємності на роботі чи у сімейному житті, очікування вирішення життєво важливих проблем і подій (екзамени, зміни сімейного статусу, зміна місця роботи та інше).

Інколи підвищена тривожність може бути проявом одного із соматичних захворювань чи станів, зокрема, тиреотоксикозу, стенокардії, гіпоглікемії, надлишку гормонів, що виробляються наднирковими залозами, синдрому абстиненції (утримання від нікотину, алкоголю, снодійних та наркотичних препаратів), побічної дії медикаментів.

Підвищена тривожність може бути симптомом психічних захворювань – шизофренії, маніакально-депресивного психозу.

У дітей причиною виникнення тривоги завжди є внутрішній конфлікт. При цьому підвищена тривожність може проявлятися неспокійною поведінкою, грубістю по відношенню до оточуючих або ж

повною апатією. Такі діти невпевнені в собі і своїх рішеннях, емоційно нестійкі, капризні і подразливі. Розвитку патологічної тривожності у дітей сприяють емоційне ігнорування зі сторони батьків, підвищені вимоги зі сторони дорослих, різні вимоги до дитини (наприклад, мама дозволяє те, що забороняє бабуся).

До медикаментозних засобів, прийом яких може супроводжуватися підвищеною тривожністю та емоційним збудженням, відносяться:

- симпатоміметики (в тому числі препарати для лікування бронхіальної астми, судинозвужуючі препарати для лікування риніту, комплексні засоби для усунення симптомів застуди);
- препарати гормонів щитоподібної залози;
- загальнотонізуючі засоби (настойка женьшеню, лимоннику) при передозуванні;
- препарати, що містять кофеїн, при тривалому прийомі у високих дозах.

Дуже близьким за клінічною картиною, але важчим за перебігом, є *стрес* – стан напруги, що виникає у людини під впливом значних зовнішніх впливів.

Стрес може мати три стадії розвитку:

- 1) тривоги, тут здійснюється мобілізація вихідних сил організму;
- 2) резистентності;
- 3) виснаження, коли синдром набуває патологічного характеру.

Зв'язок між психікою, яка реагує на стрес, і організмом, що формує реакцію у відповідь, здійснюється через вегетативну нервову систему і проявляється у вигляді різноманітних вегетативно-судинних реакцій. Найчастіше зустрічаються три типи реакцій:

1) реакція зі сторони видільних органів – підвищені слиновиділення та слинотеча, частий сечопуск, діарея («ведмежа хвороба»), можливе блювання. Ситуація часто спостерігається при хвилюванні перед іспитами, публічним виступом і т.д.

2) температурна реакція, яка часто спостерігається у дітей як відповідь на стресову ситуацію (при прорізуванні зубів, сильному плачі, загальній перевтомі). Температурна реакція також характерна і



для деяких жінок, причому при хронічній психотравмуючій ситуації субфебрилітет може зберігатися тривало - місяці, тижні.

3) реакція зі сторони серцево-судинної системи у вигляді спазмів судин, підвищення артеріального тиску, серцебиття, синкопе.

**Астенія** (грец. *astheneia* – безсилля, слабкість) – стан стійкої неадекватної втоми після звичайної щоденної активності, який супроводжується зниженням енергії, необхідної для нормальної життєдіяльності. Спостерігається підвищена втомлюваність, зниження чи втрата тривалої працездатності. Астенія відрізняється від звичайної втоми. Втома – це нормальна реакція організму на навантаження, минає після звичайного відпочинку, в той час як астенія не пов'язана з будь-яким сильним навантаженням і залишається після відпочинку.

Астенія може викликати перепади настрою, подразливість, зниження працездатності – «нічого не хочеться». Людина тяжко запам'ятовує і засвоює інформацію, стає важко згадувати відомі речі. Часто астенія буває пов'язана з тривогою та депресією.

Існують 2 види астенії: органічна і функціональна. Органічна виникає на фоні важких захворювань: гінекологічних, інфекційних та ін. Після виздоровлення залишається відчуття слабкості, розбитості, небажання щось робити. Функціональна астенія проявляється у здорових людей, які мають нічну або добову роботу, у студентів, менеджерів, лікарів, вчителів, вагітних, осіб похилого віку; в умовах, що вимагають надмірного або тривалого перенапруження компенсаторно-приспосувальних механізмів організму.

Значну роль у розвитку астенічного синдрому відіграють несприятливі екологічні умови, постійний стан тривожного очікування і порушення процесів перспективного планування, режимів праці і відпочинку, гіпоксія, гіпокінезія й інтоксикація, інверсія циклу «сон-бадьорість».

**Інсомнія (безсоння)** – це розлад сну, що проявляється порушенням засинання, переривчастим, поверхневим сном чи передчасним пробудженням.

Протягом життя до 30 % дорослого населення страждає безсонням. В економічно розвинутих країнах біля 20% працездатного населення епізодично приймає снодійні препарати. Сам термін «безсоння», на думку спеціалістів, не зовсім коректний, так як живий організм, що не спить, швидко гине. Під терміном «розлад сну» (диссомнія) розуміють порушення кількості, якості і/або часу сну, що призводить до сонливості в денний час, втоми, зниження концентрації уваги, порушення пам'яті, тривожності.

*Пресомнічні розлади* – неможливість заснути в звичний час, часто супроводжується тривогою, страхом та нав'язливими думками.

*Інтрасомнічні розлади* – поверхневий тривожний сон з частими пробудженнями.

*Постсомнічні розлади* – при задовільному засинанні хворий прокидається на декілька годин раніше звичайного і потім або не може знову заснути, або наступає неспокійний сон, що не приносить задоволення.

Факторами, що сприяють розвитку порушень сну, є похилий вік, гормональна перебудова організму у жінок у період менопаузи, куріння та/або систематичний прийом алкоголю, недостатня фізична активність, ожиріння, переїдання у вечірні години (особливо жирної їжі), зміна звичного ритму життя (перехід на нічну роботу і т.д.).

Причини інсомнії – це стрес і психотравмуючі ситуації, для яких характерно порушення засинання; переміщення в інші часові пояси; захворювання, що викликають фізичний дискомфорт і супроводжуються больовим синдромом, оскільки виникає емоційне переживання факту власного нездоров'я і/або з'являються симптоми, що погіршують сон (біль, кашель, нічна поліурія); неврологічні захворювання (неврози), особливо ті, які супроводжуються депресією; зловживання психоактивними речовинами – алкоголем, кофеїном, харчовими добавками, ніотином – в результаті збуджуючого впливу на ЦНС сприяють розвитку різних порушень сну; *прийом різних медикаментів* – при прийомі психостимулюючих засобів (кофеїн, деякі

антидепресанти, симпатоміметики) і глюкокортикоїдів, тиреоїдних гормонів, протинабрякових та протикашлевих засобів, гіпохолестеринемічних препаратів, теofilіну. Порушення сну можливе також при різкій відміні вищевказаних препаратів та інших, в тому числі снодійних.

### **Порушення сну класифікують:**

1. За тривалістю:
  - короткочасна інсомнія,
  - хронічна інсомнія.
2. За етіологією:
  - первинні розлади сну,
  - вторинні розлади сну (зумовлені психотравмою, психічними порушеннями, соматичними і неврологічними захворюваннями, прийомом психоактивних речовин).

### **Загрозливі симптоми порушень нервової системи, при яких необхідне**

#### **втручання лікаря**

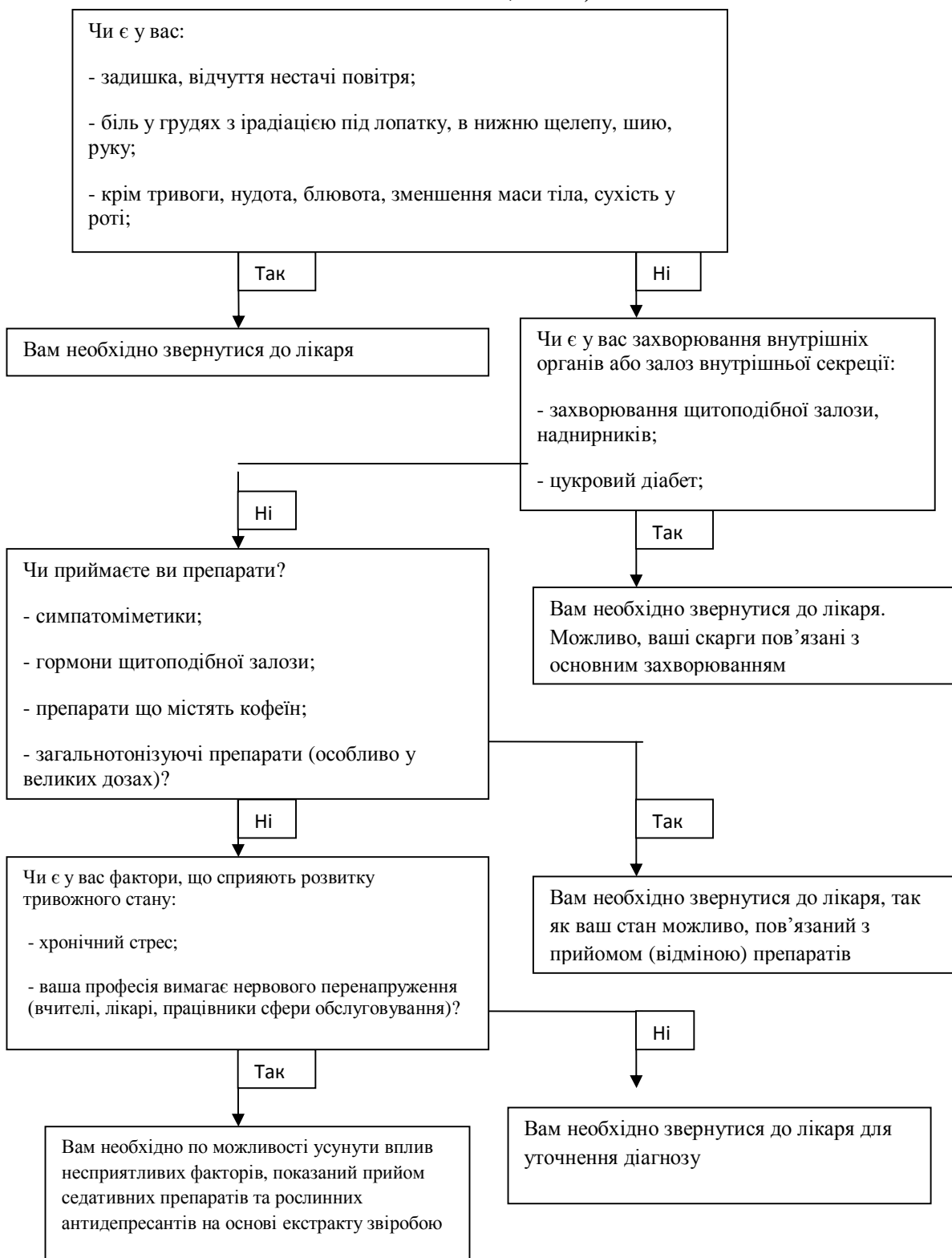
При виникненні підвищеної тривожності на фоні будь-якої складної життєвої ситуації важливо не пропустити серйозне захворювання, яке може супроводжуватися тривогою. Ознаками такого захворювання можуть бути:

- біль у грудях, що ірадіює в руку, шию, щелепу;
- біль у серці як реакція на стрес, що триває більше 20 хвилин;
- з часом відмічається наростання інтенсивності будь-якого больового синдрому, що виникає у відповідь на стрес;
- підвищене серцебиття;
- задишка, затруднене дихання;
- стійка задишка, поява задишки в нічні години;
- високий рівень артеріального тиску;
- нудота, блювання, розлади стільця, зниження маси тіла;

- тривога супроводжується відчуттям жару, пітливістю, сухістю в роті;
- тривога виникає натще або після фізичного навантаження (часто відмічається при цукровому діабеті);
- тривога виникає на фоні прийому будь-якого лікарського препарату або його відміни;
- тривога супроводжується панічним настроєм, депресією, страхами (фобіями);
- у відповідь на стрес відмічається підвищення температури тіла (вище 38°C);
- тривалий субфебрилітет;
- при проносі, що виник у відповідь на стрес, відмічаються прожилки крові у калі;
- стійке зниження активності або наростаюча безініціативність та стійке зниження настрою;
- відсутність ефекту від самолікування (триваліший відпочинок, релаксуюча гімнастика, часті прогулянки);
- раптова поява порушень сну без будь-яких причин;
- безсоння у поєднанні з різкими змінами настрою;
- безсоння, зумовлене сильним болем, задишкою у лежачому положенні, серцебиттям, відрижкою їжі уві сні;
- затруднене засинання і часті пробудження, викликані відвідуванням туалету;
- порушення сну, зумовлені в часі з початком (чи закінченням) прийому певного медикаменту.

**Алгоритм дій провізора при тривожних станах** (адаптовано за

І.А.Зупанцем і



## Алгоритм дій провізора при астенії та стресі

№ з/п	Питання провізора до пацієнта	Відповіді пацієнта	Рекомендації провізора
1	Чи наявні на фоні стресу загострення хронічних захворювань: бронхіальна астма, хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, гіпертонічна хвороба тощо	Так	Необхідно звернутись до лікаря для призначення лікування.
		Ні	Продовжити опитування для виявлення симптомів, спричинених стресом, і надання рекомендацій.
2	Чи наявні наступні симптоми:  втома, млявість  роздратованість  зниження концентрації уваги  безсоння  депресія, апатія  агресивність.	Так	Для призначення симптоматичного лікування необхідно визначити, що спричиняє ці симптоми.
		Ні	Необхідно звернутись до лікаря для уточнення діагнозу.
3	Чи з'явилися ці симптоми після:  нервово-емоційного перевантаження (страх, сильне нервове потрясіння, дефіцит часу, складності у	Так	Необхідно зменшити, за можливості, вплив стресових факторів;  для зменшення вираженості наявних симптомів призначити

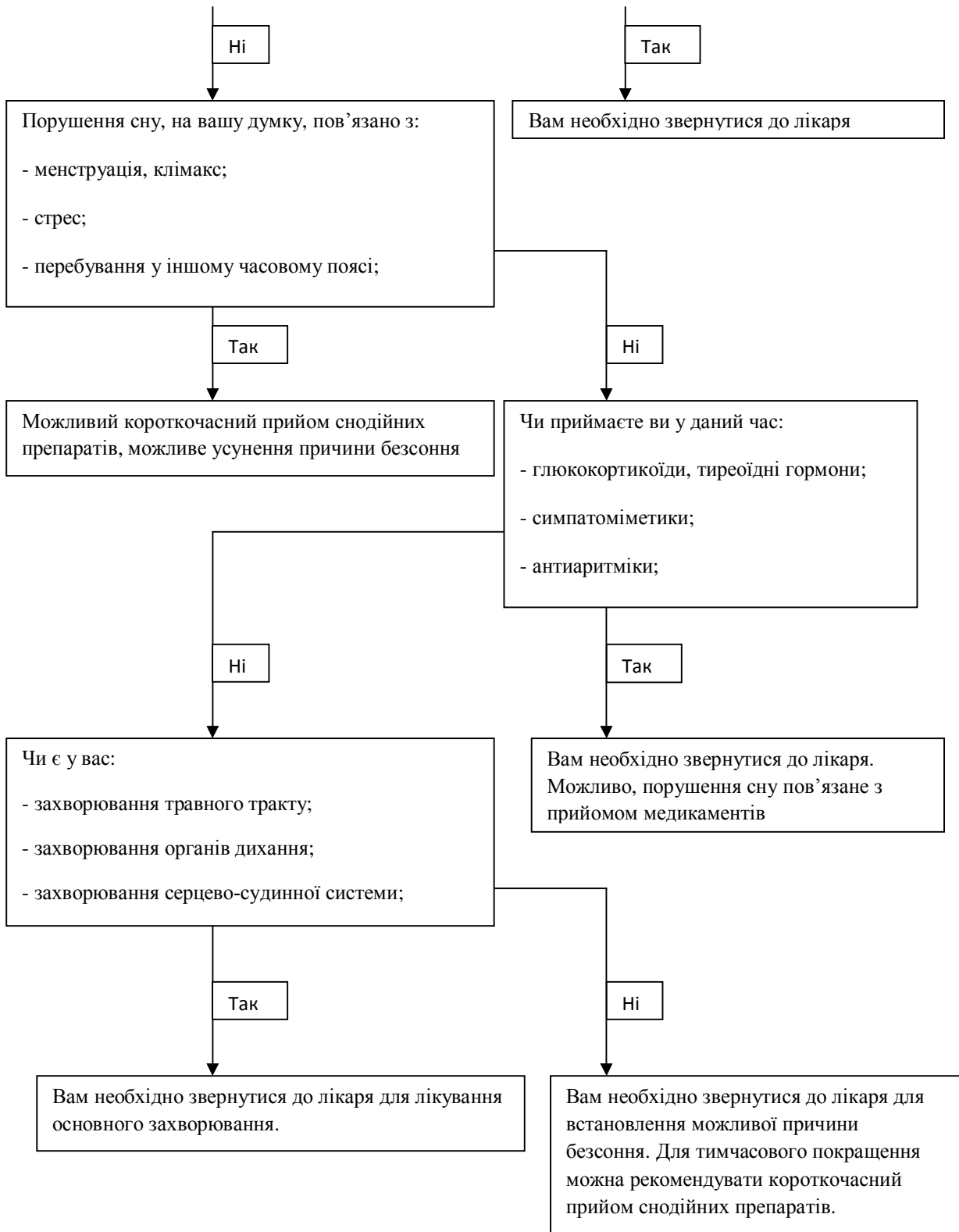
	<p>взаємовідносинах в сім'ї, на роботі);</p> <p>фізичного навантаження; недотримання режиму праці і відпочинку (порушення режиму сну, незбалансоване харчування, часта зміна часових поясів тощо).</p>		<p>безрецептурні препарати відповідної дії – седативні, снодійні, анксиолітики, антидепресанти (рослинного походження);</p> <p>надати рекомендації щодо способів подолання стресу.</p>
		Ні	Необхідно звернутись до лікаря для уточнення діагнозу.
4.	<p>Чи приймає пацієнт такі лікарські засоби: симпатоміметики (препарати для лікування бронхіальної астми, риніту); гормони щитовидної залози; препарати, що містять кофеїн; загально тонізуючі засоби;</p> <p>або має місце синдром відміни снодійних, транквілізаторів, нікотину, алкоголю.</p>	Так	Необхідно звернутись до лікаря, оскільки стан пацієнта може бути пов'язаний з прийомом/відміною лікарських препаратів.

### Алгоритм дій провізора при безсонні

Чи є у вас:

- відсутність сну протягом двох діб і більше;

- втрата свідомості, головокружіння;



### 3.2. Напрямки симптоматичного лікування хворих з тривогою, астеною й безсонням



Постійна присутність вищеописаних симптомів і станів можуть відобразитися на здоров'ї. Їх лікування повинно бути комплексним і впливати на фізичний, розумовий емоціональний стан.

З медикаментозних засобів при **астенії** можна рекомендувати препарати тонізуючого характеру – рослинні адаптогени (елеутерокок, родіола, лимонник, гінкго). Після консультації лікаря для тривалого застосування при потребі (люди літнього віку, після інсультів з енцефалопатією) – ноотропи й антидепресанти.

Медикаментозне лікування інсомнії (безсоння) залежить від причини. При емоційних розладах без депресії рекомендований короткочасний прийом снодійних засобів (нітразепам, зопіклон), при депресії – за 1 год. до сну трициклічні антидепресанти з седативним ефектом (амітриптилін). Коли причиною безсоння є біль, на ніч дають обезболюючі препарати.

Оскільки всі снодійні засоби викликають толерантність і медикаментозну залежність, лікування повинно бути короткочасним (2-4 тижні). Седативні засоби при хронічній інсомнії небажані і малоефективні.

### **Безрецептурні ЛП для лікування тривожних станів, стресу, астенії й порушень сну**

Для симптоматичного лікування стресу використовують амінокислоти (гліцин), анксиолітики (мебікар), антидепресанти рослинного походження (гіперіцин), снодійні та седативні засоби рослинного походження (валеріана, пустирник, ментол з красавкою, конвалією, натрію бромідом, гвайфенезин з мелісою лікарською, звіробоєм і глодом, м'яту перцеву, пасифлору).

Броміди (*натрію бромід, калію бромід*) - заспокійливі засоби, які посилюють і концентрують процеси гальмування у корі головного мозку. Малі дози бромю посилюють процес гальмування, не знижуючи

процеси збудження. Показані для лікування хворих з невротами, неврозоподібними станами, для усунення підвищеної дратівливості, безсоння, істерії.

Натрію бромід призначають усередину, а також внутрішньовенно: дорослим – 0,1 – 1 г 3 рази на добу; для дітей у віці до 1 року – 0,05 – 0,1 г; 10-14 років – 0,4 – 0,5 г.

Калію бромід призначають лише усередину в тих самих дозах, що й натрію бромід. У вену не вводять через можливу пригнічуючу дію іонів калію на збудливість та провідність міокарду. Порошок і таблетки по 0,5 г; розчини (1%, 2%, 3%) з фруктовим сиропом для застосування у дитячій практиці.

Препарати магнію (*магнію сульфат, магне-В6*) – застосовуються при вегетосудинній дистонії, тривалих цефалгіях, артеріальній гіпертензії, пост- травматичній енцефалопатії; застосовують як седативний, протисудомний, спазмолітичний засіб.

Препарати валеріани (*настій коренів із кореневищами валеріани, настоянка валеріани, екстракт валеріани сухий у таблетках*), комбіновані препарати – *дорміплант, персен, санасон, деприм, беласпон, новопасит; заспокійливі збори* – показані при неврастенії, безсонні, вегетосудинній дистонії. Зменшують рефлекторну збудливість ЦНС, сприяють загальному заспокоєнню; на здоровий організм препарати валеріани практично не впливають.

*Настій валеріани* призначають дорослим по 1-2 столові ложки, дітям раннього віку по 1 чайній, старшого віку – по 1 десертній ложці 3-4 рази на добу. *Настоянку валеріани* приймають - дорослі по 20-30 крапель 3-4 рази на добу, діти – стільки крапель на 1 прийом, скільки дитині років. Валеріану в таблетках призначають по 1-2 таблетки 2-3 рази на добу. Настоянка валеріани входить до складу деяких препаратів, зокрема *валокорміду, корвалолу, корвалдину* тощо.

До складу *заспокійливого збору* входять: кореневища з коренями валеріани – 1 частина, листки м'яти перцевої та трилистика водяного –

по 2 частини, шишки хмелю – 1 частина. Готують на водяній бані, приймають по 1/4- 1/3 склянки 1-2 рази на добу після їди.

**Краплі камфорно-валеріанові** – настоянка валеріани – 100 мл, камфора – 10 г; застосовують по 15-20 крапель 3 рази на добу як заспокійливий засіб.

*Дорміплант* – екстракт з коренів валеріани – 0,16 г та екстракт з листків меліси – 0,08 г. Призначають по 2 таблетки 1-2 рази на добу як седативний та снодійний засіб.

*Персен* – комбінований заспокійливий засіб, що містить екстракти валеріани, м'яти перцевої, меліси.

*Санасон* – комбінований заспокійливий засіб, що виявляє снодійну дію та містить екстракти з кореня валеріани та шишок хмелю.

*Препарати кропиви собачої, іван-чай, стефанія гладка, глід, меліса звичайна* - за характером дії близькі до препаратів валеріани.

*Настоянка кропиви собачої* (1:5) на 70% спирті у флаконах-крапельницях по 25 мл. Призначають по 30-50 крапель 3-4 рази на добу.

*Настоянка півонії* – по 30-40 крапель 3 рази на добу протягом місяця.

*Трава насифлори* – діє седативно на ЦНС, має протисудомні властивості. Призначають по 20-40 крапель 3 рази на добу протягом 20-30 діб.

*Антарес* – містить у таблетці сухий екстракт кореневища кава-кава. Седативну дію пов'язують зі зниженням збудливості лімбічної системи. Таблетки приймають не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Показаний при станах страху, напруженості, занепокоєнні. Тривалий прийом препарату може спричинити жовтяничне забарвлення шкіри, що потребує його відміни.

Особливістю дії препаратів *материнки звичайної* є поєднання седативного ефекту зі стимулюючою дією, що впливає на секреторну та

рухову функції травного тракту та м'язів матки (тому протипоказаний під час вагітності). 1 чайну ложку материнки настоюють 20 хв в склянці окропу та приймають усередину протягом доби 1-2 склянки.

*М'яту перцеву* приймають у вигляді настою тривалий час.

*Хміль звичайний* призначають частіше в складі зборів як седативний засіб хворим з неврозами, що мають порушення функції травної та статеві системи, травного тракту. Входить до складу таких комбінованих препаратів рослинного походження, як *саносан*, *уролесан*, *ново-пасит*, *пасит*.

*Депрім*, *депрім-форте* – препарати на основі звіробою, стабілізують психоемоційний стан, усувають емоційні та психовегетативні розлади (хронічну втому, відчуття знесилення, втрату інтересу до життя, немотивовану тривожність). Препарат стабілізує рівень серотоніну, норадреналіну та дофаміну, тобто виявляє антидепресивну дію.

**При розладах сну** (безсонні) вживають безрецептурні препарати, антигістамінні препарати I генерації, БАДи та дієтичні добавки (ромашка, пасифлора, коензим Q10, лаванда, меліса лимонна, висушені шишки хмелю), медикаментозні засоби рослинного походження (препарати валеріани).

*Антигістамінні засоби.* Для лікування інсомнії застосовують дифенгідрамін та доксиламін, які діють на H1-рецептори. Інші препарати цієї групи не мають впливу на загальну тривалість сну та погано проникають через гематоенцефалічний бар'єр, тому не призначаються (лоратадин, піриламін тощо). Рекомендована доза дифенгідраміну – 25-75 мг на ніч, подальше збільшення дози не приводить до збільшення снодійних властивостей препарату, він може викликати «ефект похмілля» (враховуючи тривалий період піввиведення), а також впливати на здатність керувати транспортними засобами.

Донорміл (*доксиламіну сукцинат*) – похідний етаноламіну, діє одночасно на M-холінергічні та H1-гістамінові рецептори центральної

нервової системи, що сприяє посиленню снодійного ефекту та розвитку седативної дії. Не порушує фізіологічні фази сну. Випускається у формі шипучих таблеток та таблеток, покритих оболонкою (1/2 – 2 табл. на прийом, або шипучу таблетку розчинити у 150 мл води, приймати за 15-30 хв до сну). Протипоказаний у хворих на закритокутову глаукому, у період годування груддю, дітям до 15 років.

Мелатонін (віта-мелатонін) впливає на біологічні ритми людини, реалізує природний механізм засинання шляхом підвищення мелатоніну в плазмі крові, може бути рекомендований для корекції порушень сну при швидкій зміні часових поясів (при перельоті). У межах рекомендованих доз (0,3-5 мг за 30-120 хв до сну) він є безпечним, однак дітям до 18 років не призначається.

*Препарати валеріани* знижують латентність сну, покращують його якість та загальну тривалість.

Для підвищення витривалості при фізичних і психічних перевантаженнях та стійкості організму до несприятливих умов навколишнього середовища, для пристосування його до постійних змін довкілля використовують загальнотонізуючі засоби (*адаптогени*). Механізм дії адаптогенів пов'язаний з впливом на стимуляцію обмінних процесів, метаболізму та нуклеїнового обміну в головному мозку. Дія препаратів розвивається поступово, вони не зумовлюють звикання й залежності.

*Настоянка женьшеню* – проявляє стимулюючий вплив на ЦНС, підвищує розумову і фізичну працездатність. Застосовують усередину по 15-25 крапель за 30-40 хвилин до їди, 2-3 рази на день, курсами по 30-40 днів як тонізуючий та стимулюючий засіб при астенії, перевтомі, після перенесених інфекційних та виснажливих захворювань. Її не можна призначати при гіпертонічній хворобі, підвищеній збудливості, безсонні, гострих інфекційних захворюваннях; не призначають у другій половині дня. Препарат проявляє максимальну дію восени і зимою.

*Настоянка лимонника* – ефективна при астеничних та астенодепресивних станах, психастенії, швидкій втомлюваності,

дратівливості, в'ялості. Підвищує працездатність при розумовій та фізичній втомі. Призначається по 20-25 крапель 2-3 рази на день. Аналогічно препаратам женьшеню і лимонника загальнотонізуючу дію проявляють засоби, які отримують із *левзеї, заманихи, аралії, елеутерокока, родіоли* тощо.

*Пантокрин* – рідкий екстракт неокостенілих рогів (пантів) марала або плямистого оленя. Проявляє тонізуючий вплив на ЦНС, серцево-судинну та травну системи, скелетні м'язи. Призначають усередину по 25-40 крапель або 1-2 таблетки 2-3 рази за півгодини до їди протягом 3-4 тижнів; під шкіру або в/м 1-2 мл на день, 15-20 днів. Протипоказаний при значній гіпертензії, атеросклерозі, стенокардії, важких нефритах.

## **Фармацевтична опіка при застосуванні ЛП для симптоматичного лікування тривожних станів, астенії й безсоння**

### **При лікуванні *тривожних станів* слід пам'ятати:**

1. Препарати на основі звіробою показані особам з підвищеною чутливістю до зміни погоди.

2. Оптимальний ефект при застосуванні препаратів на основі звіробою досягається при регулярному прийомі через 10-14 днів після початку прийому.

3. Слід чітко дотримуватися разових доз рослинних антидепресантів на основі звіробою, вказаних в інструкції, не допускати перевищення дози.

4. При використанні препаратів звіробою слід уникати надмірного перебування на сонці через можливий розвиток фотосенсибілізації (сонячні опіки, гіперпігментація).

5. Рослинні антидепресанти на основі звіробою не призначають дітям до 6 років, а також особам із підвищеною чутливістю до компонентів препаратів.

6. Перерва у лікуванні між прийомом антидепресантів-інгібіторів MAO і рослинних антидепресантів повинна бути не менше 14 днів.

Чи є у вас:

- захворювання травного тракту;

- захворювання органів дихання;

- захворювання серцево-судинної системи;

Вам необхідно звернутися до лікаря.  
Можливо, порушення сну пов'язане з прийомом медикаментів

7. Особи, що приймають препарати звіробією, повинні утриматися від вживання спиртних напоїв.

8. Для препаратів на основі стандартизованого екстракту звіробією нехарактерними є звикання, залежність та синдром відміни. Ці препарати не впливають на концентрацію уваги та пам'яті.

9. Попередити пацієнта, що у разі відсутності терапевтичного ефекту протягом 4-6 тижнів після початку лікування прийом антидепресантів на основі діючої речовини звіробією слід припинити і звернутися до лікаря.

10. Рослинні седативні препарати посилюють дію снодійних, гіпотензивних засобів центральної дії, анальгетиків, особливо у осіб із підвищеною нервовою збудливістю.

11. Препарати валеріани володіють жовчогінним ефектом, стимулюють секрецію залоз травного тракту.

12. Дітям призначають рідкі препарати валеріани – стільки крапель на один прийом, скільки років дитині.

13. Екстракт пустинника протипоказаний вагітним.

14. Препарати, що містять бром, приймають після їди – при прийомі натще вони можуть викликати дискомфорт, біль в шлунку.

15. Препарати, що містять бром, починають діяти через 2-4 години; при їх прийомі слід дотримуватися дієти, збагаченою калієм.

16. Солі бромиду повільно виводяться з організму, можуть акумулювати та викликати явища бромізму. При перших проявах бромізму прийом цих препаратів слід припинити; антидотом є натрію хлорид.

### **Фармацевтична опіка при астенії та стресі:**

1. При постійному прийомі седативних та снодійних препаратів, транквілізаторів існує ризик розвитку привикання (толерантності). Після прийому цих препаратів не можна виконувати роботу, яка вимагає швидкої реакції, концентрації уваги, чіткої координації рухів. Седативні препарати підсилюють дію снодійних і самі можуть виявляти снодійний ефект у високих дозах.

2. Препарати, що містять магній, рекомендується застосовувати у комбінації з вітаміном В<sub>6</sub>. Препарати, що містять магній, не слід призначати одночасно з препаратами фосфатів чи солей кальцію. Не застосовують їх у період годування груддю.

3. Спиртовмісні настоянки не призначають дітям до 3 років, вагітним, особам, що лікуються від алкогольної залежності

4. Седативні препарати найбільш ефективні при тривалому застосуванні (2-3 тижні і більше). У препаратів женьшеню чітко виражена сезонність дії: найбільша ефективність відзначається восени та взимку.

5. Рослинні седативні препарати не викликають залежності і можуть використовуватися тривалий час. Препарати валеріани мають жовчогінну дію і стимулюють секрецію залоз шлунково-кишкового тракту. Екстракт пустирника протипоказаний при вагітності.

6. Препарати брому покращують діяльність серця. При лікуванні бромідами слід обмежити вживання натрію хлориду і, навпаки, збільшити поступлення в організм солей калію. Солі бромиду повільно виводяться з організму, можуть викликати «бромізм», тому при перших його ознаках слід відмінити препарат.

7. Анксиолітик мебікар може знижувати артеріальний тиск і температуру тіла, які мимовільно самі нормалізуються.

8. Антидепресантну дію після 10-14 днів вживання здійснюють препарати на основі звіробою, які можуть викликати фото сенсibiliзацію. Препарати звіробою не викликають залежності, не впливають на концентрацію уваги і пам'ять.

9. Амінокислоту гліцин застосовують сублінгвально і утримують у роті до повного розчинення.

### **Фармацевтична опіка при безсонні:**

1. Більшість снодійних бензодіазепінового ряду характеризується тривалим періодом напіввиведення з організму, більшим, ніж час сну, внаслідок чого препарат зранку продовжує пригнічуюче діяти на нервову систему.

2. Припинення прийому бензодіазепінів, барбітуратів викликає синдром відміни, одним з компонентів якого є безсоння.



3. При прийомі барбітуратів швидко розвивається звикання і розвиток залежності.
4. Алкоголь потенціює дію снодійних препаратів.
5. Снодійні препарати слід приймати раніше (за 15-30 хв) до відходу до сну.
6. Порушення сну у хворих на цукровий діабет (поверхневий сон з нічними пробудженнями, кошмарні сни) може свідчити про нічну гіпоглікемію, що вимагає корекції рівня глікемії.
7. Снодійні бензодіазепінового ряду з обережністю призначають хворим з порушеннями функції печінки, легеневою недостатністю, депресією.
8. При прийомі снодійних препаратів можливе зниження швидкості реакції.
9. Одночасний прийом бротизоламу (бензодіазепіну) з цукрознижуючими, гіпотензивними і гормональними препаратами, серцевими глікозидами і міорелаксантами слід проводити під спостереженням лікаря.
10. Слід уникати прийом снодійних засобів вагітним, жінкам у період годування груддю, дітям до 15 років.
11. З причини низького профілю безпечності та малої ефективності антигістамінні препарати з метою снодійного ефекту не показані перестарілим.
12. Високі дози мелатоніну (75-300 мг/добу) можуть спровокувати пригнічення овуляції і стати причиною безпліддя у жінок. Препарат протипоказаний хворим, які приймають імуносупресорну терапію, а також особам, що мають судинні розлади.
13. При одночасному прийомі донормілу з атропіном чи атропіноподібними препаратами можливе посилення його антихолінергічної дії - сухості в роті, затримки сечі. Алкоголь потенціює седативну дію препарату.

### **3.3. Сучасні лікарські форми для лікування порушень діяльності нервової системи. Взаємодія безрецептурних ЛП для лікування порушень діяльності нервової системи з алкоголем**

Оскільки переважна більшість засобів для симптоматичного лікування порушень діяльності нервової системи відноситься до засобів рослинного походження, то вони випускаються у рідких лікарських

формах - у вигляді спиртових настоїв чи екстрактів (екстрактів з кореневищ) і дозуються в краплях усередину. Широко вживаються сухі екстракти рослин - адаптогенів чи седативних речовин у таблетках чи у порошку (валеріана, китайський лимонник). Пацієнти можуть собі готувати теплі відвари сухих плодів (1:10) і приймати столовими ложками всередину.

Особливими лікувальними властивостями володіють спиртоводні витяжки з лікарських рослин у вигляді бальзамів й еліксирів. Вони багатоконпонентні, мають широкий спектр дії, використовуються з профілактичною і лікувальною метою в залежності від їх складових. Приймаються столовими ложками всередину самотійно або в складі ранкового чаю чи кофе.

Так, для лікування астеничного синдрому використовують елексир Вітофорс (екстракт кореня жень-шеню, віток раувольфії, кореневищ солодки, кори хінного дерева, стовпчиків з рилець кукурудзи і багатьох інших рослин). Такий склад перелічених лікарських рослин діє компонентно на багато органів і систем, їх функцію – тонізуюча дія жень-шеню, седативна – раувольфії, протизапальна – кори хінного дерева, жовчогінна – солодки і кукурудзяних рилець. Все разом покращує фізичну працездатність, пам'ять, знімає перевтому й сонливість. Аналогічно діє трав'яний елексир Бітнера (59 лікарських рослин), капсули «Фітовіт» (11 видів рослин) тощо.

При відпуску безрецептурних ДП для усунення симптомів порушень нервової діяльності провізор повинен попередити про несумісність спиртовмісних бальзамів й еліксирів з засобами, які неможна поєднувати з етанолом (протигістамінні засоби, психотропні, ряд антибактеріальних засобів), оскільки можливі різка гіперемія шкіри, блювання, тахікардія.

При поєднанні бальзамів, що містять екстракти коли (Тонік), з фторхінолонами, в крові збільшується кількість кофеїну, що може призвести до галюцинацій і вираженого збудження.

Водіям транспортних засобів і людям, що потребують у силу своєї виробничої діяльності високої уваги, дітям до 16 років не рекомендовано приймати спиртовмісні бальзами й еліксири.

Критеріями ефективності терапії безрецептурними ЛП порушень діяльності нервової системи є повна ліквідація симптомів – тривоги, задовільний фізичний і психічний стан, працездатність особи, хороший сон.

### **3.4. Немедикаментозні методи усунення симптомів порушень діяльності нервової системи**

Лікування порушень діяльності нервової системи проводять комплексно. Медикаментозні методи усунення тривожних станів, астенії й інсомнії описані у главі 3.2.

З немедикаментозних методів лікування тривожних станів в першу чергу слід виявити джерело тривоги, проаналізувати ситуацію. Дуже корисною є медитація, розслаблення організму, глибоке спокійне дихання, повноцінний сон протягом 7-8 годин на добу і збалансоване регулярне харчування.

Дітей з тривожними станами, астенією треба хвалити, не скупитися на ознаки любові, створити їм умови для ініціативи. Якщо цих заходів недостатньо, приєднують седативні безрецептурні препарати.

У випадках астенії чи безсоння медикаментозна терапія повинна бути направлена на лікування основного захворювання, що призвело до такого ускладнення. Коли причиною астенії чи безсоння є перевантаження (фізичні й психоемоційні), слід урегулювати режим праці й відпочинку, повноцінно харчуватися, спати. Слід раціонально знизити кількість інформації (перегляд телевізора, читання газет), зайнятися спортом (плавання й рух на свіжому повітрі), ходити на роботу пішки.

**Пацієнта слід проінформувати, що основні способи подолання стресу - це повноцінний відпочинок, нормалізація сну; оптимізація режиму харчування – їжа, збагачена рослинною клітковиною, вітамінами, мікроелементами; достатня фізична активність; забезпечення адекватного психологічного настрою і контроль власної поведінки; планування часу; зміна роду діяльності.**

Необхідно пам'ятати, що стресогенними є такі фактори, як постійна дія шуму, зловживання алкоголем, куріння, часта зміна часових поясів та ін. Пацієнтам із скаргами на безсоння *не слід* курити або приймати тонізуючі напої (чай, каву, кофеїнвмісні напої) перед сном; вживати алкоголь; спати в задушливій кімнаті; робити активні фізичні вправи перед сном.

Пацієнтам із скаргами на безсоння *слід* вставати відразу ж після пробудження; регулярно робити фізичні вправи; приймати «легку» їжу ввечері; обмежити питний режим перед сном; лягати спати і вставати зранку в один і той же час; відмовитись від відпочинку вдень; максимально знизити шумові, світлові й температурні коливання у спальні; якщо важко заснути, то не лежати в ліжку, а почитати, вишивати, зайнятися іншою спокійною роботою до появи сонливості.

### **Тести для самоконтролю**

1. Для ніцерголіну можливі побічні ефекти, крім:

- A. Почервоніння голови та шиї
- B. Гіпотензія
- C. Сонливість
- D. Диспепсія
- E. набряки

2. Екстракт Гінкго білоба, що міститься в препараті танакан, застосовують при:

- A. Мігрени

B. набряку мозку

C. Тромбозі судин головного мозку

D. Лабіринтних розладах

E. Периферичних ангіопатіях

3. Який характер взаємодії між ксантинолу нікотинатом та строфантином:

A. Фармацевтичний антагонізм

B. Сумація ефектів

C. Конкурентний антагонізм

D. Функціональний антагонізм

Е.Потенціонування ефектів

4. *Особливістю*

*фармакодинаміки інстенону є:*

- А. Судиннорозширювальний ефект
- В. Діуретичний ефект
- С. Протигістамінний ефект
- Д. Седативний ефект
- Е. Позитивний ізотропний ефект

5. *Циннарізин нераціонально застосовувати разом з:*

- А. Гіпотензивними препаратами
- В. Діуретиками
- С. Антиагрегантами
- Д. Гіполіпідемічними препаратами
- Е. Десенсибілізуючими

6. *Інсомнія (диссомнія) – це:*

- А. Стрес
- В. Розлади сну (безсоння)
- С. Астенія

7. *Безсоння є одним з компонентів синдрому відміни:*

- А. Бензодіазепінів, барбітуратів
- В. Серцевих глікозидів
- С. Міорелаксантів

8. *Снодійні препарати слід приймати:*

- А. В обід
- В. За 15-30 хвилин перед сном
- С. За 2 години перед сном

9. *Концентрацію триазоламу в плазмі крові підвищують:*

- А. Антибіотики-макроліди
- В. Глюкокортикоїди
- С. Діуретики

10. *Препарати, що містять магній, не слід призначати одночасно з:*

- А. Препаратами, що містять кальцій та фосфати
- В. Препарати, що містять калій
- С. Дезагрегантами

11. *Ефективність седативних препаратів максимальна через:*

- А. 2 дні
- В. 2-3 тижні
- С. Через півроку

12. *Солі бромиду викликають:*

- А. Явища бромізму
- В. Гіпоглікемію
- С. Гіпокаліємію

13. *Рослинні седативні препарати протипоказані:*

- А. Особам похилого віку
- В. Дітям до 3-х років
- С. Немовлятам

14. *При перших проявах бромізму антидотом є:*

- А. Натрію хлорид

В. Інсулін  
С. Фосфати

15. *Препарати валеріани  
володіють:*

А. Жовчогінним ефектом  
В. Проносним ефектом  
С. Збуджуючим ефектом

16. *Дія барбітуратів на печінку:*

А. Індукція мікросомальних  
ферментів  
В. Жовчогінна  
С. Сприяє утворенню  
конкрементів

17. *До порушення структури сну  
призводить прийом:*

А. Діуретиків  
В. Барбітуратів  
С. Саліцилатів

18. *Визначте препарат: мала  
широта терапевтичної дії,  
порушують структуру сну, при  
тривалому прийомі  
розвиваються звикання, психічна  
та фізична залежність,  
виникають жахливі сновидіння.*

А. Фенобарбітал  
В. Атропіну сульфат  
С. Резерпін

19. *Визначте снодійний засіб –  
препарат середньої тривалості  
дії, не впливає на тривалість  
парадоксальної фази сну,  
відзначається високим рівнем  
спорідненості з ГАМК-  
рецепторним комплексом, не  
рекомендовано приймати більше  
4-х тижнів.*

А. Зопіклон  
В. Фенобарбітал  
С. Санасон

20. *Механізм дії бромідів вивчав:*

А. Павлов  
В. Гарвей  
С. Стражеско

21. *Комбінований седативний  
препарат, який містить  
екстракт валеріани, м'яти та  
меліси:*

А. Корвалол  
В. Кардіофіт  
С. Седасен-форте

22. *Комбінований седативний  
препарат, який містить  
екстракт кореня валеріани та  
шишок хмелю:*

А. Діазепам  
В. Ново-пасит  
С. Санасон

23. *Комбінований седативний препарат, який містить екстракт кореня валеріани, м'яти перцевої та меліси:*

- A. Персен
- B. Белоїд
- C. Мебікар

24. *Белоїд містить:*

- A. Ерготоксин, алкалоїди беладонни, барбітурову кислоту
- B. Екстракт кореня валеріани та шишок хмелю
- C. М'яту перцеву та мелісу

25. *Для зняття судомного синдрому застосовують:*

- A. Нітразепам, фенобарбітал
- B. Бромізовал
- C. Золпідем

26. *Механізм дії снодійних засобів полягає у:*

- A. Блокаді ЦОГ-1
- B. Посиленні дії ендogenous гальмуючого медіатора ЦНС – ГАМК
- C. Інгібіції MAO

27. *Не має снодійного ефекту:*

- A. Мебікар
- B. Аспірин
- C. Валокордин

28. *При постійному застосуванні яких препаратів подовжуються періоди засинання та є тяжким пробудження?*

- A. Діуретиків
- B. Снодійних
- C. Цукрознижуючих

29. *При прийомі препаратів, що містять бром, треба ще приймати:*

- A. Калій
- B. Магній
- C. Кальцій

30. *Екстракт пустирника вагітним:*

- A. Показаний
- B. Протипоказаний

### **Еталони відповідей**

1E, 2D, 3E, 4B, Д, 5C, 6B, 7A, 8B, 9A, 10A, 11B, 12A, 13B, 14A, 15A, 16A, 17B, 18A, 19A, 20A, 21C, 22C, 23A, 24A, 25A, 26B, 27A, 28B, 29A, 30B.

## **Глава 4. Фармацевтична опіка при симптоматичному лікуванні уражень шкіри**

### **4.1. Ураження шкірних покривів, які можна лікувати без рецептурними ЛП у межах відповідального самолікування**

**Мікротравми** (порізи, садни, подряпини) не є приводом звертання до лікаря, а до провізора в аптеку. Провізор повинен вміти надати першу допомогу, грамотну консультацію і порекомендувати потрібні препарати.

*Поріз* – це поширене пошкодження всіх шарів шкіри і навіть нижче лежачих тканин. *Подряпина* – це пошкодження епідермісу (поверхневого шару шкіри) лінійної форми, обмежене за площею. *Садно* – це значний за площею дефект поверхневих шарів шкіри.

Найчастіше причинами мікротравм є неухвалене поводження з різкими предметами в побуті, при травмах. Подряпини можуть бути спричинені домашніми тваринами. Рани можна одержати від падіння набите скло. Тоді в ній можна знайти чужорідні предмети (скло, дерево, каміння). У таких випадках рану треба показати лікареві, можливо доцільна рентгенограма. Вона тоді довго не заживає, а навпаки почервоніла і припухла. Небезпечні мікротравми у дітей – від синяків до рваних ран на підборідді чи розривів нижньої губи. Діти з мікротравмами повинні бути оглянуті лікарем для проведення відповідної обробки, для профілактики шрамів.



Тому при звертанні в аптеку особи з клопотанням про допомогу при мікротравмах необхідно з'ясувати інформацію про наступне: у кого виникла проблема (пацієнт, члени сім'ї, знайомі — діти чи дорослі); як давно виникла травма і скільки часу триває; яких заходів вжито перед зверненням до аптеки; які ліки вже застосовувались для полегшення стану.

### **Загрозливі симптоми при мікротравмах, які є обов'язковими для огляду лікарем:**

- кровотечі (пульсуючі й яскравочервоні), сильно крововтрата (можливе пошкодження артерії);
- якщо кровотеча не припиняється через 15–20 хв після накладення пов'язки;
- травма на обличчі;
- поріз на кисті чи зап'ястку (можливе пошкодження сухожилків і нервів);
- коли розвинулось припухлість навколо рани, почервоніння, підвищилась температура;
- коли краї рани розходяться (рана довша 2 см), коли рана глибока (слід накладати шви);
- коли рана забруднена землею, гноєм, а протиправцеве прищеплення зроблене більше 5 років тому;
- коли рану неможливо вимити;
- коли вона довго не заживає (можливість чужорідного тіла);
- при травмах голови, що супроводжуються нудотою, блюванням;
- при будь-яких ранах і порізах на обличчі і голові у дітей;
- якщо кровотеча, що виникла при травмуванні у дитини гострим предметом внутрішніх ділянок рота чи губи, не минає протягом 15 хв.

### **Термічні та хімічні пошкодження верхніх шарів шкіри**

**Опіки** – це пошкодження тканин термічними факторами, хімічними речовинами, електричним струмом, сонячним промінням чи радіацією.

Найчастіше зустрічаються опіки шкіри, але можливі хімічні опіки порожнини рота і дихальних шляхів, рідше - стравоходу й шлунка.

*Термічні опіки* за своєю тяжкістю поділяють на 4 ступені:

I ступінь (легкий) – уражається епідерміс – поверхневий шар – почервоніння, набряк шкіри і біль.

II ступінь – уражається епідерміс і лежачі під ним шари шкіри. До вище описаних ознак додаються міхурі, наповнені прозорою рідиною.

III А – частковий некроз шкіри, який самостійно епітелізується.

III Б – некроз шкіри по всій глибині.

IV ступінь – обуглення не тільки шкіри, але і підшкірно-жирової клітковини.

*Хімічні опіки* виникають при попаданні на шкіру, слизові чи всередину сильних неорганічних кислот, основ, солей тяжких металів. Кислоти викликають коагуляційний (сухий) некроз, основи – колікваційний (вологий) некроз. Клінічна картина складається з місцевих розладів і загальної інтоксикації від всмоктування хімічної речовини.

За ступенем тяжкості опіки є легкими, середньої тяжкості, тяжкі і крайнє тяжкі. Має значення і площа опеченої поверхні, вік, супутні захворювання. При опіку 10% поверхні тіла розвивається опіковий шок.

Для розрахунку площі опеченої поверхні використовують правило долоні – площа долоні складає 1% загальної поверхні тіла.

При зверненні за допомогою провізор повинен з'ясувати інформацію про наступне: у кого виникла проблема (пацієнт, члени сім'ї, знайомі — діти чи дорослі); тип опіку (термічний, хімічний, променевиий, електричний); як давно виникло він виник і скільки часу триває; яких заходів вжито перед зверненням до аптеки; які ліки вже застосовувались для полегшення стану.

*Будь-які опіки у дітей (особливо до 1 року) потребують звернення до лікаря!*

**“Загрозливими” симптомами при опіках, які вимагають втручання лікаря при термічному чи хімічному опіках є:**

1. опіки III – IV ступенів;
2. утворення великих міхурів (більше 5см в діаметрі) на обширній площі;
3. поверхневі опіки більше 10% поверхні тіла;
4. ознаки опікового шоку – нудота, зміна АТ, озноб, блювання, задишка, тахікардія, збуджений стан;
5. опіки у дітей;
6. хімічні опіки глотки, гортані, очей, стравоходу.

При *сонячних опіках* уваги лікаря потребують особи з порушеною свідомістю, сухістю у роті, порушеним сечовипусканням (оліго-, анурія), підвищення температури тіла до 39° С, зморщена шкіра, великі міхури на обширній площі, сильний біль в місці опіку.

*Обмороження* – це місцеве пошкодження тканин, викликане низькими температурами. Спазм судин, формування внутрішньосудинних тромбів, порушення обміну речовин у тканинах – основні патогенетичні механізми розвитку некрозу тканин при обмороженнях.

Обморожуються при температурі нижче 0° С пальці рук і ніг, ніс, вуха, підбородок, при температурі, вищій 0° С в поєднанні з високою вологістю, можливі також контактні обмороження, коли був дотик до сильно охолоджених металевих предметів.

У залежності від глибини ураження шкіри існує 4 ступені обмороження (як і опіки). На відміну від опіків про істинну ступінь обмороження можна судити через кілька днів після зігрівання хворого.

**“Загрозливими” симптомами при обмороженнях, що потребують консультації лікаря, є:**

- біль, що не зменшується після зігрівання;
- набряк, поколювання і печіння шкіри;
- синюшний колір (після білого і червоного);

– міхурі, втрата пам'яті, зміна мови.

**Акне**(*вугрова висипка*) – це хронічне запальне захворювання сальних залоз і волосяних фолікулів, яке найчастіше зустрічається у підлітків і осіб молодого віку у вигляді що виступають над рівнем шкіри, невисоких за розмірами ( $d=3-5\text{мм}$ ), часто з дрібними гнійниками та чорними цятками (камедонами). Як правило, виникають у людей з жирною шкірою. Сприяють розвитку вугрової хвороби генетична схильність, кількість сальних залоз, їх чутливість до андрогенів, активація сапрофітної флори у період статевого дозрівання у юнаків, гормональні зміни в організмі жінок (передменструальний період), підвищена вологість і  $t^{\circ}$  приміщень, що сприяють інфікуванню й пітливості обличчя, видавлювання гнійників, вживання галогеновмісних препаратів чи продуктів, жирних косметичних засобів, прийом контрацептивів, протисудомних препаратів.

Клінічно вугрі бувають у такому вигляді: відкритих комедонів (чорних точок в устях сальних залоз), закритих камедонів (білих просовидних підшкірних вузликів), папул (випуклих елементів червоного кольору), пустул (гнійничків), вузлів (підшкірних запалених елементів), кист (підшкірних порожнин з гноєм), рубців.

**“Загрозуючими” симптомами, що вимагають лікарської допомоги, при вугровій хворобі є** ураження обширних ділянок шкіри з підвищенням температури чи з розвитком регіонального лімфаденіту, чи депресивний стан пацієнта у зв'язку з хворобою, а також великі і болючі папули чи пустули.

При появі на шкірі яскравого кольору папул, що зливаються; міхурів великих розмірів (міхурниця), глибоких вузлів та інфільтратів із зміною кольору шкіри над ними (вузлувата еритема), ерозії та виразок; гнійників та гнійних кірок (імпетіго, стрепто- і стафілодермія, фурункул, карбункул), стійкої еритеми, келоїдних рубців необхідно звернутись за допомогою до спеціаліста-дерматолога. Такі симптоми можуть виникати при власне шкірних захворюваннях і бути проявами серйозних уражень, або системних патологій (червоний вовчак,

туберкульоз, склеродермія, ревматизм) і потребують кваліфікованої діагностики і лікування не тільки місцевого, але й загального.

## Інфекційні ушкодження шкіри

**Герпес губ** – це інфекційне захворювання, спричинене вірусом простого герпесу. Міхурцеві висипання можуть виникати по всій поверхні тіла, але найчастіше бувають коло рота і носа. Як правило, це захворювання рецидивує кілька разів на рік, оскільки в організмі вірус знаходиться постійно і викликає загострення при ослабленні імунітету інфекційними хворобами, травмами, великому опроміненні ультрафіолетом, стресі, переохолодженні, прийманні препаратів з імунодепресивною дією.

Клінічно захворювання перебігає в кілька етапів:

- у продромальній фазі людина відчуває свербіж, підсилюється чутливість чи болючість у місці майбутніх висипань (6 год.);
- еритематозна фаза, коли у місці висипань шкіра червоніє (24 год.);
- везикулярна фаза, коли на почервонілій шкірі появляються групи міхурців з прозорим вмістом, який мутніє через 48-72 год. У цій фазі людина контагіозна (може передати вірус іншим людям).
- фаза утворення поетапно ерозії → виразки → м'якого струпа, коли міхурці розриваються, утворюються підсихаючі кірочки, які можуть інфікуватися і залишити після себе навіть глибокі рубці;
- фаза твердого струпа з виразним свербіжем;
- фаза припухлості, яка переходить у пігментацію.

**“Загрозливими” симптомами, що потребують нагляду лікаря при герпесі є обширні ураження лиця, особливо близько біля очей, чи перехід його зі шкіри на слизову губ; нагноєння герпетичних висипань і тяжкий загальний стан пацієнта.**

Одним із частих уражень шкіри є *поверхневі мікози (епідермомікози)*. Симптоми грибкових уражень дещо відрізняються

між собою в залежності від виду грибів, але в цілому можна виділити наступні, характерні для більшості, при певних локалізаціях.

Для ураження стоп характерні: лущення дрібно-лусочкове або пластинчате (епідермофітія, руброфітія); тріщини під пальцями; мокнуття в міжпальцевих проміжках, свербіж.

Для ураження нігтів грибок характерні: зміна кольору (жовтий, темно-сірий); розшарування вільного краю нігтьової пластинки; ламкість нігтів, їх деформація; відшарування нігтя від нігтьового ложа.

Для ураження гладкої шкіри грибок характерні: плями округлої або овальної форми рожево-червоні з лущенням навколо висипання, свербіж; мокнуття – при кандидомікозі (в міжпальцевих проміжках на руках); при мікроспорії – чітко круглої форми плями з випадіння волосся в місці ураження.

Для ураження грибок великих складок шкіри характерно - найчастіше під молочними залозами, у паху та під пахвами – виразне почервоніння, мокнуття, тріщини, болючість, лущення по краю.

**Загрозливі симптоми при поверхневих мікозах шкіри:**  
Враховуючи подібність клінічної картини та складність проведення диференційного діагнозу, при підозрі на мікоз потрібно залучати дерматолога. Антимікотичне лікування «за підозрою» може приховати дійсний діагноз і тому не є достатнім для санації, особливо при гіперкератичній формі епідермофітії. При підозрі на грибкову інфекцію необхідно намагатися ідентифікувати мікоз, а краще конкретного збудника, ще й тому, що хворі потребують тривалої терапії.

**Короста** - паразитарне заразне захворювання шкіри, що викликається коростяним кліщем. Людина може заразитися під час безпосереднього контакту з хворим, коли користується його рушником, мочалкою, білизною, одягом і т. п.

Характерним симптомом хвороби є сильний свербіж, особливо вночі. Кліщ прокладає в шкірі свої ходи і саме із-за його рухів по цих ходах і виникає свербіж. Діагностувати коросту досить просто. Вона

виявляється маленькими червоними прищиками на шкірі. Хода кліща мають вигляд вигнутих темно-коричневих ліній, які є слідами розчухів. У місці входження кліща у тіло людини завжди є гнійна бульбашка, а в кінці ходу сидить він сам. У кожному ході самка кліща відкладає до двадцяти і більше яєчок. Улюблені місця кліща: міжпальцеві проміжки, згини кистей, живіт, внутрішня поверхня стегон.

У встановленні діагнозу корости важливим є наявність свербіжу, який посилюється увечері й уночі, характерна локалізація висипань, наявність коростяних ходів, попарне й ланцюжкове розташування папульозних елементів. Привернути увагу спеціаліста має швидке припинення свербіжу у разі призначення протикоростяної терапії. Обов'язково потрібно враховувати епідеміологічні дані, чи хворі інші члени сім'ї, особи, з якими хворий спав чи був у статевому контакті.

У випадках діагностики корости провізором, пацієнт повинен бути скерований до лікаря-дерматолога.

*Ускладнення корости* - внаслідок розчухів виникнення гноячкових хвороб - фолікулітів, фурункулів, іноді явищ екзематизації, дерматитів. У хворого можуть з'явитися післякоростяні вузлики - круглі або овальні з гладенькою поверхнею, щільної консистенції, поодинокі або множинні, за розміром від горошини до квасолини, мають синюшно-рожевий або буро-червоний колір з інтенсивним свербіжем.

**Педикульоз** (*вошивість*) - це паразитування на шкірі людини вош. За несприятливих епідеміологічних умов платтяні воші можуть бути переносниками збудників висипного і поворотного тифу. Розрізняють головних, платтяних і лобкових (площиць) вош. Самки головної і лобкової воші, відкладаючи яйця (гниди), приклеюють їх до волосся, самки платтяної воші - до білизни, одягу. З яєць вилуплюються личинки, що перетворюються на дорослих вош. Весь цикл розвитку проходить на господарі і продовжується не менше 20 днів. Доросла воша живе 27-46 днів.

Платтяні і головні воші розповсюджуються, переповзаючи від людини до людини, головним чином при близькому контакті людей.

Платтяна воша живе в складках і швах білизни. При великій кількості вошей, вони можуть розповзатися по верхньому одягу, постелі, предметах, підлозі. Розповсюдження її звичайно відбувається при порушенні гігієнічних норм життя (нерегулярне миття, рідка зміна натільної і постільної білизни), що пов'язане з низьким культурним рівнем деякої частини населення або різними соціальними і стихійними бідами.

Головні воші частіше паразитують у дітей у ділянці скронь і потилиці, звідки можуть розповсюджуватися на інші ділянки.

В осередках ураження виявляються воші і гниди. При цьому наголошується на сильний свербіж, розчухи, можлива екзематизація шкіри, приєднання вторинної піококової інфекції у вигляді імпетиги, фолікулітів, фурункулів. У запущених випадках волосся склеюється рясним густим ексудатом (ковтун). Збільшуються і стають хворобливими регіонарні лімфатичні вузли.

Укуси платтяних вош викликають сильний свербіж шкіри і появу уртикарних висипань, лінійних екскоріацій (переважно в ділянці попереку, в пахвових западинах, на шиї). Часто ділянки розчухів вторинно інфекуються. Поступово шкіра на місці розчухів набуває брудного сірувато-бурого кольору.

Лобкові воші паразитують на волосистій частині лобка, мошонці, верхній частині стегон. У запущених випадках можуть розповсюджуватися на пахвові западини, спину, груди, бороду, вуса, вії і брови. Воші щільно прикріплюються до волосу. Зараження відбувається переважно при статевих контактах, рідше через постільну білизну й інші предмети загального користування, можливо і в лазні. На місці укусів лобкових вош утворюються сірувато-сині плями величиною до 10мм, не зникаючі при натисканні; через 1-2 тижні вони безслідно зникають. Турбує сильний свербіж шкіри.

**Себорея** (*себорейний дерматит*) – це захворювання шкіри, обумовлене порушенням функції сальних залоз. Себорея виявляється інтенсивним виділенням шкірного сала. Себорейний дерматит зазвичай



починається в період статевого дозрівання, але може виявитися в будь-якому віці.

Природа і механізми розвитку себореї недостатньо вивчені. Достовірно встановлений вплив генетичних чинників, а також носійства стафілокока. У ряді випадків збудником себореї вважається дріжджовий грибок. Важливу роль грають гормональні порушення, зокрема збільшення продукції андрогенів або зниження естрогену.

Себорея підрозділяється на жирну, суху і змішану форми. Особливістю себореї є схильність до швидкого переходу в хронічну форму з подальшими рецидивами. Себорея – в деякому розумінні хвороба підліткового віку.

У пубертатному періоді підвищується секреція сальних залоз, тому жирна себорея виявляється саме в цей період. Себорея виявляється на обличчі, грудях, міжлопатковій ділянці, волосистій частині голови і розширені гирла волосяних фолікулів. Шкіра блискуча, сальна, сіруватого відтінку, поверхня її нерівна. Волосся після миття швидко стає жирним.

Суха себорея виявляється у дітей до початку статевого дозрівання. Виділяють себорею волосистої частини голови і шкіри. При цьому виді себореї на шкірі (як правило, це розгинальні поверхні верхніх і нижніх кінцівок) або волосистій частині голови з'являються білясті лусочки, при знятті яких оголюється почервоніла шкіра. Волосся в місцях лущення стоншене.

Змішана себорея зустрічається частіше у чоловіків. При цьому типі на шкірі особи можна відмітити прояви жирної себореї, а на волосистій частині голови – сухої.

*Ускладнення себореї (себорейного дерматиту).* Найчастішим ускладненням себорії є різні форми вугрового висипу:

– звичайні вугрі - невеликі рожеві напівкулевидні утворення на шкірі. При утворенні гнійничка після його руйнування часто залишається поверхневий малопомітний рубець;

– зливні форми вугрів, при яких запальний процес локалізується не лише в дермі, але і у верхніх шарах підшкірної клітковини. Вузли можуть зливатися з утворенням абсцесів. Такі вугрі, як правило, розташовані на спині, рідше – на обличчі;

– себорейна алопеція. Однаково часто зустрічається в осіб обох статей. При цьому спостерігається нерівномірне порідшення волосся волосистої частини голови, як правило, більше в лобно-тім'яній зоні. На шкірі волосистої частини голови виявляються легко відокремлювані жовтувато-сірі лусочки.

## **4.2. Алгоритм здійснення фармацевтичної опіки пацієнта з симптомами ураження шкіри.**

### **Напрямки симптоматичного лікування ураження шкірних покривів**

*ТАБЛИЦЯ 76*

#### **Алгоритм фармацевтичної допомоги (фармацевтичної опіки) при порізах і подряпинах**

<b>№ з/п</b>	<b>Питання провізора до пацієнта</b>	<b>Відповіді пацієнта</b>	<b>Рекомендації провізора</b>
1	Чи були вжиті заходи першої допомоги після травмування?	Ні	Невеликі подряпини і порізи необхідно промити водними розчинами антисептика або, за їх відсутності, чистою водою з милом і накласти стерильну пов'язку з антисептиком.  Якщо наявна кровотеча, її необхідно спинити шляхом накладення пов'язки або

			джгута. У випадку серйозного травмування необхідно звернутись до лікаря.
		Так	Якщо обробка рани проведена належним чином, призначити при необхідності лікарські засоби для прискорення загоєння рани:  - антисептичні і дезинфікуючі засоби;  - антибактеріальні засоби для топічного застосування;  - ранозагоювальні засоби для топічного застосування.
2	Чи нормально, без ускладнень, проходить загоєння рани після надання першої допомоги (якщо травмування мало місце деякий час тому).	Так	Для прискорення процесу загоєння рани можна призначити ранозагоювальні засоби для топічного застосування
		Ні	Необхідно звернутись до лікаря для призначення лікування

### Загальні рекомендації при мікротравмах.

Методами першої допомоги при порізах і саднах є промивання рани, зупинка крові, накладання стерильної (при кровотечі – стискаючої) пов'язки з антисептиком.

При великій кровотечі накладають джгут, хірург зашиває рану, вводять протиправцеву сироватку, призначають антибактеріальні засоби.

*Промивання порізів і подряпин* здійснюють чистою водою з милом або антисептичним лосьйоном за допомогою ватного чи марлевого тампона один раз в день, поки поріз не затягнеться. Це профілактика лікування рани. Забруднену рану промивають перекисом водню.

*Накладання сухої стерильної пов'язки* здійснюють після висушування порізу чистим ватним тампоном. Край порізу повинні бути чистими, рівними, легко сходитися. Можна поріз склеїти спеціальним пластирем. При глибоких ранах перед накладанням пов'язки не слід щільно зводити краї, бо це створює можливості для розвитку анаеробних збудників. Рана краще заживає, коли її менше перебинтовують. Коли пов'язка стала брудною або розслабилась, краще накласти нову поверх старої.

*Порізи у малих дітей* в ділянці рота залишають без пов'язки чи пластира, оскільки на них буде збиратись їда й слина.

*Садна* краще заживають, коли поверхня відкрита. Рану слід промити. У дітей їх треба прикривати нетугою пов'язкою на період можливого інфікування (гра у дворі, у пісочниці і т.д.). *Подряпини* перев'язують, коли є кровотеча.

*Зупинка кровотечі* здійснюється безпосередньо притискуванням рукою пов'язки до рани, у випадках більшої кровотечі - слід тримати її протягом 15 хвилин, можна припідняти при цьому пошкоджену частину тіла.

*Порізи на голові* супроводжуються великими кровотечами, тому це потребує лікарської допомоги. Якщо кров просочилась через пов'язку,

поверх неї треба накладати стискаючу другу, третю, але знімати попередню, що пошкодить згусток крові, який почав утворюватися.

Після зупинки кровотечі рану треба зав'язати бинтом туго, але з умовою не порушити циркуляцію крові. Якщо рана знаходиться на руці чи нозі, циркуляцію крові після накладання пов'язки перевіряють, притиснувши ніготь, який побіліє при натисканні і стане знову рожевим при його відпусканні. Якщо кровотеча не зупинилась через 15 хвилин, треба звернутись до лікаря.

Джгут накладають при артеріальних кровотечах. Його накладають на 15 хвилин. Допомогу при артеріальних кровотечах надає лікар.

**Безрецептурні лікарські засоби** для лікування мікротравм діляться на ранозаживляючі препарати й антисептики. При потребі (гнійні рани) використовують антибактеріальні засоби для топічного застосування - сульфадіазин срібла, сульфатіазол, хлорамфенікол, сульфаніламід, неоміцину сульфат + бацитрацин цинку.

### **Ранозаживляючі препарати:**

1. Декспантенол (бепантен, пантенол) у мазі, кремі, лосьйоні, аерозолі. Основна складова частина – провітамін В<sub>5</sub>. Наносять на суху шкіру кілька разів. Можливі алергічні реакції.

2. Актотегін – гемодериват з телячої крові депротейнізований – у гелі 20% в тубах по 20г, кремі й мазі 5% в тубах по 20г.

3. Солкосерил - гемодериват з телячої крові депротейнізований - у гелі 20% в тубах по 5г (в очній практиці), у желе (4.15мг/г) у тубах по 20г, мазі (2,07мг/г) у тубах по 20г.

4. Метилурацил (місцевий імуностимулятор) у мазі 10% в тубах по 15 і 40г.

5. Олія обліпихова у флаконах по 30, 50 і 100 мл.

6. Обліпихова олія + хлорамфенікол + бензокаїн + кислота борна.

7. Гіалуронат цинку (куріозин) у в'язкому розчині або гелі краплинно накладають на рану (1 – 2 краплі на 1 см<sup>2</sup> рани) і прикривають пов'язкою.

8. Ромашка аптечна (камізан, каміллозан) у мазі, аерозолі або відварі; при подразненій шкірі наносять мазь чи примочки, полоскання, Можливі алергічні реакції.

9. Софора японська у вигляді настоянки використовують зрошення чи аплікації під пов'язки.

10. Окопник у мазі використовують при тривало незаживаючих ранах кілька разів на добу, можлива підвищена чутливість .

11. Календула у мазі, настоянках; використовується як окопник.

12. Олія чайного дерева у вигляді 100% олійного розчину наноситься 2 – 3 рази в день на поверхню рани.

### **Антисептики і дезинфікуючі засоби**

1. Етиловий спирт 40% у розчині для обробки шкіри, поверхневих садін. Не використовують для глибоких порізів.

2. Полівініл-піролідон-йод (бетадин, йодізол, повідон-йод, йодобак) має виражену антисептичну дію до бактерій, грибів, спорів, частково вірусів і простіших, але його не застосовують одночасно з дезинфікуючими засобами, куди входять солі тяжких металів, ферменти, окислювачі, солі лугів і кислот. При гіпертиреозі вживають під контролем лікаря.

3. Розчин йоду спиртовий 5% (йоддицерин) наносять на поверхню здорової шкіри навколо рани. Можливе місцеве подразнення, шкірні висипання.

4. Мірамістин – 0,01% розчин у флаконах по 100,200 і 500 мл для обробки поверхонь, рихлого тампонування ран. Можливе місцеве подразнення.

5. Калію перманганат у водному розчині використовують один раз для промивання ран.

6. Етоній (мазь) наносять 1 – 2 рази на добу при інфікованих ранах. Можливі шкірно-алергічні реакції.
7. Розчин Діамантового зеленого спиртовий, застосовують як йод.
8. Розчин кислоти борної спиртовий (фукорцин – мазь) має антисептичну й антифунгіцидну дію. Можлива гостра чи хронічна інтоксикація (нудота, діарея, головний біль тощо).
9. Метилтіоній хлорид (розчин метиленового синього спиртовий і водний) наносять на поверхню шкіри; захоплюючи і здорову ділянку.
10. Розчин перекису водню використовують для промивання ран, особливо забруднених. Не використовуючи концентровані розчини – можливі опіки.
11. Гіпохлорит натрію (унісепт 3) у розчині. Замочені розчином серветки накладають на рану з метою дезинфекції. На місці аплікації викликає печіння і алергічні реакції.
12. Ектерицид (в олійному розчині) використовують для промивання 1 - 2 рази на добу гнійних ран.
13. Нітрофурал (фурацилін, ліфузол - аерозоль) – у водному, спиртовому розчинах, мазі. Для промивання, примочок, розпилення при гнійних ранах.
14. Хлогексидину біглюконат у 20% розчині (флакони по 500 мл), у 0,05% розчині у флаконах по 100мл.
15. Хлорофіліпт 1% спиртовий розчин у банках і флаконах по 100 мл, 2% олійний розчин у флаконах по 20 мл, у спреї 0,002 г/мл у флаконах по 15 і 30 мл як антисептичний і протизапальний засіб.

### **Використання антисептиків**

Більшість з цих вище перелічених препаратів володіють протизапальним ефектом, сприяють регенерації ран. Вони використовуються у водних чи спиртових, або олійних розчинах, чи мазях. Ними промивають рани, накладають з ними примочки. В основному вони добре переносяться дітьми.

Розчини спиртові не повинні попадати в рани (викликають некроз). Спиртовими розчинами обробляють краї рани. Мазі наносять на поверхню рани, ними просочують пов'язки. Але при мокнучих мікротравмах мазі можуть перешкоджати заживленню.

## Фармацевтична опіка при мікротравмах

При мікротравмах обов'язковим є промивання рани, використання антисептика і накладання стерильної пов'язки.

При забрудненні травмах людям, привитим проти правця більше 5 років тому, слід звернутися в травмпункт. До лікаря слід звернутися при глибоких порізах у дітей при порізах на лиці, голові, руках, і коли кровотеча не зупиняється протягом 15 хвилин, краї рани рвані, при глибоких ранах для накладання швів.

При тривало незаживаючих ранах необхідне харчування з вітамінами С, А, Е і групи В.

Пацієнтів слід попереджати про можливі алергічні реакції при застосуванні препаратів йоду і контроль за станом щитовидної залози. Розчини йоду і борної кислоти можуть всмоктуватись і давати загальні (системні) токсичні реакції.

Дітям краще використовувати водні розчини.

Ліфузоль утворює плівку яка захищає рану 6 – 8 днів. Зняти її можна спиртом або пінцетом.

ТАБЛИЦЯ 77

### Алгоритм фармацевтичної допомоги (фармацевтичної опіки) при опіках

№ з/п	Питання провізора до пацієнта	Відповіді пацієнта	Рекомендації провізора
1.	Чи проводились	Ні	При термічних опіках необхідно після припинення дії термічного



	заходи самодопомоги?		<p>агента охолодити уражену ділянку (холодною водою, снігом тощо), вжити заходів для запобігання забрудненню опікової поверхні та захистити її від інфікування.</p> <p>При хімічних опіках уражену шкіру і слизові оболонки необхідно промити великою кількістю холодної води, а потім провести хімічну нейтралізацію відповідно до хімічних властивостей агента.</p>
		Так	<p>Якщо опіки поверхневі і займають невеликі ділянки тіла, рекомендувати провести первинну обробку місця ураження й призначити лікарські засоби для симптоматичного лікування опіків.</p> <p>Необхідно звернутись до лікаря, якщо опіки глибокі і займають значні ділянки тіла.</p>
2.	Чи нещодавно отриманий термічний або сонячний опік?	Так	<p>При легкому ступені опіку після проведення первинних запобіжних заходів необхідно обробити уражену ділянку антисептичними засобами і нанести лікарський засіб ранозагоювальної й антибактеріальної дії для топічного застосування.</p>
		Ні	<p>При легкому ступені опіку призначити препарати ранозагоювальної дії для топічного</p>

			застосування; при ознаках погіршення стану (наявності гною, почервоніння і набряку прилеглих ділянок шкіри, підвищення температури тіла тощо) терміново звернутися до лікаря.
3.	Чи опік викликаний хімічним агентом?	Так	Необхідно звернутися до лікаря для надання допомоги і призначення лікування; якщо неможливо звернутися до лікаря негайно, вжити заходів щодо усунення й нейтралізації хімічного агента, що викликав опік

### **Загальні рекомендації для пацієнтів, які отримали опіки:**

– неприпустимо самостійно розрізати пухирі, які виникають в результаті опіку, оскільки підвищується ризик розвитку інфекції та гальмується процес регенерації тканин; при хімічних опіках категорично протипоказане накладення жирових пов'язок або мазей на жировій основі;

– при сонячних опіках рекомендовано вживати велику кількість рідини; обпечену ділянку тіла необхідно захищати від дії високих температур і сонця.

*Перша допомога при опіках* - припинити дію термічного фактора і охолодити рану холодною водою, льодом - опечену ділянку, захистивши її від інфікування, зменшити больові відчуття.

При хімічних опіках невідкладна допомога полягає у швидкому видаленні й хімічній нейтралізації реагенту. Слід промити уражене місце великою кількістю холодної проточної води (10 – 15 хвилин), а якщо початок надання допомоги відтермінований то одну годину, і почати нейтралізацію.

*ТАБЛИЦЯ 78*

## Засоби для нейтралізації

Хімічний агент	Нейтралізуючий засіб і спосіб його застосування
Кислота азотна, хлористоводнева, фтористоводнева	Примочки з 3% розчином натрію гідрокарбонату
Кислота карболова (фенол)	Пов'язки з вапняним молоком або гліцерином
Кислота сірчана	Ні в якому разі не промивати опік водою, оскільки при змішуванні з водою виділяється тепло й опік посилюється, пошкоджену ділянку необхідно обробити олією
Луги	Примочки з 1–3% розчинами слабких кислот (оцтової, лимонної)
Вапно	Примочки з 20% розчином глюкози (цукру)
Алюмінійорганічні сполуки	Видаляти тампоном, змоченим в бензині або спирті, оскільки при промиванні водою можливе займання
Солі важких металів	Пов'язки з 3–5% розчином натрію гідрокарбонату

Для симптоматичного лікування опіків використовують безрецептурні препарати, що сприяють регенерації шкіри і слизових, анальгетики і антипіретики (при сильному болю), антибактеріальні засоби для топічного застосування й антисептичні та дезинфікуючі засоби. Переважна більшість з них описана вище.

Для зняття больового й антипіретичного синдрому використовують парацетамол, ібупрофен, парацетамол + диклофенак + серратіопептидаза, парацетамол + ібупрофен, парацетамол + кофеїн, парацетамол + кофеїн + кодеїн, парацетамол + дицикломін гідро хлорид, метамізол натрію, кислоту ацетилсаліцилову, кислота ацетилсаліцилову + парацетамол + кофеїн, метамізол натрію + кофеїн-бензоат натрію + фенобарбітал + кодеїн, метамізол натрію + парацетамол + кофеїн-бензоат натрію + фенобарбітал + кодеїн, метамізол натрію + кофеїн + тіамін, метамізол натрію + темпідон.

Антибактеріальні засоби для топічного застосування використовують при інфікуванні опіків - сульфадіазин срібла, сульфатіазол, сульфаніламід, неоміцину сульфат + бацитрацин цинку.

Для профілактики інфікування, промивання і очищення раневих опеченої поверхні вживають вже вище описані антисептичні і дезинфікуючі засоби – етоній, хлоргексидин, мірамістин, диоксидин + лідокаїн, нітрофурал, перманганат калію, повідон-йод, перекис водню.

Ранозагоювальні засоби для топічного застосування: актовегін – похідне телячої шкіри; аерозоль лівіан з лінетолом, риб'ячим жиром, олією; бепантен, бепантен плюс (з хлоргексидином); вінілін (бальзам Шостаковського); каротолін (олійний екстракт м'якоті плодів шипшини); левомеколь (левоміцетин і метилурацил); мазь альтанову, іхтіолову, метилурацилову; мазь “Календула”, каланхое, окопника, етонію; олію обліпихову, шипшини; обліпихова олія + хлорамфенікол + бензокаїн + кислота борна; декспантенол; солкосерил желе (з крові молодих телят).

### **Фармацевтична опіка при лікуванні термічних опіків**

1. Опіки дітей до одного року потребують консультації лікаря;
2. Не допустиме самостійне розкривання міхурів (інфікування!);
3. Після сонячних опіків людина потребує пиття рідини у великій кількості.
4. Попечену поверхню берегти від сонця, високої температури.

5. При лікуванні опіків перевагу надавати декспантенолу.

6. Пам'ятати про можливі алергічні реакції від препаратів (метилурацил, етоній, декспантенол тощо).

При *хімічних опіках* слід довго промивати уражену поверхню (див вище.), не накладати жирові пов'язки чи мазі, оскільки хімічна речовина може продовжувати всмоктуватися. Коли опік був викликаний органічними сполуками алюмінію, слід промивати не водою, а спиртом чи бензином, бо можливе само загорання. При опіках, викликаних сірчаною кислотою, теж не слід промивати шкіру водою, бо виділяється тепло і посилюється опік. Опіки фосфору обробляють у темному приміщенні, бо при денному світлі фосфору не видно.

Заходи першої допомоги при *обмороженнях*. У першу чергу слід максимально швидко відігріти обморожені ділянки, щоб покращити циркуляцію крові в них (погрузити обморожені ділянки тіла в слабкий розчин калію перманганату з температурою 42-44°C на 20 хвилин, висушити, накласти асептичну пов'язку і тепло накрити). Коли неможливо зігріти теплою водою, слід розтирати уражені місця спиртом, горілкою, уникнувши механічних пошкоджень й інфікування. За час зігрівання шкіри може з'явитися біль, який треба зняти анальгетиками (парцетамолом, кислотою ацетилсаліциловою).

**Замерзання** – це стан людини при тривалому перебуванні в середовищі з температурою менше 14°C в стані порушеної терморегуляції (алкогольне сп'яніння, отруєння). Воно має 4 ступені – від стану зі спутаною свідомістю і температурою в прямій кишці 34°C до відсутньої свідомості з широкими зіницями, пульсом лише над великими артеріями і температурою в прямій кишці нижче 27°C.

**Перша допомога при замерзанні.** При переохолодженні треба швидко зігріти хворого – перенести у тепле приміщення, обложити теплими грілками, напоїти гарячим чаєм, помістити в теплу ванну з температурою води 40° С на 30–40 хвилин. Коли пацієнт буде у свідомості, він підлягає госпіталізації.

**Фармацевтична опіка лікуванні обморожень.** Не розтирати уражену ділянку тіла снігом (можливість травмувати й інфікувати шкіру). Не поміщати уражені ділянки у холодну воду.

Обморожену ділянку тіла у дитини слід показати лікарю.

**Загальними рекомендаціями для пацієнтів з вузровою висипкою** є дотримання гігієни шкіри, але не зловживати частим миттям з милом (не більше 2 разів на день), не зловживати сонячним опроміненням, повноцінне багате на вітаміни А і групи В харчування, зменшити кількість йодвмісних продуктів, не користуватися жирними кремами, не видавлювати прищі й “чорні точки”.

**Лікування вугрів** може бути місцевим і загальним у залежності від важкості стану. При легких формах хвороби використовують лише місцеву терапію (кератолітичні, антимікробні і стимулюючі мітози епітелію препарати). У тяжких випадках (запалення і кисти) приєднують системне лікування – пероральні рецептурні засоби – антибіотики, гормональні препарати і сорбційно-детоксикаційну терапію.

Кератолітичні засоби зм'ягшують роговий шар шкіри, сприяють відлуценню його разом з закупореним вустям залоз, здійснюють антибактеріальну активність. Це бензоїлу пероксид, кислота саліцилова 1% розчин, мазь сірчана проста 33%, резорциному спиртовий розчин 1%, третиноїн (кислота ретинолова) – у розчині 0,05% і 0,1% і кремні 0,05%, калію гідроксіолін.

**Антибактеріальні засоби** видозмінюють мікрофлору шкіри, впливаючи особливо на пропіонобактерії. Використовують триклозан (оксигель для умивання 3% розчин), кислоту азелаїнову (крем 20% скінорен), етил лактат (етанол здійснює антимікробну дію, молочна кислота змінює рН шкіри і унеможливорює розвиток пропіонобактерій).

Сорбційно-детоксичні препарати виводять токсичні продукти обміну речовин і токсини бактерій, нормалізують роботу сальних і потових залоз шкіри. Це гідрогель метилкремнієвої кислоти (ентеросгель).

**Фармацевтична опіка при лікуванні вугрів** полягає в лікуванні на самому початку захворювання (комедони) і триває кілька місяців. Не рекомендується УФО шкіри. Косметика не повинна бути жирною. Не можна видавлювати елементи вугревої висипки, але двічі на день використовувати антибактеріальний гель для умивання.

Провізор повинен попередити пацієнта, що кератолітики на перших порах терапії (2 тижні) дають погіршення стану – посилення висипки, тому не слід відмінити лікування. Їх не слід наносити на вологу шкіру, бо вони посилюють печіння.

При тривалому лікуванні саліциловою кислотою можливе виникнення системних побічних ефектів – шум у вухах, болі в епігастрії тощо. Застосовують 1 раз на добу протягом 8 – 10 тижнів, але не більше 12 тижнів. Перед початком слід провести пробу – нанести на шкіру в ділянці зап'ястя і провести через 48 год. контроль. Можливе псевдо-погіршення на початку лікування, яке пов'язане із посилення лущення шкіри на уражених ділянках.

### **Загальні рекомендації для пацієнтів з герпесом:**

- зменшити кількість контактів з іншими людьми, особливо дітьми (інфекція передається повітряно-крапельним шляхом, контактно через предмети);
- зменшити УФО;
- захищати губи гігієнічною помадою, кремом;
- у першій продромальній фазі використовувати місцеві форми противірусних засобів.

**Лікування герпесу:** при невеликій кількості висипань використовують антисептичні (полівідон-йод) і підсушуючі засоби (оксид цинку). Етіотропним засобом є противірусні засоби, які пригнічують розмноження вірусу простого герпесу. Місцеве застосування їх вкорочує перебіг хвороби. Місцеві противірусні засоби є безрецептурними препаратами. Це ацикловір (зовіракс – 5% крем, віролекс – крем 5%, герпевір–КМП - мазь) чи пенцикловір (вектавір – крем 1%) у мазі чи кремі.

Процес лікування триває 5-10 днів, коли на ділянки ураження 5 разів на день наносять ацикловір з переривом в 4 год і пенцикловір через 2 год.

Всередину противірусні засоби призначає тільки лікар – таблетки чи ін'єкції препарата зовіракс, таблетки фамвір (фамцикловір).

**Фармацевтична опіка при герпесі.** Провізор при видачі препаратів для лікування герпесу повинен проінформувати пацієнта, що він може інфікувати інших людей і можливе інфікування вірусом інших власних ділянок шкіри і слизових. З цією метою хворий не повинен доторкуватись до висипки, ні в якому разі не занести інфекцію в очі, оскільки герпетичні ураження рогівки можуть викликати сліпоту; часто мити руки з милом; мати індивідуальні засоби гігієни, посуд; утримуватись від поцілунків; не видавлювати міхурці і не зривати кірочки. До і після нанесення кремів з противірусним засобом слід вимити руки.

*Дерматомікози.* Лікування мікозів повинно включати призначення протигрибкових препаратів (дія на етіологічний фактор) з урахуванням клінічної форми, локалізації та розповсюдження ураження. Досить складним є вибір терапії, що давала б виліковування на тривалий термін, була зручною для пацієнта з точки зору дотримання й мала мінімальні побічні дії.

Існує два основних напрямки лікування мікозів: місцева та системна терапія. При грибковому захворюванні шкіри, що обмежується міжпальцевими проміжками, може вистачити локальної терапії. В гострому періоді, за наявності набряку шкіри, ерозій призначають водні розчини протизапальних та дезінфікуючих засобів (резорцин 2% водний розчин, нітрат срібла 0,25% розчин, риванол 0,1% водний розчин) у вигляді примочок і волого-висихаючих пов'язок. Після зняття гострих запальних явищ призначають спочатку водні, а потім спиртові розчини анілінових барвників (метиленовий синій 2% спиртовий розчин, генціановий фіолетовий, фукорцин). Закінчувати лікування необхідно призначенням протикандидозних засобів. Спочатку краще



застосовувати комбіновані препарати, легко втираючи незначну кількість двічі на добу протягом тижня. Можливе застосування азолових похідних.

*Клотримазол* є препаратом широкого спектру дії. Його призначають при мікозах стоп, що викликані дерматоміцетами, бластоміцетами, пліснявими грибами, а також при мікозах стоп з вторинною інфекцією. У невеликих концентраціях клотримазол має фунгістатичну дію, у великих — фунгіцидну, при чому не тільки на проліферуючі клітини. Крем, мазь або розчин Клотримазолу наносять тонким шаром на вражені ділянки шкіри 2-3 рази на день і обережно втирають. Разова доза з розрахунку на площу стопи складає: для мазі та крему стовпчик довжиною 5мм, для розчину — приблизно три краплі. Перед нанесенням препарату стопи миють теплою водою з милом та ретельно висушують, особливо міжпальцеві проміжки. Курс лікування близько 2 тижнів.

*Міконазол* при мікозах стоп також використовують у вигляді 1-2% крему. Він проявляє виражену активність щодо дерматофітів, грибів роду *Candida*, а також інших патогенних грибів. Міконазол наносять тонким шаром на уражені ділянки стопи м'якими втираючими рухами 2 рази на день. Лікування продовжують до повного зникнення симптомів мікозу та протягом декількох наступних днів для профілактики рецидивів.

*Еконазол* та інші препарати другої генерації. Наносять двічі на добу на уражену поверхню. Курс лікування 2 тижні.

*Кетоконазол* — препарат третьої генерації. Крем наносять 1 раз на добу на уражену поверхню, захоплюючи також на 2см здорові ділянки. Курс лікування 2-3 тижні.

Застосовують також препарати інших груп: полієнові антибіотики в формі мазей: *амфотерицин В*, *ністатин*, *леворин*; *нетаміцин* 2% крем та розчин. Наносять один або декілька разів на добу; *нітрофенол* — розчин. Уражені ділянки обробляють 2-3 рази на добу до зникнення клінічних проявів; *нафтифін* — 1% крем та гель; 10% розчин. Наносять

на попередньо очищені та ретельно висушені уражені ділянки шкіри 1 раз на добу; *тербінафін* — 1% крем в тубах. Наносять на попередньо очищені та висушені уражені ділянки шкіри 1 раз на добу; *циклопірокс оламін* — 1% крем, 1% розчин. Наносять на попередньо очищені та ретельно висушені уражені ділянки шкіри 2 рази на добу.

Дуже важливим заходом є постійне висушування складок, для чого використовують марлеві прокладки. Після виліковування для профілактики рецидивів рекомендують тривале обтирання складок шкіри 2-4 рази на добу дезинфікуючими розчинами (саліциловий спирт 1-2% розчин, резорциновий спирт 2-5% розчин). Доцільно також використовувати фунгіцидні та підкислюючі шкіру присипки протягом 2-3 тижнів.

У стійких випадках рекомендується застосовувати фонофорез ністатинової чи леворинової мазі, а також системну пероральну терапію. Найчастіше застосовуються триазолове похідне — *флуконазол* та імідазол третьої генерації — *кетоконазол*. *Флуконазол* при поверхневих мікозах (кандидозах) приймають по 50 мг 1 раз на добу або 150-200 мг 1 раз на тиждень. Тривалість лікування 2-4 тижні. *Кетоконазол* приймають по 1 таблетці (капсулі) 1 раз на добу. Курс лікування 2-3 тижні. При лікуванні кетоконазолом можливі нудота, блювання, головний біль, гінекомастія, біль у суглобах. Протипоказаний при захворюваннях печінки (діабетичному гепатозі).

**Лікування корости.** Хворого з діагнозом короста реєструють у санітарно-епідеміологічній станції і проводять усі протиепідемічні заходи. Неодмінною умовою успіху є одночасне лікування всіх осіб, які перебувають у тісному побутовому чи виробничому контакті з хворим, інакше неминуча реінфекція.

Найефективнішими, зручними і поширеними методами лікування корости в Україні є застосування суспензії бензилбензоату, простої сірчаної мазі, французького аерозолу "Спрегаль", який виліковує за 24 години.

Лікування доцільно проводити у вечірній час, між 18 і 24-ю годинами, враховуючи біоритм життєдіяльності коростяного кліща. При цьому протикоростяні препарати діють безпосередньо на кліщів і личинок, а також потрапляють в організм кліща у разі прогризання ним ходів, що трапляється переважно увечері. Перед кожним втиранням препаратів рекомендується прийняти ванну чи душ. Цим досягається змивання личинок з поверхні шкіри, а також розм'якшення епідермісу, що сприяє проникненню препаратів у коростяні ходи чи елементи висипання.

Одним із найефективніших та зручних є лікування корости за допомогою 20% суспензії бензилбензоату (офіційний препарат педицид зі строком придатності 1 рік). Кліщі, німфи, личинки і яйця з ембріонами гинуть вже після одноразового втирання препарату. У разі лікування суспензією бензилбензоату потрібно часто змінювати натільну і постільну білизну. Суспензію збовтують і втирають по всій поверхні шкіри за такою методикою: 1-й день - 2 хвилини в шкіру лівої руки, 2 хвилини - правої, 2 хвилини в шкіру грудей та живота, 2 хвилини - спини та сідниць, 2 хвилини - лівої ноги, 2 хвилини - правої ноги і 2 хвилини - кистей. У шкіру кистей треба втерати 20% суспензію бензилбензоату після кожного їх миття. Доцільно такі процедури виконувати зранку і о 19-й годині вечора. На 2-й і 3-й день процедуру втирання не роблять, білизну не змінюють і не миються. На 4-й день знову приймають ванну, змінюють білизну, роблять повторне втирання, а в наступні 2 дні не змінюють білизну і не миються. На 7-й день приймають ванну, змінюють білизну, настає одужання. Аналогічним є й спосіб застосування 20% емульсії бензилбензоату. Для дорослих на одне втирання необхідно в середньому 100г суспензії чи емульсії. У дітей до 4 років застосовують 10% суспензію бензилбензоату.

Лікування простою сірчаною маззю (33%) проводять за такою схемою. Спочатку приймають ванну, змінюють натільну і постільну білизну, далі на всій поверхні шкіри втирають мазь, особливо ретельно в ділянках висипань. Це роблять щодня впродовж 6 днів, не змінюючи при цьому білизни. На 7-й день приймають ванну, змінюють білизну,

настає одужання. Після миття рук втирання мазі повторюють у шкіру кистей. У дітей до 3 років застосовують 10-15% сірчану мазь.

Лікування аерозолем "Спрегаль" проводять увечері (18-та-21-ша години), щоб препарат діяв уночі. Потрібно стати на рушник і розбризкати препарат на всі ділянки тіла, крім обличчя та голови, а найбільше на ділянки висипань. Після цього слід надягнути чисту білизну і не митися протягом 12 годин. Не раніше, ніж через 12 годин після розбризкування препарату, хворий має помитися з милом і добре змити препарат водою. Лікуючись за допомогою аерозолю, його потрібно розбризкувати на відстані від вогню і з відчиненими вікнами.

### **Протиепідемічні заходи**

1. З метою організації дезинфекції та обліку хворого на коросту до санепідемстанції надсилають про хворого повідомлення встановленої форми.

2. Заповнюється карта епідемічного обстеження вогнищ корости.

3. Огляд контактних осіб. Хворих на коросту лікують одним із зазначених методів, а контактним особам, не уражених коростою, проводять одноразове лікування. У разі виявлення корости у дітей, які відвідують дитячі заклади, проводять огляд персоналу.

4. Диспансерне спостереження за особами, що перехворіли на коросту, з повторним оглядом через 3-4 тижні.

5. Білизну кип'ятять, прасують гарячою праскою, матраци виставляють на мороз.

6. Необхідно посилити роботу щодо активного виявлення корости серед населення.

7. Активно виявляти джерело інфікування коростою.

8. Забезпечити 100% профілактичне лікування осіб, які контактували з хворими на коросту.

9. Проводити повну дезобробку і дезинфекцію протягом першої доби.

Проводити просвітницьку роботу серед населення.

*Педикульоз (вошивість)* При виявленні *головних вош* їх вичісують густим гребенем, дотримуючись обережності, щоб не розсіяти паразитів.

Чоловіків і дітей слід обстригти (волосся спалити). Якщо волосся не остригають, на них наносять один з наступних інсектицидів: 10% водну мильно-нафтову емульсію, яку готують з концентрату мильно-нафтової емульсії (складається з 50% господарського мила і 50% нафти), додаючи до 100 мл концентрату 1 л теплої води; 5% борну мазь (використовується тільки для дорослих); 20% водно-мильну суспензію бензил-бензоату. Сучасні протипедикульозні засоби - *педикулін, педицид, ніттифор, нітилон, локодин, лонцид*. Норма витрати препаратів залежить від густини і довжини волосся, ступеня зараженості вошами. Для обробки волосся звичайно потрібно 5-10 мл мильно-нафтової емульсії або 10-30 мл водно-мильної суспензії бензил-бензоату; 5-25г борної мазі. Препарати наносять на волосся, пов'язують щільною хусткою на 20-30 хв, а потім миють теплою водою з милом (шампунем), прополіскують 5-10% розчином оцтової кислоти або розведеним пополам з водою столовим оцтом і розчісують волосся густим гребенем. При педикульозі можна використовувати опофос (1 таблетку розчиняють в 50 мл води; одержаним розчином змочують волосся за допомогою губки, витримують протягом 10 хв, потім миють волосся звичайним способом).

При проводять санітарну обробку (миють тіло гарячою водою з милом) і одночасно дезинсекцію білизни, верхнього одягу, постільних обладнань і житлових приміщень. Дезинсекцію білизни, верхнього одягу і постільних обладнань здійснюють в камерах дезинсекцій, а за відсутності їх - інсектицидами. Останні наносять на поверхню речей (постільні обладнання, верхній одяг) з ручних обприскувачів або розпилювачів або замочують в емульсії (натільна і постільна білизна). Використовують 0,15% водну емульсію карбофосу, для приготування якої до 3г 50% або 5г 30% концентрату карбофосу додають 1л теплої води; 0,06% водну емульсію сульфідифосу, для приготування якої до 1,2г 50% концентрату сульфідифосу додають 1л теплої води; 20% водну мильно-нафтову емульсію; 5% дуст метилацетофос або порошок піретруму.

Для замочування одного комплекту натільної білизни витрачається 2,5л емульсії, одного комплекту постільної білизни - 4-4,5л (експозиція при використуванні водної емульсії 20-30 хв, сульфідифосу - 5-10 хв), для зрошування одного комплекту верхнього одягу - 350 мл, постільних обладнань - 400 мл. Обробленими речами можна користуватися після їх просушування і провітрювання. При обробці порошками на один комплект натільної білизни витрачається 25г дусту метилацетофосу, 30-55г піретруму; на один комплект постільних обладнань - 40г дусту метилацетофосу, 60г піретруму; на один комплект верхнього одягу - 40 г дусту метилацетофосу, 105г піретруму. Після цього речі складають в мішок; через 2-3 год дуст з речей струшують або видаляють пирососом, і речі провітрюють до зникнення запаху препарату.

Для знищення вош в приміщеннях (на підлозі) і на предметах обстановки застосовують рідкі або порошкоподібні інсектициди. З розрахунку на 1м<sup>2</sup> площі використовують 50-100 мл 0,5% водного розчину хлорофосу (6г 80% технічного хлорофосу розводять теплою водою до 1л) або 15г 5% дусту метилацетофосу або порошку піретруму. Для обробки приміщень користуються також аерозольними балонами "Неофос-2" і "Карбозоль". Залежно від місткості балонів (120 або 180г) обробляють 15-20м<sup>2</sup> площі. Через 2 год після обробки приміщення провітрюють протягом 3 год, потім проводять вологе прибирання.

При *фтириозі* вають волосся на лобку і в пахвових западинах, втирають в уражені ділянки шкіри 10% білу ртутну мазь, 5% борну мазь, лосьйон Нітгіфор (Угорщина) або лонцид. Хворих з різними ураженнями шкіри (дерматити і ін.), дітей до 5 років, вагітних і годуючих жінок обробляти вказаними вище засобами забороняється, звільнення від вош проводять за допомогою санітарної обробки, стрижки, вичісування.

**Профілактика** включає виховання у населення гігієнічних навиків, поліпшення банно-прального обслуговування населення. Індивідуальна профілактика зводиться до регулярного миття тіла із зміною натільної і постільної білизни, періодичному огляду дітей удома, а також в дитячих колективах ; контрольному огляду білизни на педикульоз в колективах за незадовільних санітарно-побутових умов (тривале перебування в дорозі, скупченість при розміщенні людей); попередження тісного контакту із завошивленими людьми.

*Себорея (себорейний дерматит)*. При всіх формах себореї показана вітамінотерапія. Призначають вітаміни групи А і Е - ретинол (аевіт, ретинолу пальмітат), які нормалізують процеси ороговіння і

відлущування., а також полівітамінні комплекси (оліговіт, супрадин) курсом 1-1,5 місяці. Показані також левокарнитин, рибофлавін.

Зовнішньо застосовують кортикостероїди: флуцинар, флуметазон (лоринден); бетаметзон (белодерм, акридерм, кутерид), гідрокортизон (кортейд), триамцинолон (полькортолон).

При приєднанні бактерійної інфекції показана антибіотикотерапія. Призначають антибіотики широкого спектру дії (у тому числі і протигрибкові) або за результатами мікроскопії і бактерійного посіву - залежно від вигляду і чутливості збудника.

Інколи призначають препарати цинку, які застосовують зовнішньо у формі аерозолів, шампунів, кремів: пиритіон цинк (фридерм цинк, скин-кап).

При легких формах себореї волосистої частини інколи буває досить зовнішньої терапії: регулярного миття голови правильно підібраним шампунем, вживання лікувальних лосьйонів.

При лікуванні себореї шкіри застосовують креми з антибіотиками і кортикостероїдами, препарати, що містять саліцилову кислоту, резорцинол. За відсутності запальних елементів на шкірі показані косметичні процедури: чищення лица, протизапальні і розсмоктуючі маски, лікувальний масаж з тальком.

При пігментаціях або рубцевих змінах, що утворилися внаслідок запалення, показані кислотні пilingи, дермабразія.

При себореї величезне значення має правильний режим дня і відпочинку, своєчасна санація осередків хронічної інфекції в організмі (карієс, тонзиліт і так далі), лікування захворювань травного тракту.

З харчування бажано виключити гострі, жирні, смажені страви, солодощі і білий хліб. Всі ці продукти можуть підсилювати прояви себореї.

### **4.3. Алгоритм надання провізором належної інформації про безрецептурний ЛП під час здійснення фармацевтичної опіки при симптоматичному лікуванні уражень шкіри**

При відпуску препаратів провізор надає рекомендації щодо режиму дозування лікарського засобу, умов прийому препарату, терміну лікування, правил зберігання лікарських засобів, здійснює застереження при застосуванні (особливості прийому, побічні ефекти).

№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
1.	Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби (Державний формуляр, п. 8.7.1 розділу «Ревматологія. Лікарські засоби»)	<p>Всі нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби з обережністю призначають пацієнтам з бронхіальною астмою, ерозивно-виразковими захворюваннями шлунково-кишкового тракту, схильністю до кровотеч, із захворюваннями печінки, порушенням функції нирок.</p> <p>Всі препарати цієї групи необхідно приймати після їди.</p> <p>Для зняття болю тривалість прийому нестероїдних протизапальних препаратів без консультації лікаря не повинна перевищувати 3 дні.</p> <p>Препарати, що містять напроксен, диклофенак, німесулід, не призначають дітям до 12 років.</p> <p>Мазі та гелі, що містять нестероїдні протизапальні засоби, необхідно наносити тільки на інтактні ділянки тіла, ретельно уникаючи</p>



№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
		<p>потрапляння на ушкоджені ділянки або ранові поверхні.</p> <p>При нанесенні мазей і гелів, що містять нестероїдні протизапальні засоби, необхідно ретельно уникати їх потрапляння на слизові оболонки.</p> <p>При застосуванні мазей і гелів, що містять нестероїдні протизапальні засоби, можлива поява контактного дерматиту – свербіж, гіперемія, набряк, висипи. У таких випадках застосування препарату слід негайно припинити.</p> <p>При тривалому застосуванні або при застосуванні на великих ділянках тіла мазей і гелів цієї групи можуть виникати побічні ефекти, характерні для перорального прийому відповідних препаратів.</p>
2.	Антитромботичні засоби (для топічного застосування), (Державний формуляр, п. 13.8	NB! Гепаринвмісні препарати для місцевого застосування не можна наносити при наявності

№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
	розділу «Гематологія. Лікарські засоби»)	<p>кровотечі, на відкриті рани, інфіковані ділянки, за наявності геморагій і схильності до кровотеч.</p> <p>При виборі м'якої лікарської форми лікарського засобу необхідно враховувати особливості мажевої основи: препарати на жировій основі можуть залишати сліди на білизні, одязі, але мають тривалішу дію і підходять для сухої шкіри; гелі швидко проникають в шкіру, за рахунок вмісту спирту та інших речовин, що швидко випаровуються, виявляють охолоджуючу дію, тому їх доцільно застосовувати відразу після травмування.</p>
3.	Ангіопротектори (для топічного застосування), (Державний формуляр, п. 6.1.12 розділу «Неврологія. Лікарські засоби»)	Мазі та гелі, що містять венотонізуючі препарати, необхідно наносити тільки на інтактні ділянки тіла, ретельно уникаючи потрапляння на ушкоджені ділянки або ранові поверхні, а також в очі та на інші слизові оболонки.

№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
		<p>При застосуванні мазей і гелів можливі шкірно-алергічні реакції у вигляді свербіжу, почервоніння, кропив'янки, які минають самостійно після відміни лікарського засобу.</p> <p>Мазі та гелі наносять на ушкоджені ділянки шкіри тонким шаром, обережно, легкими рухами, не масажуючи.</p>
4.	<p>Анальгетики і антипіретики, (Державний формуляр, п. 2.14.3.1. розділу «Кардіологія. Лікарські засоби», п. 8.7.1.2., 8.8.2. розділу «Ревматологія. Лікарські засоби», п. 10.3.5. розділу «Анестезіологія і реаніматологія. Лікарські засоби»)</p>	<p>Всі анальгетики й антипіретики, особливо препарати ацетилсаліцилової кислоти, з обережністю призначають пацієнтам з бронхіальною астмою, ерозивно-виразковими захворюваннями шлунково-кишкового тракту, схильністю до кровотеч, із захворюваннями печінки, порушенням функції нирок.</p> <p>Всі анальгетики й антипіретики необхідно приймати після їди.</p> <p>Для всіх анальгетиків й антипіретиків, особливо для препаратів ацетилсаліцилової кислоти, характерна</p>

№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
		<p>ульцерогенна дія, вони можуть знижувати діуретичний ефект петльових діуретиків, сприяти кумуляції дигоксину, аміноглікозидів і розвитку інтоксикації цими препаратами.</p> <p>У дітей застосування ацетилсаліцилової кислоти і метамізолу натрію можливо тільки за наявності чітких показань і тільки у тих випадках, коли інші препарати неефективні.</p> <p>Препарати, що містять ацетилсаліцилову кислоту, не можна приймати разом з антикоагулянтами, антиагрегантами, у період вагітності та годування грудьми.</p> <p>Основний недолік препаратів, що містять парацетамол, – невеликий спектр терапевтичної дії (токсична доза перевищує максимальну терапевтичну всього в 2–3 рази), тому необхідно дотримуватися призначеного</p>

№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
		<p>дозування.</p> <p>Препарати, що містять парацетамол, з обережністю призначають при порушенні функції печінки.</p> <p>Не можна поєднувати прийом анальгетиків й антипіретиків з алкоголем (різко підвищується ульцерогенна – особливо у ацетилсаліцилової кислоти і гепатотоксична дія – особливо у парацетамолу).</p> <p>Для купірування болю тривалість прийому анальгетиків без консультації лікаря не повинна перевищувати 3 дні.</p>
5.	<p>Антисептичні й дезинфікуючі засоби (Державний формуляр, п. 9.1.2 розділу «Дерматовенеологія. Лікарські засоби»)</p>	<p>Не можна обробляти опіки концентрованими розчинами етанолу.</p> <p>Лікарські засоби, що містять повідон-йод, не застосовують у дітей віком до 1 року і в осіб із захворюваннями щитоподібної залози.</p> <p>В окремих випадках при застосуванні препаратів, що</p>

№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
		<p>містять мірамістин, диоксидин, можливе короткочасне відчуття печіння, яке зникає самостійно через 15–20 хв і не потребує відміни лікарського засобу.</p> <p>Розчини перекису водню не застосовують для промивання і введення в глибокі рани – можлива емболія пухирцями повітря.</p> <p>При застосуванні мазі етонію можуть відмічати шкірно-алергічні реакції у вигляді почервоніння і свербезу.</p>
6.	<p>Антибактеріальні засоби для топічного застосування (Державний формуляр, п.9.1.2 розділу «Дерматовенеологія. Лікарські засоби»)</p>	<p>Лікарські засоби у вигляді мазей не можна наносити на мокнучі рани.</p> <p>Унаслідок тривалого лікування або лікування великих ділянок шкіри препаратами, що містять сульфадіазин, може виникнути аргірія — накопичення срібла в тканинах. Шкіра може набувати злегка сіруватого забарвлення.</p>
7.	<p>Ранозагоювальні засоби для топічного застосування</p>	<p>Для лікування опіків переважно застосовують препарати, що містять декспантенол.</p>

№ з/п	Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування препаратів групи
		<p>Лікарські засоби у вигляді мазей не можна наносити на мокнучі рани.</p> <p>Лікарські засоби у вигляді гелю можна застосовувати в першу фазу раневого процесу, крем – в другу фазу, а мазь – в третю фазу.</p> <p>При застосуванні препаратів актовегін і солкосерил можливі явища локальних больових відчуттів, які не потребують відміни лікарського засобу.</p> <p>При застосуванні метилурацилової мазі можливі шкірно-алергічні реакції у вигляді висипів і свербіжу.</p>

Після проведення роз'яснювальної фармацевтичної опіки здійснити контроль доступності наданої інформації про лікарський засіб: з'ясувати, наскільки пацієнт засвоїв інформацію; попросити пацієнта повторити найбільш важливу інформацію; з'ясувати, чи залишились у пацієнта запитання.

### Тести для самоконтролю

1. Дайте визначення поняттю «садно»:

A. Це поширене пошкодження всіх шарів шкіри навіть нижче лежачих тканин

B. Це пошкодження епідермісу лінійної форми, обмежене за площею

C. Це значний за площею дефект поверхневих шарів шкіри

D. Це частковий некроз шкіри

2. В аптеку звернувся потерпілий К., 38 років, зі скаргами на почервоніння, припухлість навколо рани, температура  $38^{\circ}\text{C}$ . Відомо, що два дні тому впав з велосипеда, і як наслідок – рвана рана кисті. В домашніх умовах була проведена обробка антисептиком. Ваші рекомендації.

A. Скерувати потерпілого на огляд до лікаря з подальшим обстеженням

B. Періодично промивати рану чистою водою з милом

C. Відпустити пацієнтові нестероїдний протизапальний засіб

D. Рекомендувати накладити стерильну пов'язку

3. Наявність яких загрозливих симптомів при мікротравмах вимагає обов'язкового огляду лікаря:

A. Травма на обличчі

B. Коли рана довго не гоїться

C. Коли рана забруднена землею чи гноєм, а протиправцеве щеплення зроблене більше п'яти років тому

D. Всі відповіді вірні

4. До Вас звернулася потерпіла С., 21 рік, на другий день після термічного пошкодження правої кисті (побутова травма). Скаржиться на біль ураженої ділянки, незначне недомагання. Об'єктивно: почервоніння, набряк шкіри, міхурі наповнені прозорою рідиною. В домашніх умовах заходів не вжито. Який на вашу думку, в даній ситуації, ступінь опіку?

A. I ступінь (легкий)

B. II ступінь

C. III А ступінь

D. III Б ступінь

5. Наявність яких загрозливих симптомів при обмороженні вимагає консультації лікаря?

A. Біль, що не зменшується після зігрівання

B. Набряк, поколювання і печіння шкіри

C. Синюшний колір (після білого і червоного)

D. Всі відповіді вірні

6. В аптеку звернулася хвора Н., 18 років, із скаргами на вугровий висип обличчя, підвищення  $t^{\circ}$  тіла до  $37,6^{\circ}\text{C}$ , депресивний стан.

Об'єктивно: шкіра жирного типу, обличчя подразнене з великими болючими папулами, що зливаються, пустулами. Погіршення стану відмітила три дні тому, коли самотійно в домашніх умовах зробила



*парову чистку обличчя. Ваші рекомендації.*

- A. Звернутися в обов'язковому порядку до дерматолога
- B. Щоденно протирати обличчя 90% розчином етилового спирту
- C. Після видавлення гнійників нанести розчин бриліантового зеленого
- D. Щоденно робити парові ванночки для обличчя

*7. Які на Вашу думку фактори сприяють розвитку вугрової хвороби?*

- A. Генетична схильність
- B. Гормональні зміни
- C. Видавлювання гнійників
- D. Всі відповіді вірні

*8. Пореконуйте хворобу Б., 20 років, що звернувся до вас із різаною раною передпліччя (побутова травма) в той же день, яких заходів йому слід вжити для швидшого загоєння рани та безпеки її інфікування.*

- A. Промити чистою водою з милом чи антисептиком, висушити марлевим тампоном та накласти суху стерильну пов'язку
- B. Накласти стерильну пов'язку без попередньої обробки антисептиком
- C. Накласти вологу пов'язку попередньо пропаривши рану
- D. Жодна відповідь не вірна

*9. Потерпілий В., 31 рік, звернувся в аптеку з термічним*

*пошкодженням лівої кисті (другий день після опіку, побутова травма). Скаржиться на біль пекучого характеру. Об'єктивно: почервоніння, набряк шкіри, міхурі наповнені прозорою рідиною. В домашніх умовах проведено охолодження ушкодженої ділянки льодом. Ваші рекомендації:*

- A. Обробити уражену ділянку антисептиком, нанести лікарський засіб ранозагоювальної дії, антибактеріальної (при потребі)
- B. Розкрити міхурі та обробити антисептиком
- C. Накласти стерильну пов'язку
- D. Жодна з відповідей невірна

*10. Хвора С., 35 років, звернулася до аптеки зі скаргами на свербіж та печіння над каймою верхньої губи. Об'єктивно: шкіра змінена, наявні почервоніння та група міхурів з прозорим вмістом. В анамнезі герпес рік тому. Ваші загальні рекомендації:*

- A. Зменшити кількість контактів з іншими людьми
- B. Зменшення УФО
- C. Захищати губи кремом та гігієнічною помадою
- D. Всі відповіді вірні

11. Який з нижчеперелічених засобів слід застосувати при герпесі з етіотропною метою?
- Оксид цинку
  - Полівідон йод
  - Ацикловір
  - Диклофенак
12. Які з ранозагоювальних препаратів Ви порекомендуєте пацієнтові М., 27 років, з подряпиною лівої нижньої кінцівки без інфікування. В домашніх умовах була здійснена обробка антисептиком протягом трьох днів.
- Сульфатілазот
  - Декспантенол
  - Розчин діамантового зеленого
  - Мірамістин
13. Потерпіла Н., 28 років, отримала хімічний опік лівої кисті сірчаною кислотою, працюючи в лабораторії з даним хімреактивом. Порекомендуйте засіб для нейтралізації сірчаної кислоти та спосіб його застосування.
- Примочки з 3% розчину натрію нітрокарбонату
  - Не промивати опік водою, пошкоджену ділянку обробити олією
  - Примочки з 1-3% розчинами слабких кислот
  - Примочки з 20% розчином глюкози
14. До аптеки звернулася дівчина 15 років з проханням порекомендувати засіб проти вугрового висипу. Об'єктивно: шкіра обличчя жирна з дрібними гнійничками та комедонами на чолі, носі та підборідді. Ваша порада.
- Протирати обличчя зранку та ввечері 90% розчином етилового спирту протягом 10 днів
  - Слід поєднувати кератолітичні засоби з антибактеріальними та сорбційно-дезінтоксикаційною терапією
  - Протирати обличчя розчином 1% саліцилової кислоти три рази на день протягом 10 місяців
  - Вживати ентеросгель 2 рази на день під час їди протягом місяця
15. До аптеки звернувся хворий М., 42 роки, зі скаргами на свербіж міжпальцевих проміжків верхніх кінцівок та живота, який посилюється вночі. Об'єктивно: наявне попарне ланцюгове розташування папульозних елементів, розчухи. У родині схожі скарги наявні у брата. Ваші рекомендації.
- Скерувати хворого та його брата до лікаря-дерматолога
  - Відпустити хворому будь-який антисептичний засіб

для протирання ушкоджених ділянок

C. Часто приймати ванну чи душ

D. Жодна відповідь не вірна

16. Які на Вашу думку протиепідемічні заходи повинні бути вжиті при виявленні корості?

A. Повідомлення до СЕС

B. Огляд контактних осіб

C. Диспансерне спостереження за особами, що перехворіли коростою

D. Всі відповіді вірні

17. Хворий Б., 28 років, звернувся до лікаря-дерматолога зі скаргами на свербіж живота, внутрішніх поверхонь стегон, що посилюється переважно в нічний час. Об'єктивно: на ушкоджених ділянках шкіри розчухи та дрібні попарні ланцюжкові висипання. Після клініко-лабораторного обстеження встановлено діагноз корості. Який на Вашу думку засіб слід порекомендувати пацієнту?

A. Суспензія бензилбензоату

B. Ретинол в мазі

C. Мазь триамцинолону

D. Нітинол

18. До лікаря звернулася жінка Н. зі хворою дитиною 5-ти років. Зі слів матері дитину турбує постійний свербіж волосистої частини голови. Об'єктивно: у ділянці скронь та потилиці наявні розчухи та фурункули. Після клініко-

лабораторних обстежень встановлено діагноз педикульозу. Який, на Вашу думку, засіб запропонує лікар?

A. Педицид

B. 5% борна мазь

C. Аерозоль «Спрегаль»

D. Розчин бриліантового зеленого

19. Хворий Д., 25 років, скаржиться на гнійничкові висипи на шкірі обличчя, які загострились протягом останнього півроку. В домашніх умовах користується гелем для умивання з антисептичними властивостями двічі на день. Об'єктивно: шкіра обличчя змінена, подразнена, з рожевими поодинокими папулами та пустулами. В анамнезі: періодичне загострення тонзиліту та виразкова хвороба шлунка. Після клініко-лабораторних обстежень встановлено діагноз себореї. Яких, на Вашу думку, заходів слід вжити хворому?

A. Вітамінотерапія

B. Зовнішньо кортикостероїди

C. Антибіотикотерапія

D. Всі відповіді вірні

20. До аптеки звернувся хворий, 20 років, з скаргами на пекучий біль та міхурцеві висипання біля очей. Об'єктивно: шкіра змінена,

*запалена кон'юктива, наявні міхурцеві поодинокі висипання. Ваші рекомендації хворому:*

- A. Звернутися до лікаря-дерматолога в обов'язковому порядку
- B. Розкрити міхурці та обробити антисептиком
- C. Нанести мазь ацикловіру

D. Протирати уражені ділянки розчином антисептика

### **Еталони відповідей**

1C, 2A, 3D, 4B, 5D, 6A, 7D, 8A, 9A, 10D, 11C, 12B, 13B, 14B, 15A, 16D, 17A, 18A, 19D, 20A.

## **Глава 5. Фармацевтична опіка пацієнтів з місцевими розладами кровообігу**

До місцевих розладів кровообігу відносять варикозне розширення вен нижніх кінцівок і геморой.

### **5.1. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок**

Варикозна хвороба нижніх кінцівок або варикозне розширення вен нижніх кінцівок – це розширення поверхневих вен, яке супроводжується недостатністю клапанів вен та порушенням кровоплину по них. Це найпоширеніше захворювання периферичних судин. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, різні форми цього захворювання зустрічаються у 26-28% жінок та 10-20% чоловіків працездатного віку.

Варикозна хвороба поверхневих вен нижніх кінцівок є поліетіологічним захворюванням. Виділяють сприятливі й призвідні фактори.

Сприятливими є ті фактори, які викликають морфологічні й функціональні зміни в стінках поверхневих вен і їх клапанах, що у свою чергу, призводить до подальшого виникнення розширення вен.

Призвідними є фактори, внаслідок яких підвищується тиск у поверхневій венозній системі або в якому-небудь її відділі, і таким чином вони сприяють розширенню просвіту вен й утворенню вузлів.

**Сприятливі фактори:** слабкість м'язово-еластичних волокон стінок поверхневих вен і неповноцінність їх клапанного апарату можуть бути уродженими (конституційно-спадковими) і набутими.

Мають право на життя нейротрофічна (порушення іннервації), ендокринна й аутоімунна теорії виникнення захворювання, вплив глибокої фасції гомілки на венозний відтік з нижніх кінцівок.

Порушення іннервації вени призводить до зниження її тону, потім - до дегенеративних змін м'язово-еластичних елементів стінки судини, так як і слабкість глибокої фасції гомілки, що порушує умови венозного відтоку в кінцівці.

Суть ендокринної теорії виникнення варикозної хвороби полягає у зниженні загального тону поверхневих вен нижніх кінцівок у наслідок нейтралізації гормонів передньої частки гіпофіза (вазопресину) і у безпосередньому впливі циркулюючих у крові гормонів і гормоноподібних речовин на венозну стінку.

Можливо, мають значення й імунопатологічні реакції, які виникають за принципом антиген-антитіло і призводять до руйнації колагенових структур сполучної тканини, зниження стійкості венозної стінки.

До *призвідних факторів* відносять утруднення відтоку крові з венозної системи нижньої кінцівки; скид крові з глибокої венозної системи в поверхневу і скид крові з артеріальної системи в поверхневі вени по артеріовенозних комунікаціях.

**Клінічна симптоматика.** Скаргами (суб'єктивними ознаками), відносно специфічними для хронічної венозної недостатності, слід вважати: біль в литкових м'язах (тупий, ниючий); важкість в литкових м'язах; стомлюваність ніг (зниження толерантності до статичних навантажень); свербіж, печіння; набряки або пастозність у ділянці гомілковоступневого суглоба, що збільшуються до кінця робочого дня і зникають або зменшуються після нічного відпочинку.

Хоча характеристики цих скарг можуть бути досить варіабельними, зазвичай відмічаються такі закономірності:

- вони посилюються при недостатній активності м'язової помпи гомілки (тривале положення «стоячи» чи «сидячи») або при кінці дня;
- регресують при м'язовій активності гомілок, після відпочинку в горизонтальному положенні чи при використанні медичних компресійних виробів; можлива сезонна й щомісячна зміна інтенсивності проявів венозної недостатності; у жінок молодого й середнього віку скарги можуть посилюватися перед менструацією.

Під час огляду виявляють помірне або різко виражене розширення поверхневих вен, пігментацію шкірних покривів, явища сухої та вологої екзем, трофічні виразки, лімфостаз, вогнища атрофії шкіри, гемосидерозу, дерматосклерозу. Трофічні виразки при варикозній хворобі особливо часто розвиваються на передній медіальній поверхні нижньої третини гомілки.

При пальпації варикозно розширені вени напружені, туго-еластичної консистенції, стінки великих вен склерозовані, спаяні із шкірою, шкіра в ділянці трофічних розладів не береться в складку. При випорожненні вузлів на поверхні шкіри пальпаторно визначають болючі заглибини.

### **Класифікація**

Виділяють 2 стадії варикозної хвороби поверхневих вен:

1. Стадія компенсації (А і Б).
2. Стадія декомпенсації: а) з трофічними порушеннями; б) без трофічних порушень.

Ускладнення (кровотеча чи тромбофлебіт) можуть виникати в будь-якій стадії, трофічна виразка розвивається тільки в стадії декомпенсації.

Стадія компенсації. А. Варикозне розширення вен при відсутності клінічних проявів клапанної недостатності основних підшкірних стовбурів і перфорантних вен.

Б. При проведенні функціональних проб виникає клапанна недостатність основних підшкірних стовбурів і перфорантних вен.

**Загрозливі стани при варикозному розширенні вен, які вимагають обов'язкового звернення до лікаря:**

- кровотеча із варикозного вузла або виразки.
- гострий тромбофлебіт (тромбоз на фоні запалення стінки вени) поверхневих вен з нижче переліченими ознаками:
  - поява болю за ходом поширеної судини;
  - гіперемія шкіри;
  - наявність щільного болючого тяжу за ходом поширеної судини;

- локальний набряк кінцівки;
- в подальшому за ходом тромбованої вени з'являються дрібноточкові крововиливи, незначна пігментація шкіри.

## 5.2. Геморой

Це розширення гемороїдальних судинних сплетень прямої кишки. У механізмі виникнення геморою лежить патологія кавернозних судинних утворів, закладених в процесі нормального ембріогенезу у підслизовому шарі дистальної частини прямої кишки. Окрім судинного, в патогенезі геморою більшу роль відіграє м'язово-дистрофічний фактор. В основі першого лежить дисфункція судин, яка призводить до посиленого притоку артеріальної крові в кавернозні тільця та до зменшення відтоку по кавернозних венах, що збільшує їх розміри й веде до розвитку геморою. Іншим провідним фактором є дистрофічні процеси у поздовжньому м'язі підслизового шару прямої кишки, які утримують гемороїдальні вузли в анальному каналі. Під дією несприятливих факторів відбувається збільшення гемороїдальних вузлів, їх зміщення у дистальному напрямі та випадіння з анального каналу.

Вищевказані порушення виникають частіше у чоловіків. До розвитку геморою призводять важка фізична праця, куріння, хронічні закрепи, зловживання алкоголем та гострою їжею, вагітність, малорухомий спосіб життя.

**Симптоми, характерні для геморою. «Загрозливі» симптоми геморою, що вимагають обов'язкового звернення до лікаря**

Геморой може проявлятися хронічним або гострим перебігом, які є фазами одного й того ж процесу.

Для гострого геморою характерна тріада симптомів: больовий синдром, тромбоз гемороїдальних вузлів, запальний процес самого вузла та оточуючих тканин. Поява болю під час дефекації частіше пов'язана з тромбозом внутрішнього гемороїдального вузла або з тріщиною анального каналу. Біль частіше виникає у відповідь на спазм сфінктера, викликаний подразненням стінок анального каналу тріщиною.

Зі зростанням ступеня тромбозу вузла та запального процесу наростає набряк перианальної ділянки. Дискомфорт частіше обумовлений набряком, збільшенням гемороїдальних вузлів, відчуттям переповнення прямої кишки та неможливістю самотійного

спорожнення через виражений больовий синдром. Виділення з анального каналу при гострому геморої є наслідком запального процесу та мають вигляд водянистої або слизистої субстанції. Вони можуть викликати відчуття вологості, що призводить до анального свербіжу та розчухів шкірних покривів перианальної ділянки.

Поява вищевказаних симптомів вимагає негайного звернення до лікувального закладу.

У клінічному перебігу гострого геморою виділяють 3 стадії:

1. Тромбоз гемороїдальних вузлів без запального процесу.
2. Тромбоз, ускладнений запаленням гемороїдальних вузлів.
3. Тромбоз, ускладнений запаленням підшкірної клітковини та перианальної шкіри.

Для хронічного геморою характерні 2 основних «загрозливих» симптоми - *кровотеча та випадіння гемороїдальних вузлів*. Однак симптоматика захворювань товстої кишки є достатньо монотонною, а кровотеча є симптомом не тільки геморою, а й таких захворювань, як злякисні новоутвори, поліпи, гемангіома товстого кишківника, неспецифічний виразковий коліт. Випадіння гемороїдальних вузлів найчастіше слід диференціювати з випадінням прямої кишки. Тому для правильного встановлення діагнозу необхідно в обов'язковому порядку звертатись до лікаря.

### **Напрямки симптоматичного лікування хворих з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок**

Лікування варикозного розширення вен нижніх кінцівок проводиться судинним хірургом. У лікуванні варикозної хвороби застосовують такі методи: консервативний, лігатурний, склерозуючий, хірургічний, комбінацію методів.

### **Консервативне лікування варикозної хвороби**

Лікування хронічної венозної недостатності (ХВН) при варикозній хворобі (ВХ) - це процес постійний і багатокомпонентний, в якому чергуються різні методи. Основними складовими реабілітаційного лікування та впливу на провідні ланки патогенетичних розладів при важких формах ХВН є компресійна і медикаментозна терапія. Разом з цим очевидне усунення чинників ризику виникнення ХВН. Основною метою консервативного лікування у хворих з ВХ є усунення ХВН, профілактика рецидивів захворювання, збереження працездатності, підвищення якості життя пацієнтів.



## **Завдання:**

- усунення чинників ризику (корекція способу життя, харчування, раціональне працевлаштування) – покращення флебогемодинаміки (еластична компресія, лікувальна фізкультура тощо);
- нормалізація функції венозної стінки;
- корекція порушень мікроциркуляції, гемореології та лімфотоку;
- усунення запальних реакцій.

**Компресійна терапія** є патогенетично обґрунтованим методом лікування ВХ. Жодне хірургічне втручання не може повністю нормалізувати функцію м'язово-венозної помпи гомілки, яку і після операції необхідно захищати від венозної гіпертензії, й інколи неможливо усунути, шляхом застосування еластичних бинтів або інших еластичних виробів у післяопераційному періоді.

Компресійна терапія показана при будь-якому ступені ХВН незалежно від її причини. Практично єдиним протипоказом є хронічне облітеруюче захворювання артерій нижніх кінцівок, коли регіонарний систолічний тиск у задній великогомілковій артерії нижче 80 мм рт ст.

Результатом правильної компресійної терапії є нормалізація функції м'язово-венозної помпи нижніх кінцівок, покращення гемореології та мікроциркуляції. Це значною мірою усуває такі прояви ХВН, як відчуття тяжкості, судоми в литкових м'язах, сприяє зменшенню набряку кінцівки, створює сприятливі гемореологічні умови для загоєння трофічних виразок і ліквідації явищ "агресивного" целюліту. Компресійна терапія представлена еластичною і пневматичною компресією.

**Лікувальний ефект дії компресійних засобів реалізується за рахунок:**

- зменшення діаметру вен;
- підвищення тканинного тиску;
- збільшення фібринолітичної активності крові за рахунок інтенсивної продукції тканинного активатора плазміногену;
- компресії міжм'язових венозних сплетень і перфорантних вен.

Компресійна терапія може здійснюватися як еластичними, так і нееластичними виробами.

Застосовуються еластичні бинти короткої (до 70 %), середньої (від 70 % до 140 %) і довгої (більше 140 %) розтяжності, а також медичний компресійний трикотаж (гольфи, панчохи, колготи). Сучасний компресійний трикотаж ділиться на лікувальний та профілактичний.

Механізм дії компресійного трикотажу такий самий, як і правильно накладених еластичних бинтів.

Профілактичні вироби мають маркування в DEN і рекомендуються до застосування при малорухомому «сидячому» (офісні працівники, водії) або «стоячому» (продавці, перукарі й т.д.) способі життя, а також при тривалих фізичних навантаженнях, під час вагітності або при спадкоємній схильності до хвороб вен. Вибір розміру профілактичних виробів не вимагає зняття індивідуальних мірок, вони підбираються по розмірі взуття, росту й вазі.

Лікувальний компресійний трикотаж в порівнянні з традиційним еластичним бинтуванням має ряд переваг, а саме:

- розподіл тиску не залежить від навичок пацієнта або лікаря, а програмується при машинному в'язанні виробу;

- не потрібно лікарської участі (за винятком вибору класу компресії);

- немає необхідності моделювати циліндричний профіль кінцівки, тому що її анатомічні особливості враховуються при виготовленні компресійного виробу;

- відповідає естетичним вимогам;

- створює сприятливі умови для водного й температурного балансу шкіри кінцівки;

- забезпечується вибір оптимального тиску відповідно до компресійного класу виробу.

При різних стадіях варикозу або хронічної венозної недостатності використовуються вироби певного класу компресії, що призначаються лікарем з урахуванням характеру патології. Вибір розміру лікувальних компресійних виробів здійснюється за індивідуальними мірками.

На даний час вироби з еластичного трикотажу підрозділяються на 4 класи (залежно від ступеня компресії): I клас: 15-21мм рт. ст.; II клас: 23-32мм рт. ст.; III клас 34-46мм рт. ст.; IV клас: більше 49мм рт. ст.

Постійна компресія протипоказана пацієнтам із захворюванням периферичних артерій на пізніх стадіях, при тяжких неврологічних порушеннях, лімфангіїті, алергії до компонентів компресійного виробу.

Відносними протипоказаннями до призначення компресії є суб- і декомпенсація кровообігу через небезпеку розвитку гострої серцевої недостатності, гострий ексудативний дерматит.

**Медикаментозне лікування** є складовою частиною консервативної терапії при ВХ і проводиться з такою метою:

1. Усунення симптомів ХВН і попередження розвитку ускладнень;

2. Профілактика рецидиву захворювань венозної системи;
3. Передопераційна підготовка пацієнтів;
4. Післяопераційна реабілітація;
5. Підвищення якості життя пацієнтів.

Медикаментозні препарати не усувають варикозного розширення вен. Проте варикозне розширення вен призводить до виникнення двох основних груп симптомів, які турбують пацієнтів: набряки і неприємні відчуття в ногах.

### **5.3.Сучасні лікарські форми для лікування місцевих розладів кровообігу**

**Групи безрецептурних лікарських препаратів, що застосовуються для симптоматичного лікування хронічної венозної недостатності:**

1. Флеботропні лікарські препарати.
2. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (ібупрофен, диклофенак тощо)
3. Препарати системної ензимотерапії (вобензим, флогензим тощо)
4. Вазоактивні засоби і дезагреганти (аспірин тощо)
5. Місцеві лікарські засоби:
  - препарати, що містять гепарин (гепароїд зентіва, венітан форте, веносан, гепарил 1000, ліотон-1000),
  - НПЗЗ (диклофенак-гель, фастум-гель);
  - кортикостероїди (целестодерм, флуцинар, фторокорт тощо),
  - флеботоніки (венорутон-гель, гінкор-гель, цикло-3-мазь тощо)
6. Засоби для місцевого лікування, які необхідно поєднувати з еластичною компресією та системною фармакотерапією.

Серед усього різноманіття медикаментозних препаратів особливої уваги заслуговують *флеботропні засоби* і, в першу чергу, - флавоноїди, які широко використовуються для усунення симптомів ВХ. Класифікація веноактивних препаратів включає надзвичайно широкий спектр діючих речовин. Механізм дії більшості з цих препаратів залишається недостатньо з'ясованим.

Флеботропні лікарські препарати ( синоніми: веноактивні препарати, флебопротектори) – це численна гетерогенна група фармакологічних препаратів, які отримують шляхом переробки рослинної сировини чи

хімічного синтезу, здатні зменшувати вираженість хронічного венозного й лімфатичного набряку, а також інші прояви ХЗВ.

Вони поділяються на:

**1. препарати натурального походження** - кумарини і флавоноїди. Флавоноїди - діосмін (детралекс, нормовен), кемпферол, діосметин, кверцетин (корвітин – комплекс кверцетину з полівінілпіролідом); рутин та деривати, троксерутин (троксегель).

**2. сапонозиди** - есцин, екстракти кінського каштану (*L-лізинуесцинат*, венетан, есплант); екстракти *Ruscus* (рускозиди), *Centella asiatica*.

**3. інші рослинні екстракти** - антоціанозиди (екстракт голубих ягід); пікногеноли: лейкоцинідоли, олігомери проціанідолу; екстракт виноградних кісточок; *Gingko biloba*; деривати Ergot (дигідроерготамін, дигідроергокрисдин, дигідроергокриптин).

**Синтезовані речовини:** аденозину фосфат; бензарон; кальцію добезилат; хромокарбу діетиламін; Гептамінол; Нафтазон; Трибенозид.

**Механізм дії флеботропних лікарських препаратів (ФЛП)** Вони впливають на основні патофізіологічні механізми: покращення пружноеластичних властивостей венозної стінки і клапанів та на мікроциркуляцію. Вплив ФЛП на капілярне ложе, лімфатичний дренаж, лейкоцитарно-ендотеліальну реакцію, запальний процес і кровотік.

ФЛП рекомендовано призначати на термін не менше 3 місяців. Показанням до пролонгації їх прийому є швидке рецидивування симптомів ХЗВ після припинення лікування. Не слід одночасно призначати кілька ФЛП.

Показанням до відміни або заміни ФЛП є виникнення небажаних побічних реакцій (нудота, блювання, алергічний висип, гастроіритивний синдром тощо), а також об'єктивно підтверджена відсутність ефекту від лікування, що проводиться протягом 2 місяців.

*Діосмін та його комбінації Детралекс* (діосмін 450 мг, гесперидин 50 мг) – це єдиний флеботропний препарат, який містить очищену флавоноїдну фракцію у мікронізованому стані. Доведено, що інтестинальна абсорбція, а тому і біодоступність діосміну покращується при мікронізації. Мікронізація - це високотехнологічний процес, під час якого розмір частинок активного інгредієнту зменшується від 60 до 2 мкм. Лікування треба починати з перших симптомів ХЗВ, для того щоб попередити прогресування захворювання в тяжчі стадії. Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання, але рекомендовано не

менше ніж 2-3 місяці 2 рази на рік, в дозі 2 таблетки на добу. Препарат можна застосовувати в III триместрі вагітності.

*Гідроксирутозиди* - це клас флавоноїдних препаратів, отриманих з рослинних глікозидів. Вони часто використовуються для усунення набряків. Застосування гідроксирутозидів при захворюванні вен має симптоматичне значення. Їх застосування може бути корисним у випадках, коли компресійна терапія протипоказана чи погано переноситься пацієнтами.

**Гінкор Форт** — комбінований препарат з венопротекторними властивостями (екстракт листя гінкго дводольного 14мг; гептамінолу гідрохлорид 300 мг; троксерутин 300 мг). Лікарська форма: капсули, гель.

Гель — не наносити препарат на відкриті рани та слизові оболонки. Уникати впливу сонячних променів на оброблені препаратом ділянки шкіри. Можна застосовувати препарат у період вагітності та лактації.

**Кверцетин** – флавоноїд, який є агліконом багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів, у тому числі рутину, і відноситься до вітамінних препаратів групи Р. Гранули кверцетину призначають як для місцевого, так і для застосування всередину дорослим та дітям старшим 12 років. Не рекомендовано застосовувати препарат у період вагітності та лактації.

**Цикло 3 Форт** (екстракт рускуса (іглиці) 150 мг; гесперидин 150 мг; кислота аскорбинова 100 мг). Препарат володіє венотонічною, лімфотонічною та ангіопротекторною діями. Венотонічний вплив екстракту іглиці обумовлений стимуляцією постсинаптичних  $\alpha$ -адренергічних рецепторів гладком'язових клітин судинної стінки. Препарат зменшує проникність і підвищує резистентність капілярів.

**Аесцин** (альфа-есцин 2 г/100 г; диетиламіну саліцилати 5г/100г, гепарин натрій 5000 МЕ/100 г). Лікарська форма: таблетки, гель.

**Ескувіт** (екстракт плодів каштана кінського 2 г/100г; тіаміну хлорид 0,5 г/100 г). Лікарська форма: краплі для перорального застосування.

**Гербіон Екулус** (екстракт кінського каштана спиртовий, екстракт трави доника спиртовий). Лікарська форма: гель. Екстракт кінського каштана (есцин) зменшує проникність стінок кровоносних судин, підвищує тонус вен, зменшує набряк та запалення.

**Кальцію добезилат** є препаратом синтетичного походження, що має помірний ефект при усуненні набряків та інших симптомів, пов'язаних із хронічною венозною недостатністю.

**Показання до використання, рекомендовані добові дози,  
кратність і тривалість застосування основних ФЛП,  
зарєєстрованих в Україні**

<b>Препарат</b>	<b>Початкова добова доза</b>	<b>Підтримуюча добова доза</b>	<b>Кратність прийому (у залежності від добової дозы)</b>	<b>Тривалість прийому (міс.)</b>
Детралекс	1000 мг		1 чи 2	2-6
Гінкор Форт	2 капсули		2	1,5
Ескузан	120 мг	60 мг	2-3	3**
Ендотелон	300 мг		2	1
Троксевазин	900 мг	600 мг	2-3	1
Флебодіа	600 мг		1	2-3
Вазокет	600 мг		1	2-3
Нормовен	1000 мг		2	2-3

\*\* при перевищенні вказаної тривалості прийому препарату збільшується частота небажаних побічних явищ.

**Місцеве лікування** Для симптоматичного лікування ХЗВ можна використовувати місцеві лікарські препарати, до складу яких входять ФЛП і гепарин. Ефективність місцевих лікарських препаратів значною мірою залежить від концентрації діючої речовини. Гепарин у концентрації не менше 500 МО в 1 г має протизапальну й анальгезуючу дію за рахунок інактивації гістаміну й гіалуронідази, а також потенціює антитромботичний ефект. Гелі, що містять 1000 МО гепарину в 1г, демонструють вираженіший терапевтичний ефект по відношенню до різних симптомів ХЗВ.

Деякі препарати для місцевого застосування базуються на інших активних субстанціях: місцевих анестетиках (полідоканол), нестероїдних протизапальних засобах, кортикостероїдах.

Гепарин та його комбінації

**Ліотон 1000** (Гепарин натрій 1000 МО/г). Лікарська форма: гель для зовнішнього використання. Гепарин натрій - антикоагулянт прямої дії - блокує біосинтез тромбіну, запобігає утворенню фібрину з

фібриногену, знижує агрегацію тромбоцитів, пригнічує активність гіалуронідази й виявляє помірну протизапальну і антиексудативну дію. Особливості застосування: не слід застосовувати при кровотечах, наносити на відкриті рани, слизові оболонки, ділянки гнійних процесів. При розвитку реакцій гіперчутливості препарат відмінюють і призначають відповідну терапію.

**Венітан Форте** (бета-есцин 10 мг/г; гепарин натрій 100 МО/г). Лікарська форма: гель для зовнішнього використання. Гель наносять 1-3 рази на добу на болючі ділянки шкіри та навколо них і обережно втирають, при цьому масують у напрямку знизу догори. При трофічних виразках гомілки гель наносять тільки на край виразки (де порушено кровообіг). Гель наносять поступово, невеликими порціями (не слід наносити відразу всю необхідну кількість препарату). При запальних захворюваннях вен гель не втирають в запалену шкіру, а також на слизові оболонки. Обмежень щодо застосування гелю Венітан Форте у період вагітності та годування груддю немає.

### **Фармацевтична опіка при відпуску ЛП для лікування варикозного розширення вен**

1. Рекомендовано компресійне лікування – використання виробів з спеціального медичного компресійного трикотажу (панчохи, гольфи, колготи). Вибір класу трикотажу та тривалості компресії залежить від ступеня хронічної венозної недостатності ( що може встановити тільки лікар)

2. Обов'язковим є контроль маси тіла, правильний режим харчування з введенням в харчовий раціон рослинної клітковини, вітамінів ( С, Р), лікувальної фізкультури, плавання.

3. При виконанні роботи, пов'язаної з тривалим сидінням або стоянням, необхідно проводити «розвантажувальні» вправи для ніг протягом дня, відмовитись від звички сидіти, закладаючи ногу за ногу. Під час сну ноги повинні бути припіднятими (використовувати невеличкі подушечки або валики).

4. У домашніх умовах слід виконувати щоденні прохолодні ніжні ванночки, масаж ніг ( ручний або з використанням масажерів).

5. При використанні м'яких лікарських форм препарат (полоску довжиною 1-5см) легкими рухами, злегка втираючи, наносять тонким шаром на уражену ділянку. Залишки маzewої основи через 30-40 хвилин усувають паперовою серветкою. При наявності явищ запалення препарати для зовнішнього застосування використовувати не можна.

Нанесений шар препарату покривають оклюзивною або еластичною пов'язкою.

6. При наявності інтенсивних або тривалих больових відчуттів у ногах необхідно почергово використовувати флеботропні речовини для зовнішнього використання з м'якими лікарськими формами НПЗП по схемі (4 рази на добу).

7. При виборі м'якої лікарської форми слід враховувати особливості маzewої основи препарату: мазі виготовлені на жировій основі, можуть залишати сліди на одязі, постелі. Гелі швидко проникають в шкіру; за рахунок вмісту спирту та ефірних масел здійснюють охолоджуючу дію.

8. Гепаринвмісні препарати для місцевого застосування не призначають при наявності геморагій або схильності до кровотеч.

9. Для профілактики тромбофлебіту показане курсове застосування ацетилсаліцилової кислоти у низьких дозах ( в якості дезагреганта).

### **Напрямки симптоматичного лікування хворих на геморої**

Фармакотерапія геморою включає системне та місцеве лікування й переслідує наступні цілі:

- 1) зменшення симптомів гострого геморою;
- 2) попередження ускладнень;
- 3) профілактику загострень при хронічному перебігу;
- 4) передопераційну підготовку;
- 5) післяопераційну реабілітацію;
- 6) підвищення якості життя пацієнта.

Ефекти лікарських препаратів які застосовуються для лікування геморою:

- 1) усунення болю, ліквідація запалення;
- 2) тромболітична дія;
- 3) покращення мікроциркуляції у кавернозних сплетеннях;
- 4) зупинка кровотечі;
- 5) зменшення ламкості капілярної стінки;
- 6) підвищення тонуусу вен гемороїдального сплетення та покращення кровоплину в цій ділянці;
- 7) усунення анального свербіжу;
- 8) нормалізація консистенції та транзиту кишкового вмісту.

Показанням для консервативного лікування є початкові стадії хронічного геморою та гострий перебіг захворювання.

*!При появі симптомів захворювання необхідно відразу звертатись до спеціалістів, оскільки неправильне лікування геморою може*



*призвести до розвитку життєвозагрожуючих станів: масивних кровотеч, некрозу гемороїдальних вузлів, гнійного парапроктиту!*

Місцеве лікування значно зменшує дискомфорт та підвищує якість життя пацієнтів, а в деяких випадках при своєчасному призначенні дозволяє відтермінувати хірургічне втручання. Воно направлене на ліквідацію больового синдрому, тромбозу або запалення гемороїдальних вузлів, а також крововтрат (тромбоз та кровотеча вимагають обов'язкового звернення до лікаря для визначення тактики лікування).

Больовий синдром при геморої найчастіше пов'язаний із защемленням тромбованого гемороїдального вузла або виникненням гострої анальної тріщини. Тому для усунення больового синдрому показано застосування місцевих комбінованих знеболюючих препаратів.

Тромбоз гемороїдальних вузлів є показом до застосування препаратів, які містять прямі антикоагулянти, або комбінованих засобів, які містять гепарин. При місцевому застосуванні гепарин володіє протинабряковою та протизапальною дією, попереджує утворення нових тромбів, сприяє регенерації. *Протипоказом до місцевого застосування гепарину є патологія згортальної системи крові та кровотечі з гемороїдальних вузлів.*

Кровотеча - один із основних симптомів геморою, що потребує обов'язкового звернення до лікаря. Кровотеча, яка не припиняється протягом години, є ознакою гострого процесу. Для усунення симптомів застосовують свічки, які містять адреналін. Окрім цього застосовують такі місцеві гемостатичні матеріали, які у складі містять фібриноген та тромбін. При введенні в анальний канал вони розсмоктуються з утворенням фібринової плівки.

Одним з основних класів препаратів для лікування хронічного геморою та профілактики загострень є *флеботропні препарати*. Підвищуючи тонус вен, покращуючи мікроциркуляцію та перешкоджаючи пошкодженню судинної стінки вільними радикалами, вони діють патогенетично.

Венотоніки загальної дії можуть застосовуватись на будь-яких стадіях геморою як для профілактики загострень, так і для комплексного лікування гострого процесу.

При гострому геморої для усунення мікроциркуляторних розладів та нормалізації реологічних властивостей крові використовують *дезагреганти* (ацетилсаліцилова кислота) при відсутності кровотечі.

За наявності показань, при терапії геморою використовуються нестероїдні протизапальні засоби та ненаркотичні анальгетики. У механізмі виникнення болю практично завжди домінує спазм анального сфінктера, пов'язаний з запальним процесом у гемороїдальному вузлі. Таким чином, для усунення больового синдрому показаним є застосування анальгетиків з вираженою протизапальною дією: диклофенак, німесулід, ібупрофен, кетопрофен. При больовому синдромі, обумовленому супутньою анальною тріщиною, ефективнішим вважається використання анальгетиків у поєднанні з спазмолітиками.

При ускладненні тромбозу гемороїдальних вузлів вираженим запальним процесом з переходом на підшкірну клітковину та періанальну ділянку, гострих анальних тріщинах, необхідно негайно звертатись до лікаря.

### **Безрецептурні ЛП, що застосовуються при місцевих розладах кровообігу, фармакологічна активність їхніх активних інгредієнтів і умови раціонального застосування**

1. Засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування

1)Кортикостероїди

– Гідрокортизон ( реліф ультра, постеризан, проктоседил);

– Преднізолон (ауробін);

– Флуокортолон (ультрапрокт).

2)Місцевоанестезуючі засоби

– Бензокаїн (реліф адванс)

– Лідокаїн (проктозол, просто-глівенол)

3)Інші засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування

– Інші препарати, комбінації (безорніл, проктоседил, проктоседил М, реліф).

**Реліф ультра** (гідрокортизону ацетат 10 мг, олія печінки акули 60мг, цинку сульфату моногідрат 11 мг). Лікарська форма – супозиторії ректальні.

Фармакологічні властивості: гідрокортизону ацетат — глюкокортикостероїд при місцевому застосуванні має протизапальну, протиалергічну, судинозвужуючу та протисвербіжну дію. Олія печінки акули володіє місцевою протизапальною, гемостатичною, ранозагоюючою, імуномодельюючою дією. Цинку сульфату моногідрат

сприяє загоєнню ран та ерозій, нормалізує водний баланс шкіри. Особливості застосування: приймати препарат у І триместрі вагітності, дітям у віці до 12 років після консультації лікаря.

**Аурубін** (преднізолону капронат 2 мг/г, лідокаїн 20 мг/г, пантенол 20 мг/г, триклозан 1 мг/г). Лікарська форма – мазь ректальна. Фармакологічні властивості: преднізолону капронат – глюкокортикостероїд, який має місцеву протизапальну дію, знижує проникність судин. Лідокаїн — місцевий швидкодіючий анестетик, усуває біль та відчуття печіння. Пантенол сприяє регенерації пошкодженого епітелію. Триклозан - антисептик широкого спектру дії. Застосування: мазь тонким шаром наносять на уражену ділянку 2–4 рази на добу. При внутрішніх гемороїдальних вузлах невелику кількість мазі вводять у пряму кишку 2–4 рази на добу. Препарат не можна використовувати в І триместрі вагітності та дітям у віці до 1 року. При передозуванні можливі брадикардія та алергічні реакції.

**Реліф адванс** (бензокаїн, олія печінки акули). Лікарська форма: мазь ректальна, супозиторії ректальні. Фармакологічні властивості: бензокаїн є місцевим анестетиком, не має резорбтивного впливу, до нього не розвивається звикання. Жирова основа супозиторіїв та мазі володіє пом'якшуючим впливом. Застосовувати по 1 супозиторію до 4 разів на добу. При важких формах гіпертонічної хвороби, виражених порушеннях серцевого ритму, тиреотоксикозі, порушенні сечовиділення застосування препарату необхідно узгодити з лікарем.

**Реліф** (олія печінки акули, фенілефрину гідрохлорид) Лікарська форма: мазь ректальна, супозиторії ректальні. Фенілефрину гідрохлорид — адреноміметик, застосування якого призводить до місцевого судинозвужуючого ефекту. Це нормалізує співвідношення між притоком крові до гемороїдальних вузлів та відтоком крові від них, а також викликає зменшення ексудації, набряку, свербіжу, серозних виділень.

**Проктозол** (буфексамак 0,25 г, вісмуту субгалат 0,1 г, лідокаїну гідрохлорид 0,01 г). Форма випуску: супозиторії ректальні. Фармакологічні властивості: протизапальний, анальгетичний, ранозагоюючий засіб для місцевого лікування запальних захворювань аноректальної ділянки. Буфексамак виявляє протизапальну дію, зумовлену пригніченням синтезу простагландинів. Вісмуту субгалат виявляє в'яжучу та підсушуючу дію, сприяє загоєнню ран. Побічна дія: місцеві алергічні реакції в перианальній зоні: печіння, свербіж, набряк, почервоніння та лущення шкіри. Протипоказання: специфічні запальні

процеси (у т. ч. сифіліс, туберкульоз), вік до 18 років, вагітність, лактація, підвищена чутливість до компонентів препарату.

**Прокто-Глівенол** (трибенозид 50 мг, лідокаїну гідрохлорид 20 мг). Форма випуску: крем ректальний. Трибенозид зменшує проникність капілярів, поліпшує мікроциркуляцію, підвищує тонус судин, має протизапальні властивості. Антагоністична дія препарату спрямована на деякі ендogenous речовини, що відіграють роль медіаторів при розвитку запалення і болю. Прокто-Глівенол не слід застосовувати протягом перших трьох місяців вагітності. Препарат не призначають дітям, через відсутність досвіду його застосування в педіатрії. Особливості застосування: Прокто-Глівенол слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають тяжкі ураження печінки. Прокто-Глівенол можна застосовувати з 4-го місяця вагітності та жінкам, які годують груддю, з дотриманням рекомендованого дозування.

**Постеризан Форте** (1 г мазі містить 166,7 мг стандартизованої суспензії культури бактерій *E.coli* і 2,5 мг гідрокортизону). Форма випуску: мазь. Препарат стимулює процеси місцевого імунітету за рахунок антигенної дії, спричиняючи як неспецифічну, так і специфічну імунні реакції, внаслідок чого підвищується місцевий імунний опір. Прискорює та покращує загоювання ран, має протизапальну, протинабрякову та притисвербїжну дію. Внаслідок сорбції або трансцитозу компоненти суспензії культури бактерій діють як антигени та ініціюють процес місцевої імунізації, що, в свою чергу, спричиняє захисну імунну реакцію. Особливості застосування: перед застосуванням необхідно здійснити туалет шкіри анальної ділянки. Невідомо, чи проникає гідрокортизон через плаценту, чи виділяється з молоком. Тому при вагітності та при годуванні груддю препарат слід застосовувати тільки при гострій необхідності.

**Проктоседил М** (1 капсула містить фраміцетину сульфату 5,0 мг; гідрокортизону ацетату 2,79 мг; ескулозиду 5,0 мг, бензокаїн 5,0 мг, бутил-амінобензоату (бутамбен) 5,0 мг). Форма випуску : капсули ректальні. Фраміцетин – антибіотик групи аміноглікозидів для місцевого застосування. Виявляє бактерицидну активність відносно ряду грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Ескулозид зменшує підвищену ламкість капілярів. Етил- і бутиламінобензоат - місцеві анестетики. Вони швидко та надовго усувають біль, свербїж і спазм аноректального сфінктера. Проктоседил М застосовують протягом короткого часу (не більше 7 днів). Протипоказання: вагітність, лактація, ранній дитячий вік. Особливості застосування: з

обережністю призначають препарат хворим на артеріальну гіпертензію, пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю.

2. Для ліквідації больового синдрому, характерного для гострого геморою, використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (див. главу 2, розділ 3);

3. Флеботропні препарати (див. вище);

4. Препарати, які містять прямі антикоагулянти, або комбіновані препарати, які містять гепарин.

**Гепатромбін Г** (1 супозиторій містить: гепарину натрію 120 МО; преднізолону ацетату 1,675 мг; полідоканолу 30 мг). Форма випуску: супозиторії ректальні. Гепарин натрію, що входить до складу препарату, має місцеву антитромботичну, протинабрякову і протизапальну дію, покращує місцевий кровотік. Місцево діє на процес згортання крові, попереджує утворення мікротромбів і викликає їх лізис. Полідоканол усуває біль та сприяє склерозуванню вен. Препарат не має системної дії. Після місцевого застосування гепарин і преднізолон всмоктуються у малих кількостях, які є недостатніми для системних ефектів. Тривалість терапії не повинна перевищувати 14 днів. Протипоказання: порушення системи коагуляції зі схильністю до кровотечі; перші 3 місяці вагітності.

**Проктоседил** (гідрокортизону ацетат, фраміцетину сульфат, гепарин натрій, ескулозид, етиламінобензоат, бутиламінобензоат). Лікарська форма – мазь ректальна.

6. Препарати для лікування та профілактики закрепів (див. главу 2, розділ 6).

### **Фармацевтична опіка при лікуванні хворих на геморої безрецептурними засобами**

1. При застосуванні засобів для лікування геморою для місцевого застосування, які містять глюкокортикостероїди необхідно враховувати можливість системного всмоктування активних речовин препарату, особливо при лікуванні у II та III триместрі вагітності, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

2. Не рекомендується тривале (більше 14 днів) застосування препаратів, які містять місцеві анестетики, гепарин, глюкокортикостероїди.

3. Протипоказом до місцевого застосування гепарину є патологія згортальної системи крові та кровотечі з гемороїдальних вузлів.

5. Протипоказання до застосування засобів для місцевого лікування геморою: специфічні захворювання шкіри (туберкульоз, сифіліс, гонорея), вітряна віспа, грибкові захворювання.

Незважаючи на застосування ефективних препаратів консервативне лікування дає лише короточасну позитивну дію. Відновлення закріпів, погрішності в дієті, збільшення фізичних навантажень призводять до загострень, які потребують повторного лікування. Тому при неефективності консервативного лікування, особливо на пізніх стадіях захворювання, слід проводити комбіноване лікування, яке включає консервативне в поєднанні з малоінвазивними або хірургічними методами.

**Алгоритм здійснення фармацевтичної опіки пацієнта зі скаргами на місцеві розлади кровообігу** полягає у виявленні «загрозливих симптомів», у в'ясненні особи хворого (дитина, вагітна жінка), які потребують нагляду лікаря, що описано вище. Всі інші особи можуть лікуватися під опікою провізора.

Критерієм ефективності терапії безрецептурними препаратами для симптоматичного лікування місцевих розладів кровообігу є зникнення запалення, болю, відновлення функції, відсутність прогресування патології та її ускладнень.

#### **5.4. Немедикаментозні методи усунення симптомів місцевих розладів кровообігу**

##### **Загальні рекомендації для пацієнтів з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок**

Дотримання достатньо простих рекомендацій дозволить сповільнити, а у деяких випадках і уникнути подальшого розвитку варикозного розширення вен:

– необхідно уникати високотемпературних впливів на кінцівки – не захоплюватись гарячими ваннами, сауною, тривалим перебуванням на сонці. Всі перераховані фактори знижують венонний тонус, що призводить до застою крові у нижніх кінцівках.

- не носити обтягуючий одяг, панчохи та шкарпетки з тугими резинками, так як це призводить до компресії вен.
- надлишкова вага та заняття спортом, пов'язані з надмірним статичним навантаженням на нижні кінцівки (важка атлетика, бодібілдинг) підвищують венозний тиск.
- уникати взуття на високих підборах (вище 4-5см).
- не сидіти із закладанням ноги на ногу!
- під час сну та відпочинку нижні кінцівки слід утримувати в припіднятому стані.
- якщо робота пов'язана з тривалим сидінням за столом або перебуванням у вертикальному положенні, то слід частіше змінювати положення ніг, крокувати на місці, здійснювати кругові рухи стопами.
- після гарячої ванни ноги слід омити холодною водою.
- існують види спорту, які корисні при цьому захворюванні - це, перш за все плавання, а також ходьба, прогулянки на велосипеді, лижах.

### **Особливості харчування**

Пацієнтам слід обмежити прийом рідини, а також їжі, яка сприяє її затримці в організмі (дієта з високим вмістом кухонної солі, гострими стравами, смаженою їжею), споживати більше зелені (петрушка, кріп), овочів та фруктів, у яких міститься значна кількість вітаміну С, який має капіляропротективну дію. Харчування повинно бути повноцінним – білки, жири і вуглеводи.

При лікуванні необхідним також є поповнення дефіциту вітамінів. Аскорбінова кислота (вітамін С) є необхідною для стабілізації структури колагену. Крім того, вона стимулює завершений фагоцитоз, мітоз фібробластів та епітеліоцитів. При тривалому раневому процесі добова доза аскорбінової кислоти становить 500-1000 мг.

Ретинол (вітамін А) активує місцевий імунітет, прискорює кератоліз, сприяючи тим самим розрішенню гіперпігментації. У великій кількості даний вітамін міститься у яєчному жовтку, печінці, риб'ячому жирі.

Токоферол (вітамін Е) – тканинний антиоксидант та стабілізатор клітинних мембран, стимулює реакції клітинного та гуморального імунітету. У період лікування добова потреба у ретинолі становить 2-2,5 мг, у вітаміні Е – 150- 300 мг.

Не менш важливе значення мають різні мікроелементи. Цинк необхідний для транскрипції РНК - ключового процесу у синтезі білків

(у тому числі колагену) та реплікації клітин. Доведено, що дефіцит цинку значно гальмує регенерацію м'яких тканин, епітелізацію трофічних виразок та формування повноцінного рубця.

Іонізоване залізо – кофактор гідроксилування лізину та проліну при синтезі колагену. Утворення перехресних зв'язків у молекулі колагену відбувається при участі міді. Корекцію дефіциту мікроелементів необхідно проводити з допомогою збалансованих вітамінних комплексів (вітрум, квадевіт, піковіт, теравіт та ін.).

Таким чином, корекція раціону харчування з поповненням дефіциту вітамінів та мікроелементів є необхідною для успішного лікування хронічної венозної недостатності.

### **Загальні рекомендації для пацієнтів з гемороєм**

Попередження виникнення захворювання у групах ризику (особи, котрі займаються важкою фізичною працею, представники “сидячих” професій, плануючі вагітність або вагітні жінки, курці, особи з ожирінням, ті котрі зловживають алкоголем та гострою їжею) та профілактика загострень перш за все зводиться до нормалізації діяльності травного тракту, лікування закрепів, які зустрічаються у 75% пацієнтів, котрі мають геморої.

Основою лікування закрепів є усунення причини його виникнення. У більшості випадків закрепи мають доброякісний аліментарний характер і для їх усунення необхідною є лишень корекція дієти та рухової активності. Також необхідно застосовувати ферментні препарати (креон, мезим, пангрол), засоби, які нормалізують мікрофлору кишечника (хілак форте, лінекс, біфіформ). Застосовуються також харчові волокна на фоні достатнього вживання рідини, наприклад, висівки, морська капуста, льняне сім'я (у природному вигляді або у формі фармакологічних препаратів). Пацієнту рекомендують переглянути свій харчовий раціон, значну частку якого повинні складати овочі та фрукти, відмовитись від вживання алкоголю та прянощів, по можливості менше сидіти та більше рухатись.

Застосування послаблюючих засобів носить допоміжний характер та здійснюється при неефективності немедикаментозних заходів. *Призначення послаблюючого препарату без встановлення причини закрепи є недопустимим* (див. главу 2, розділ б).

### **Тести для самоконтролю**



1. *Варикозна хвороба нижніх кінцівок первинно проявляється:*
  - A. Розширенням глибоких вен нижніх кінцівок
  - B. Розширенням поверхневих вен нижніх кінцівок
  - C. Розширенням глибоких та поверхневих вен нижніх кінцівок
  - D. Облітерацією артерій нижніх кінцівок
  
2. *До симптомів гострого тромбофлебіту відносяться всі перелічені за винятком:*
  - A. Почервоніння шкіри гомілки
  - B. Кровотеча з варикозного вузла або трофічної виразки
  - C. Біль за ходом поширеної судини
  - D. Локальний набряк кінцівки
  
3. *Трофічна виразка розвивається:*
  - A. У будь-якій стадії варикозної хвороби нижніх кінцівок
  - B. У стадії декомпенсації варикозної хвороби нижніх кінцівок
  - C. У стадії компенсації варикозної хвороби нижніх кінцівок
  - D. Не характерна для варикозної хвороби нижніх кінцівок
  
4. *До загрозованих станів при варикозному розширенні вен відносяться:*
  - A. Розширення поверхневих вен нижніх кінцівок
  - B. Пігментація шкірних покривів нижніх кінцівок
  - C. Біль та гіперемія шкіри за ходом поширеної судини
  - D. Тупий ниючий біль в литкових м'язах
  
5. *Пацієнтам з варикозною хворобою нижніх кінцівок необхідно дотримуватись таких рекомендацій:*
  - A. Приймати гарячі ванни, відвідувати сауну
  - B. Сидіти без закладання ноги на ногу
  - C. Займатись статичними фізичними навантаженнями (важка атлетика, бодібілдинг)
  - D. Під час сну кінцівки утримувати в опущеному стані
  
6. *Протипоказанням для проведення компресійної терапії не є:*
  - A. Трофічні виразки або набряк нижніх кінцівок
  - B. Хронічне облітеруюче захворювання артерій нижніх кінцівок
  - C. Гострий ексудативний дерматит
  - D. Декомпенсація діяльності серцево-судинної системи

7. До компонентів препаратів натурального походження не відноситься:

- A. Діосмін
- B. Кальцію добезилат
- C. Троксерутин
- D. Дигідроерготамін

8. Флеботропний препарат, який містить очищену флавоноїдну фракцію діосміну у мікронізованому стані, це:

- A. Корвітин
- B. Троксегель
- C. Аесцин
- D. Детралекс

9. Флавоноїд, який є агліконом багатьох рослинних глікозидів, у тому числі рутину, та належить до вітамінів групи P, має капіляростабілізуючу, протизапальну, кардіопротективну дію, це:

- A. Есцин
- B. Діосмін
- C. Кверцетин
- D. Троксерутин

10. Патогенетично геморої це:

- A. Запалення слизової оболонки прямої кишки
- B. Запалення підшкірної жирової клітковини малого тазу
- C. Розширення судинних сплетень прямої кишки
- D. Розширення судинних сплетень сигмоподібної кишки

11. Для перебігу гострого геморою не характерними є:

- A. Кровотеча та випадіння гемороїдальних вузлів
- B. Тромбоз гемороїдальних вузлів без запального процесу
- C. Тромбоз, ускладнений запаленням гемороїдальних вузлів
- D. набряк перианальної ділянки

12. Який з перелічених засобів для місцевого лікування геморою та анальних тріщин містить глюкокортикоїд?

- A. Реліф Ультра
- B. Реліф Адванс
- C. Проктоглівенол
- D. Варіанти А та Б є правильні

13. У пацієнта К. 47 років, в анамнезі геморої, виникла кровотеча після акту дефекації. Який з препаратів протипоказаний даному хворому?

- A. Адреналін
- B. Гепарин
- C. Тромбін
- D. Фібриноген

14. У медикаментозному лікуванні геморою використовують наступні препарати:

- A. Кортикостероїди
- B. Місцевоанестезуючі
- C. Флеботропні

D. Всі перелічені

15. *Оптимальне лікування пізніх стадій хронічного геморою:*

- A. Фізіотерапевтичне
- B. Медикаментозне
- C. Мікроклізми з рослинними препаратами
- D. Оперативне

16. *До провізора звернувся чоловік 55 років, котрий страждає хронічними закрепами, палить та зловживає алкоголем, зі скаргами на випадіння вузлів з прямої кишки під час акту дефекації та виділення незначної кількості крові. Дана симптоматика може свідчити про:*

- A. Гострий геморой
- B. Тромбоз гемороїдальних вузлів
- C. Парапроктит
- D. Хронічний геморой

17. *До фармацевта звернулася жінка зі скаргами на біль під час акту дефекації, слизисті виділення з анального каналу. В анамнезі геморой декілька років. Жінка наполягає на призначенні препарату для лікування геморою. Ваші дії:*

- A. Показаний НПЗП
- B. Показані флеботропні препарати
- C. Необхідно негайно звернутись до лікаря

D. Показано препарати з глюкокортикоїдами та місцевоанестезуючі засоби

18. *До провізора звернулася жінка, котра нещодавно відмітила появу свіжої крові в стільці. Відомо, що дана пацієнтка має сидячу роботу, постійні закрепи. Рекомендації провізора:*

- A. Негайно звернутись до лікаря
- B. Корегувати дієту та рухову активність
- C. Застосовання флеботропних препаратів
- D. Варіанти B та B правильні

19. *Який з препаратів для лікування геморою відноситься до флебопротекторів?*

- A. Аурубін
- B. Проктозол
- C. Троксевазин
- D. Ультрапрокт

20. *Назвіть комбінований препарат для лікування геморою, який містить місцевоанестезуючий засіб та глюкокортикостероїд:*

- A. Реліф
- B. Проктоседил М
- C. Нормовен
- D. Всі перелічені

**Еталони відповідей**

1B, 2B, 3C, 4C, 5B, 6A, 7B, 8D,  
9C, 10C, 11A, 12A, 13B, 14D,  
15D, 16D, 17C, 18D, 19C, 20B.

**Глава 6. Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних  
лікарських препаратів для симптоматичного лікування та  
профілактики застуди**

## **6.1. Основні симптоми застуди і роль провізора у визначенні тактики лікування**

Застуда (простуда) – симптоматичний комплекс, який характеризується закладеністю носа, ринітом, кашлем, болем в горлі і грудній клітці, лихоманкою, кон'юнктивітом, що виникає в більшості випадків внаслідок інфікування вірусами, тропними до респіраторного тракту. Причиною простуди є респіраторні вірусні інфекції, які можуть бути викликані близько 200 видами вірусів (віруси грипу різних антигенних типів, парагрипу, аденовіруси, риновіруси, коронавіруси, ентеровіруси, герпес-віруси, віруси Коксаки і т. д.). Терміном «простудні захворювання» позначають групу гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Найчастіше, за статистичними даними різних держав Європи, саме ГРВІ (простуда) займає лідируючі позиції серед найпоширеніших інфекційних захворювань, як у дорослих, так і у дітей, та є найчастішою причиною звертання за лікарською допомогою до аптеки і придбання ОТС-препаратів.

Характерною особливістю всіх простудних інфекцій є проникнення збудників повітряно-крапельним шляхом в організм хворого через слизову оболонку (СО) респіраторного тракту. Видова приналежність збудника визначає особливості перебігу захворювання, основні його симптоми, а також локалізацію патологічного процесу. Так, при інфікуванні риновірусною інфекцією переважає клініка запальних змін з боку СО носа, аденовірусною інфекцією – носа і глотки. Парагрип характеризується переважним ураженням гортані, грип – трахеї, а респіраторно-синтиціальна вірусна інфекція – бронхів. Окрім ураження респіраторного тракту, деякі збудники можуть уражати й інші органи. Так, при аденовірусній інфекції можливе виникнення кон'юнктивіту, а при ентеровірусних захворюваннях часто зустрічаються шкірні висипання, м'язовий біль, діарея.

Сприяють розвитку простуди наступні фактори: наявність хронічних захворювань дихальних шляхів – хронічний тонзиліт, аденоїди, викривлення носової перетинки, хронічний бронхіт); переохолодження; частий або тривалий контакт з хворими; незагартованість організму;

нерациональне харчування (недостатнє поступлення в організм білків, вітамінів, мікроелементів); надмірні фізичні і розумові навантаження; шкідливі звички, особливо тютюнопаління.

Як правило, зазвичай простуда починається з загального недомогання, чхання, болю в горлі, закладеності носа або насморку, які є добре вираженими на 2-3 день захворювання. Часто ГРВІ супроводжується лихоманкою, відчуттям ломоти у всьому тілі, м'язах, суглобах, головним болем, ознобом. Іноді приєднується кашель, охриплість чи зміна тембру голосу, закладеність вух. У дітей внаслідок порушення носового дихання та надсадного сухого кашлю може порушуватися сон. Тривалість ГРВІ становить 3-7 днів. У ослаблених осіб можливий розвиток ускладнень – отиту, бронхіту, пневмонії, ангіни, синуситів.

**Клінічні варіанти простуди:** ( у залежності від переважного ураження одного з відділів верхніх дихальних шляхів):

– риніт – запальні зміни СО носа, що супроводжуються відчуттям закладеності носа та/або слизистими чи слизисто-гнійними виділеннями з носа;

– фарингіт – запальні зміни СО глотки, що супроводжуються відчуттям першіння в горлі, болем при ковтанні;

– ларингіт – запальні зміни СО гортані, що супроводжуються охриплістю голосу, сухим надсадним нестерпним кашлем, першінням в горлі);

– трахеїт – запальні зміни СО трахеї, що супроводжуються сухим кашлем, іноді пекучим болем в грудях;

– бронхіт – запальні зміни СО бронхів, що супроводжуються кашлем, спочатку сухим, який трансформується у вологий, задишкою.

В більшості випадків клінічні варіанти можуть поєднуватися.

**Терапія** спрямовується на симптоматичне лікування лихоманки, болю в горлі, риніту, кашлю в більшості випадків за допомогою ОТС-препаратів. Але, оскільки ряд серйозних захворювань, які потребують спеціалізованою медичної допомоги, особливо на ранніх стадіях

можуть мати клініку ГРВІ, фармацевту треба в'яснити при відпуску ОТС-препаратів, чи нема у пацієнтів *загрозливих симптомів*.

### **Загрозливі симптоми при простуді**

1. Затруднене дихання, неможливість виговорити пару слів між вдихами.
2. Неможливість проковтувати слину.
3. Різке збільшення мигдаликів, виразкування і нальоти на них. За наявності нальотів на мигдаликах необхідно зробити посів мазка із зіва з метою своєчасного виявлення стрептококової ангіни або дифтерії.
4. Біль в горлі з висипаннями на шкірі чи її свербіння.
5. Ангіна повторюється 3-4 рази в рік, на ногах і обличчі появилися набряки.
6. Яскраве палаюче червоне горло.
7. Болючість лімфовузлів при обмацуванні.
8. Біль в горлі з болем в серці, втомою, задишкою, припуханням суглобів.
9. Біль в горлі з болем голови, вух, живота.
10. Біль в горлі і зміна кольору сечі.
11. Припухлість шиї.
12. Поєднання болю в горлі з вираженими симптомами інтоксикації – різка загальна слабкість, ломота в тілі, інтенсивний головний біль, порушення свідомості. Якщо протягом 2 діб після проведення симптоматичного лікування біль у горлі зберігається, необхідно обов'язково звернутись до лікаря.
13. Температура тіла  $> 38,5^{\circ} \text{C}$ .
14. Підвищення температури більше  $38 - 38,5^{\circ} \text{C}$  більше 3-х днів.

15. Підвищення температури супроводжується сильними болями, задишкою, порушенням чи втратою свідомості, судомами.
16. Температура  $> 37,5^{\circ}\text{C}$  триває 2 тижні і більше.
17. Неоднократне підвищення  $t^0$  без видимої причини з недо-моганням, слабкістю.
18. Температура піднімається  $> 40^{\circ}\text{C}$  – негайно звернутися до лікаря. Особливо небезпечна  $t^0 > 40^{\circ}\text{C}$  зі спазмом судин шкіри (злякисна) – це „мармуровий” колір шкіри, холодні на дотик кінцівки, судоми.
19. Неприємний запах з носа.
20. Кров’яністі чи гнійні виділення з носа.
21. Виділення з однієї половини носа.
22. Кашель, температура більше тижня.
23. Кашель з болем в ділянці лоба, перенісся чи зі зниженням слуху.
24. Кашель, що не проходить протягом 7-ми днів.
25. Кашель тривалістю більше тижня, особливо, коли він прогресує.
26. Кашель, що супроводжується  $t 37,5^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C}$ .
27. Кашель з  $t > 38^{\circ}\text{C}$  протягом 3-х днів.
28. Кашель з задишкою, болями в грудній клітці при диханні.
29. Кашель із виділенням густого зеленуватого харкотиння.
30. Кашель з виділенням харкотиння з прожилками крові.
31. Кашель з приступами задухи.
32. Раптовий приступ сильного кашлю.
33. Сильний кашель протягом години безперервний.
34. Кашель з висипаннями на шкірі.



35. Велика кількість харкотиння.

36. Кашель і явища бронхоспазму супроводжуються ринітом.

37. Зміна голосу

38. Виражена пітливість (особливо вночі), дрижаки.

39. Виражена пітливість (особливо вночі), дрижаки.

Тактика: при непорушеному (дуже) загальному стані при ГРВІ знижувати температуру тіла при 38 0С і більше (бо знижується імунітет).

### **Загрозливі симптоми простуди у дітей:**

- Перший епізод простуди у дитини.
- Підвищення температури тіла більше 39° С.
- Температура тіла більше 38,5-39° (для дітей до 2 місяців – більше 38°) протягом 2 днів і більше.
- Субфебрильна температура більше 7 днів.
- Виникнення судом на тлі навіть незначного підвищення температури тіла.
- Порушення свідомості при будь-якій температурі тіла.
- Підвищення температури тіла більше 38°С у дітей будь-якого віку з супутніми захворюваннями серцево-судинної системи чи головного мозку.
- Поява незвичних симптомів або важчий, аніж зазвичай, перебіг захворювання.
- Почащене чи затруднене дихання, приступоподібний «гавкаючий» кашель, зміна і охриплість голосу, задишка.
- Наявність вушного або інтенсивного головного болю.
- Гнійний або кров'янистий характер виділень з носа.
- Поява шкірних висипань.

## **6.2. Напрямки та засоби симптоматичної терапії простудних захворювань**

Необхідно з'ясувати інформацію про наступне:

- у кого виникла проблема (пацієнт, члени сім'ї, знайомі – діти чи дорослі);
- як давно виникло нездужання і скільки часу триває;
- яких заходів вжито перед зверненням до аптеки;
- які ліки вже приймались для полегшення стану.

**Алгоритм розмови провізора з відвідувачем аптеки зі скаргами на один або кілька симптомів простуди у дитини для обов'язкового направлення до лікаря або призначення безрецептурного ЛП в межах відповідального самолікування:**

Симптоми простуди появилися у дитини:

- після контакту з хворим;
- після переохолодження;
- в період акліматизації.

**ТАК**

**НІ**

Чи є у дитини:

- Хронічні захворювання ЛОР-органів;
- Інші хронічні соматичні чи ендокринні захворювання;
- Алергічні захворювання?

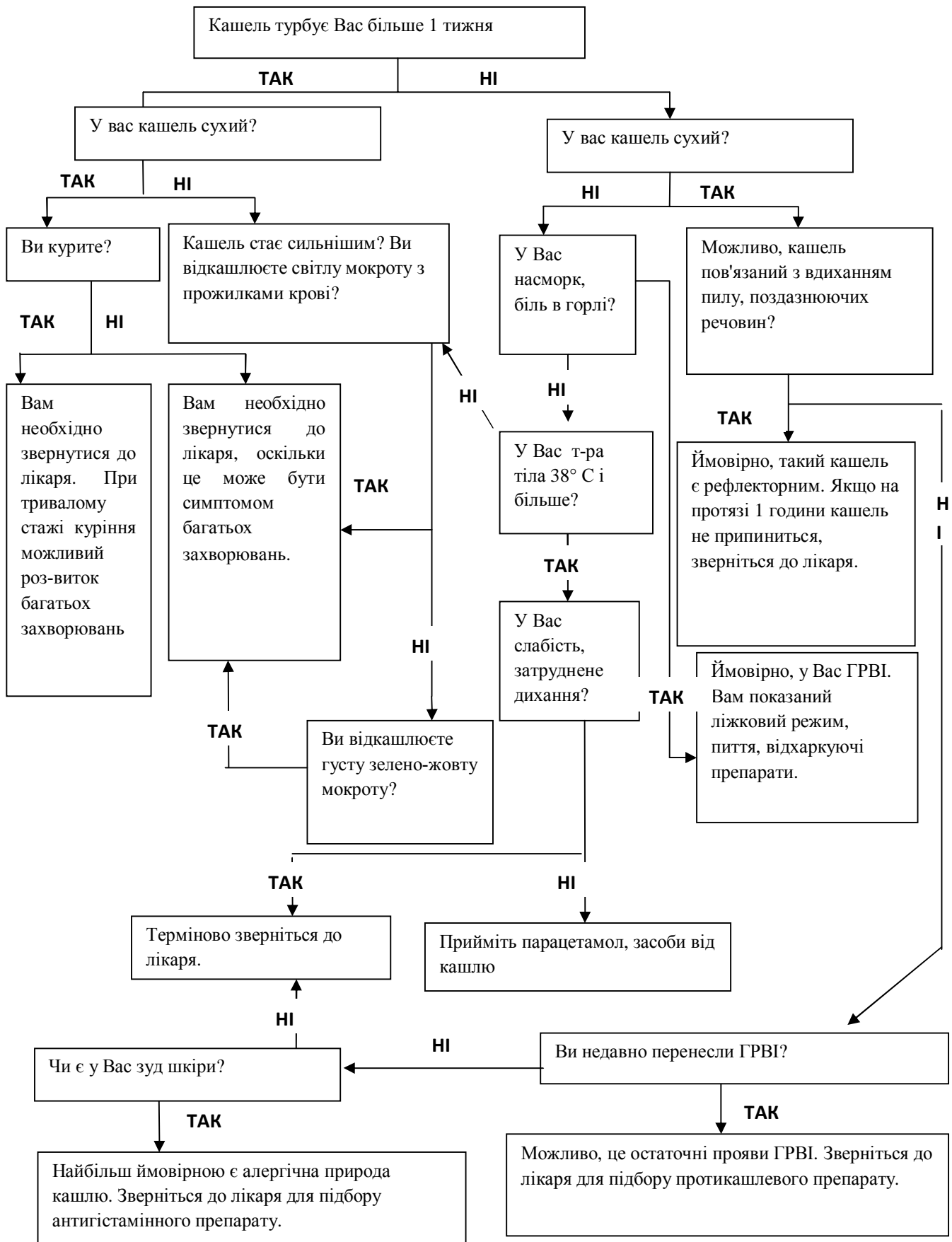
Для уточнення діагнозу і призначення лікування необхідна консультація лікаря

**НІ**

**ТАК**

Вам можна порекомендувати засоби для симптоматичної терапії простудних захворювань, а також засоби для місцевої терапії на основі рослинних ефірних масел для проведення інгаляцій, розтирань, ніжних ванночок.

# Алгоритм здійснення фармацевтичної опіки відвідувача аптеки з симптомами застуди



Хворим на цукровий діабет рекомендувати засоби в лікарській формі без цукру.

Жарознижуючі середники рекомендувати не приймати регулярно з метою профілактики наступного підвищення температури тіла. У дітей зниження температури тіла слід починати з фізичних методів охолодження – обтирання водою кімнатної температури, але не спиртовими розчинами чи оцтом). Не давати дітям з метою зниження температури тіла препарати ацетилсаліцилової кислоти в зв'язку з ризиком розвитку синдрому Рея.

Деконгестанти не приймати більше 2 тижнів.

Особам з обтяженим алергологічним анамнезом слід з обережністю призначати багатокomпонентні препарати на рослинній основі, оскільки можливий розвиток алергічних реакцій до окремого компоненту.

Перелік фармакологічних груп препаратів і лікарських форм, які використовуються при синдромах простуди поданий у таблиці 81.

*ТАБЛИЦЯ 81*

Кашель вологий	Відхаркуючі середники на основі рослинних компонентів, інгаляції з ефірними маслами, розтирання грудної клітки з використанням бальзамів, що містять ефірні масла
Кашель сухий	Протикашльові середники і секретолітики на рослинній основі; комбіновані; центральної дії й ін..
Головний біль, лихоманка, недомогання	Комбіновані препарати для лікування простуди
Насморк, закладеність носа	Препарати для лікування насморку, рослинні відхаркуючі препарати,

	інгаляції з ефірними маслами
Біль в горлі	Препарати для лікування болю в горлі (пастилки, таблетки, аерозолі й ін..

**Кашель** – це складний рефлекторний акт, який виникає як захисна реакція у відповідь на подразнення дихальних шляхів будь-яким агентом (мокрота, слиз, чужорідні тіла і т.д.) і направлений на видалення його з респіраторного тракту. Це найчастіша скарга при простуді й захворюваннях органів дихання. Але можливе виникнення кашлю і у цілком здорових людей - при подразненні дихальних шляхів пилом, різкими запахами, при вдиханні холодного чи сухого повітря. Кашель буває сухим (без виділення мокроти) і вологим (з виділенням мокроти).

Самолікування можливе за допомогою ОТС-препаратів тільки при ГРЗ-простуді і нетяжкій формі гострого бронхіту. При всіх інших випадках необхідна участь лікаря. Особливо треба пам'ятати про туберкульоз легень. Відповідальне самолікування можливе при кашлі з приводу гострих респіраторних захворювань, ларингіту (гавкаючий кашель, подряпування в горлі), трахеїту (болючий кашель з металевим відтінком), гострого бронхіту на початкових етапах – глибокий, болючий кашель, при вдиханні подразнюючих речовин (за умов відсутності ураження загального стану).

Для симптоматичного лікування кашлю використовують наступні фармакотерапевтичні групи препаратів, що відпускаються як безрецептурні лікарські засоби:

1) Муколітичні засоби - прямої дії (ацетилцистеїн) і непрямой дії (амброксол, бромгексин, карбоцистеїн), експекторанти – (гвайфенезин, ердостеїн, алтея лікарська, листя евкаліпту, подорожник великий, корінь солодки, листя плюща), комбіновані препарати (аджиколд рослинний сироп, актифед експекторант, антитусин, атма, бро-зедекс,

бронхіал з різними рослинами відхаркувальної дії і вітаміном С, бронхіпрет, бронхомед, бронхосан, бронхофіт, геломиртол, гербіон сироп подорожника, гриппал з квітками липи і вітаміном С, грудний еліксир, доктор кашель, доктор МОМ, евкабал, екстра терм, інгалін, колдакт бронхо, кука, лінкос, лоркоф, мукалітан, мілістан від кашлю, пекторал, пектусин, пертусин, плантіс імуно+плюс, седорил АСГ, стоптусин, суприма-бронхо, таблетки від кашлю, траві сил, трайфед, цетрасепт з ісландським мохом.

2) Протикашльові препарати - наркотичні (кодеїн + терпінгідрат + натрію гідрокарбонат або кодеїн з екстрактом термопсису сухого і коренем солодки) і ненаркотичні протикашльові засоби (бутамірат, окселадин, преноксдіазин, а також комбіновані протикашльові засоби: алекс плюс, бронхобрю, бронхолітин, бронхоцин, вокасепт, глікодин, комбігрип, кофекс, стодаль, тос-май, тофф плюс, туссин плюс, стоптусин.

При визначенні провізором *фармакотерапевтичної групи ЛП, лікарської форми та шляху введення* слід пам'ятати, що

– протикашльові засоби не призначаються при виділенні великої кількості харкотиння;

– кодеїн, декстрометорфан при тривалому вживанні або у більших дозах пригнічують ЦНС і дихання, не призначають дітям до 2 років, вагітним і годуючим жінкам;

– окселадин (тусупрекс), бутамірат і декстрометорфан викликають кволість, головокружіння і не призначаються водіям і особам, котрі повинні бути уважними;

– бутамірат у великих дозах може викликати блювання, пониження АТ, діарею, пригнічує ЦНС, його у препаратах не призначають дітям до 2 років, вагітним і годуючим жінкам;

– лібексин вживають, не розжовуючи, – через втрату чутливості слизової рота і глотки (має анестезуючі властивості), він викликає сухість в роті і глотці. Його призначають при низькому АТ;

– лікування ацетилцистеїном слід починати з невисоких доз (100-200 мг), оскільки можливий непередбачуваний ефект у вигляді гіперсекреції;

- ацетилцистеїн (АЦЦ) може викликати легеневі кровотечі, порушувати функцію печінки і нирок, у хворих на БА викликати бронхоспазм;
- ацетилцистеїн протипоказаний у 1 триместрі вагітності;
- розчин АЦЦ не поєднувати в одному шприці з антибіотиками, при пероральному вживанні антибіотики слід приймати через 2 год;
- амброксол і бромгексин можуть підвищити активність трансаміназ печінки, не сумісні з лужними розчинами, кодеїновими препаратами й холінолітиками;
- амброксол протипоказаний у 1 триместрі вагітності;
- карбоцистеїн не рекомендують особам з ерозивно-виразковими поразками ШКТ;
- відхаркувальні засоби не поєднують з протикашльовими, антигістамінними (згущення харкотиння!); сечогінними, послаблюючими (обезводнення!) засобами;
- відхаркувальні препарати рефлексорної дії при перевищенні дози викликають блювання, протипоказані при захворюваннях шлунка;
- відхаркувальні засоби запивають лужним питтям в додатковій кількості (на 15 – 20 % рідини більше, ніж фізіологічні потреби);
- слід попередити, що клінічний ефект від відхаркувальних засобів настає на 6-7 день, а в перші 2-3 дні вживання препаратів кашель і виділення харкотиння посилюються;
- при гострому процесі перевагу треба віддавати рослинним препаратам, бо рослинні відвари здійснюють регенерацію слизової бронхів завдяки мікроелементам, біогенним стимуляторам;
- при передозуванні йодидів розвивається йодизм (риніт, сонливість), гіпертиреоз (особливо після 40 років);
- лікування ацетилцистеїном треба починати з невисоких доз (100–200 мг), тому що ефект високих доз може бути непередбачуваним і приводити до вираженої гіперсекреції;
- при пероральному прийомі ацетилцистеїну антибіотики треба приймати через 2 год;
- бромгексин та амброксол не сумісні з лужними розчинами, з препаратами, які містять кодеїн, з холінолітиками;
- амброксол збільшує ступінь проникнення антибіотиків в бронхіальний секрет та слизову оболонку бронхів;
- карбоцистеїн не призначають особам з ерозивно-виразковими ураженнями шлунково-кишкового тракту;
- відхаркувальні лікарські засоби не призначають лежачим хворим.



**Побічні властивості:** диспепсії, алергії, пониження АТ. Крім того кодеїнвмісні засоби викликають закрепи, пригнічення дихального центру, залежність.

**Риніт (насморк)** - це один з симптомів ГРЗ, але також може бути проявом

- 1) алергії;
- 2) самостійним захворюванням, яке потребує консультації лікаря;
- 3) аденоїдів;
- 4) чужерідного тіла в носовому ході (з гнійними виділеннями, кровотечами);
- 5) синуситу (гострого чи хронічного) – затруднене носове дихання, біль, субфебрилітет;
- 6) озени (смердючий насморк) – хронічне захворювання з різкою атрофією слизової – густі виділення, що зсохлися в смердючі кірки, свербіння в носі, різке зниження нюху;
- 7) інфекційних захворювань (грип, дифтерія і т.д.).

### **Напрямки симптоматичної терапії при риніті-ГРЗ**

1. Промивання носа з піпетки фізіологічним розчином 3-4 рази в день.
2. Краплі в ніс з судиннозвужуючими препаратами.
3. Інтраназальні спреї.
4. Комбіновані пероральні препарати для лікування ГРЗ.

Для лікування ринітів використовують наступні групи препаратів:

*Симпатоміметики*, які через стимуляцію  $\alpha$ -рецепторів при  $\alpha$ -місцевому вживанні мають судинозвужувальну дію; сприяють

зменшенню набряку і гіперемії слизової; зменшують кількість секрету; полегшують носове дихання.

Але мають ряд побічних ефектів - стимуляція ЦНС; підвищення збудливості; порушення сну; тремор; біль голови; зниження апетиту, підвищення АТ; аритмії серця.

В основному використовують фенілпропаноламін і псевдоефедрин. Вони є рецептурними препаратами.

*Селективні  $\alpha$ 1-адреноміметики* мають менший вплив на ЦНС.

Це оксиметазолін (назол, назівін, диназолін, фазин); трамазолін (лазолназал); тетризолін (тизін); нафазолін (нафтизін, санорин); ксиметазолін (галазолін, фармазолін); фенілефрин (колдрекс, мілі носік, ринопронт).

Але у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, тиреотоксикозом, цукровим діабетом і при частому закапуванні можуть виникати побічні ефекти. Крім того, після закапування через деякий час підсилюється приток крові – реактивна гіперемія і відновлюється секреція. Можлива атрофія слизової при тривалому вживанні.

*Для дітей* до 6 років використовують краплі в ніс оксиметазоліну 0,01% розчин;

- після 6 років краплі в ніс оксиметазоліну 0,025% розчин;
- спрей оксиметазоліну 0,05% розчин;
- спрей і дозований аерозоль ксилометазолін 0,05%, 0,1%.

*Інші засоби*

Салін (0,6% NaCl) для промивання носа.

Піносол (олія сосни звичайної, евкалиптова олія, тімол, токоферолу ацетат) має протимікробну, протизапальну і протинабрякову дію. Кожну годину, потім 3-4 рази на добу. Добре поєднується з іншими судинозвужувальними засобами. Протипоказаний дітям до 1 року, при алергії. Може дати відчуття печії, гіперемію.

Синупрет, синуфорте – рослинні препарати.

Бороментол (кислота борна, ментол, вазелін) – антисептична, слаба болезаспокійлива дія. Відчуття печії як побічна дія. Протипоказаний дітям до 1 року.

ІРС-19 – інтраназальний імуномодулятор з лізатом бактерій.

Біопарокс – фузафунгін

Ізофра – фраміцетину сульфат – антибіотик групи аміноглікозидів.

### **Комбіновані препарати**

Колдакт (хлорфенамін мелеат-Н1-гістаміноблокатор, фенілпропаноламін – симпатолітик) – протинабрякова, протизапальна й протиалергічна дія. Капсули містять багатошарові гранули з поступовим звільненням і дають стабільну концентрацію. Не поєднувати з алкоголем, не керувати транспортом. Дає головокружіння, безсоння, сухість. Протипоказаний дітям до 1 року, вагітним і годувальницям, при ІХС і АГ.

Контак, орінол – склад і дія аналогічні.

Колд-флю, крім вище описаних, має парацетамол і кофеїн, тому має ще і жарознижувальну дію.

Фервекс (парацетамол, фенілпропаніол гідрохлорид) – протизапальна, анальгезуюча дія, полегшує носове дихання.

Рінопронт (фенілефрин і карбіноксамін).

При відпуску препаратів слід зробити рекомендації:

1. Всі деконгестанти рекомендується приймати не більше 2 тижнів.

2. Препарати на основі псевдоєфедрину і фенілпропаноаміну01 можуть викликати відчуття неспокою, безсоння, тремор. При їх застосуванні існує ризик виникнення інсультів та порушення серцевого ритму, а також можлива затримка сечі у пацієнтів з гіпертрофією простати.

3. Препарати фенілпропаноламіну не слід поєднувати з індометацином;

4. Препарати на основі хлорфеніламіну і фенілпропаноламіну несумісні з алкоголем, а також протипоказані водіям та людям, робота яких потребує підвищеної концентрації уваги.

5. Симпатоміметики з обережністю назначають пацієнтам з артеріальною гіпертензією або гіпертиреозом (ймовірно підвищення АТ), з глаукомою (можливе підвищення внутрішньоочного тиску).

6. Симпатоміметики посилюють дію і побічні ефекти антидепресантів, психостимуляторів, інгібіторів моноамінооксидази), а також інших судиннозвужуючих препаратів.

7. Симпатоміметики можуть послаблювати дію седативних препаратів, антигіпертензивних препаратів, а при комбінації з  $\beta$ -адреноблокаторами можливі порушення серцевого ритму.

8. Фенірамін та хлорфеніламін протипоказані пацієнтам з гіперплазією простати, а також з глаукомою.

**Біль в горлі** - це частий симптом ГРЗ, але буває також при ангіні (гостре інфекційне запалення мигдаликів), тонзиліті (хронічне запалення мигдаликів).

Важливо пам'ятати, що поряд з вірусами ангіну можуть викликати гемолітичний стрептокок (збудник скарлатини), дифтерійна паличка. За наявності нальотів на мигдаликах необхідно зробити посів з мазка з метою своєчасного виявлення стрептококової ангіни або дифтерії. Стрептококова ангіна дає серйозні ускладнення – ревматизм, гломерулонефрит. Якщо протягом 2 діб після проведення симптоматичного лікування біль у горлі зберігається, необхідно звернутись до лікаря.

*Симптоматична терапія болю в горлі: полоскання горла в'яжучими й антисептичними засобами, антисептичні пастилки, ледяники, що містять прості антисептичні засоби – амбазон, ацетиламініонітропропоксибензен, гексетидин, граміцидин С, декаметоксин, фенол, флурбіпрофен, холіну саліцилати, цетилпіридин; комбіновані антисептичні засоби – амілметакрезол з дихлорбензиловим спиртом і лідокаїном чи кислотою аскорбіною, декваліній з дибукаїном чи кислотою аскорбіною, дихлорбензиловий спирт з ментолом, анетолом і олією м'яти перцевої, йод з калію йодидом і гліцерином, лізоцим з піридоксином, сульфаніламід з сульфатіазолом,*

тимолом, оліями евкаліптовою і м'яти перцевої, хлоргексидин з кислотою аскорбіноюю і тетракаїном чи лідокаїном.

Корисними є препарати з рослин – квіток нагідок, ромашки лікарської, екстракт ісландського моху, листя евкаліпту, обліпихової олії, хлорофіліпту, гомеопатичні препарати – ангінал, ангін-гран, тонзилотрен, фарингол тощо, прополіс.

Проте слід пам'ятати, що:

– лікарські засоби, які містять фенол, з обережністю призначають хворим з порушенням функції печінки, а також в період вагітності і годування грудьми;

– препарати, які містять йод, не призначають пацієнтам з порушенням функції щитовидної залози;

– прийом лікарських засобів, які містять амілметакрезол, може супроводжуватися відчуттям дискомфорту в шлунку;

– при одночасному застосуванні препаратів, які містять лізоцим і піридоксину гідрохлорид, з антибактеріальними засобами (пеніцилін, хлорамфенікол, нітрофурантоїн) відмічають підсилення протимікробної активності останніх;

– препарат, який містить лізоцим і піридоксину гідрохлорид, поєднує місцевий протизапальний ефект та підвищення неспецифічної резистентності організму;

– лікарські засоби, які містять місцеві анестетики, можуть викликати відчуття заніміння в роті;

– лікарські засоби у формі спиртової настоянки не призначають для внутрішнього прийому протягом тривалого часу.

**Діючі препарати** – слабкі антисептики (фалімінт), ефірні олії, місцевоанестезуючі речовини, рослинні препарати (тонзилгонн, тонзіпрет).

Випускають в *аерозолях* - каметон (хлоробутанолгідрат, ментол, камфора, олії евкаліптова і вазелінова) має місцевоанестезуючу, антисептичну, протизапальну дію;

– камфомен (фурацилін, ментол, олії камфорна, евкаліптова, рицинова, оливкова) – місцева протизапальна й антимікробна дія;

– інгаліпт (сульфаніламід, сульфатіазол, олії евкаліптова і м'яти перцевої);

– стопангін (олії анісова, м'яти перцевої, евкаліптова) – з інтервалом 4 – 6 год. При передозуванні – відчуття печії в роті. Не допускається їзда на автомобілі. Випускається також у вигляді розчину для полоскання;

– коллустан (ментол, хлоргекседин, амілеїн);

– гекспрей з біклотімолом;

– ІРС-19 – суспензія лізатів бактерій для інтраназального введення;

– гівалекс – (гексетидин, холіну саліцилат, хлорбутанолу хемігідрат);

– біопарокс – фузафунгін. Їх основна перевага – висока концентрація речовини на місці патології.

Випускають у *льодяниках*: - стрепсілс (амілметакрезол + дихлорбензиловий спирт) – антисептична дія для Г+ і Г- мікроорганізми, знеболююча. Є в 4-ьох варіантах:

– з оліями анісовою і м'яти перцевої;

– аскорбіновою кислотою;

– медом і лимоном;

– евкаліптовою олією і ментолом. По 1 льодянику кожних 2 – 3 год., але не більше 8 на добу. Побічна дія: дискомфорт у шлунку при передозуванні;

– стрепсілс-плюс – містить лідокаїн. При вагітності – строго за показаннями, при ЦД – 1 штука містить 2,6г цукру;

– колдрекс Ларі Плюс (диклонін) – серія льодяників з 4 різними смаковими додатками. Має швидку анальгезуючу дію. 1 леденець вживають кожних 2 год. Дає відчуття оніміння в роті. При передозуванні - ефекти як при передозуванні новокаїну. Рекомендовано дітям після 3 років.

**Таблетки для розсмоктування - фарінгосепт (амбазон) – антисептичний засіб. Утримання від їди і рідин – 3 год;**

– гексаліз – таблетки з лізоцимом, еноксилоном і біклотімолом;

– імудон – таблетки суміші лізатів бактерій;

– септефрил (декаметоксин) – сублингвальні до повного розсмоктування. Можлива гіперсалівація. Утримання від їди і рідини 1 – 2 год;

- нео-ангін (ментол, олії анісова і м'яти перцевої) – з інтервалом в 2 – 3 год. Дітям після 6 років;
- фалімінт – драже з ацетиламінонітропропроксибенzenом;
- Др. Тайс Ангї-септ (ментол, олія м'яти перцевої);
- лісобакт – таблетки з лізоцимом;
- декатилен – таблетки з деквалінію хлоридом і дибукаїном;
- сибідин – таблетки з хлоргексидином і аскорбіновою кислотою;
- стрепсілс інтенсив – таблетки з флурбіпрофену.

**Пастилки**, наприклад, септолете (хлоридбензалконію, ментол, олії евкалиптова і м'яти перцевої) – антисептична, слабопротизапальна, дезодоруюча дії, фунгіцидна для *Candida albicans*. Має високу поверхневу активність і проникає всередину мигдалин.

**Підвищення температури тіла (лихоманка).** Лихоманка – типова неспецифічна реакція організму, що виникає при збудженні центру терморегуляції надлишком пірогенів (термостабільних високомолекулярних речовин, які утворюються мікроорганізмами або тканинами організму людини). Підвищена температура – це більше 37°C.

Помірна підвищена температура при інфекційних захворюваннях мобілізує захисні сили організму. Гіперпіретична лихоманка (>41°C) – підвищує тонус симпатичної нервової системи, дихального центру, потребу органів у кисні, затримується натрій, хлор і вода, розвиваються набряки, виникає спазм судин, відбувається централізація кровообігу. Гіпоксія міокарда зі зниженням скоротливої здатності, гіпоксія мозку з його набряком, судоми.

Типи підвищення температури:

1. субфебрильна – 37-37,9°C
2. фебрильна 38-38,9°C
3. піретична 39-39,9°C
4. гіперпіретична  $\geq 40^\circ\text{C}$ .

Підвищення температури як симптом може зустрічатися при інфекційних (вірусних, бактеріальних і грибкових) та неінфекційних захворюваннях: обширних крововиливах, аутоімунних процесах,

алергічних станах, некрозі тканин, злоякісних новотворах. Лихоманка може мати психогенний характер при захворюваннях ЦНС і бути реакцією на стрес.

У дітей причинами лихоманки можуть бути, крім того, прорізування зубів; обезводнення; перегрівання.

**Симптоматична терапія лихоманки.** Тривалість самолікування не більше 2 днів, при неефективності – викликати лікаря. Поєднувати терапію з протикашлевими, з засобами для лікування болю в горлі. Не поєднувати жаропонижуючі препарати з антибіотиками (маскується ефект антибактеріальної терапії).

### **Безрецептурні препарати при високій температурі**

1. Парацетамол (панадол, колдрекс, солпадеїн, коладол, мілістан).
2. Ацетилсаліцилова кислота.
3. Ібупрофен (солпафлекс, нурофен).
4. Афлубін – імуномодулятор, комплексний препарат у таблетках і флаконі.

**Жарознижувальні препарати бувають у таких лікарських формах:**

1. Таблетки – але не всі пацієнти можуть ковтати, повільний ефект, подразнення ШКТ, алергія від баластних речовин.
2. Швидкорозчинні – шипучі таблетки.
3. Капсули з мікрогранулами.
4. Сиропи/суспензії.
5. Свічки/суппозиторії.

Провізор повинен *проінформувати* відвідувача аптеки, що на субфебрильну температуру препарати не впливають. Призначення



роблять після 38°C. Парацетамол має найменше побічних ефектів. Панадол – очищений парацетамол – можна призначати всім – дітям, хворим літнього віку, вагітним, хворим з патологією шлунково-кишкового тракту, пацієнтам з бронхіальною астмою, патологією нирок і алергією до ацетилсаліцилової кислоти. При неефективності парацетамолу призначають ібупрофен (нурофен). Всі жарознижувальні, особливо ацетилсаліцилову кислоту, обережно призначати хворим на бронхіальну астму, виразки шлунковокишкового тракту, зі схильністю до кровотеч, з захворюваннями печінки, при нирковій недостатності. Всі препарати приймати після їди. Ацетилсаліцилова кислота знижує агрегацію тромбоцитів, сприяє кровотечам, знижує діуретичний ефект петлевих діуретиків. Ібупрофен обережно поєднують з антикоагулянтами, антигіпертензивними препаратами, тіазидними діуретиками. Ібупрофен дає головокружіння, тому з обережністю призначають водіям.

Вагітним заборонена ацетилсаліцилова кислота, анальгін, індометацин, ібупрофен, напроксен, мефенамінова кислота.

### **6.3. Сучасні лікарські форми для лікування застуди й особливості їх використання. Взаємодія безрецептурних ЛП для лікування простуди з їжею й алкоголем**

Принципи дії і особливості застосування сучасних лікарських форм для лікування хвороб органів дихання (спінхалери тощо) описані у розділі 2, глава 4.

Для дітей випускається багато лікарських засобів у вигляді сиропів. Солодкі на смак сиропи *та засоби у яскравих упаковках* зберігати у недоступних для дітей місцях для запобігання передозування.

Для лікування риніту використовують наступні сучасні лікарські форми:

– *краплі до носа* для ГРЗ – використовують водні розчини. Прочистити ніс. По 3-4 краплі в кожен носовий хід при закинутій назад голові, яка утримується ще кілька хвилин в тому ж стані;

– *інтраназальні аерозолі (спреї)*. Тримавши голову прямо, вводять наконечник в носовий хід, натискають один раз і втягують повітря носом;

– *назальні гелі*. Після очистки носа мізинцем вносять глибоко в кожен носовий хід. Дітям і людям похилого віку гель можна вносити ватяними паличками і тампонами;

– *казальні мазі й креми у вигляді стовпчика* довжиною 0,5 см на ватному тампоні 3-4 рази на добу наносять на передню частину слизової носової порожнини. Рівномірно здавлюючи крила носа, розподіляють по слизовій;

– *лікарські форми місцевого застосування* – аерозолі (спреї), лікувальні льодяники (драже, пастилки, таблетки для розсмоктування).

*Аерозолі* - перед застосуванням препаратів у цій формі необхідно прополоскати рот теплою водою. Після зрошення лікарським засобом у формі спрею не рекомендується вживати рідини та їжу протягом 30 хв. Їх не призначають дітям до 3 років. Не можна вдихати аерозолі для лікування болю в горлі! Аерозолі застосовують у дітей віком від 6–8 років за умов, що дитина не опирається наявності стороннього предмету в роті та вміє керувати диханням, але деякі спреї можна застосовувати з 3 років. Натискають 2 – 3 рази, поки розчин не попаде в розпилювач, тоді його вводять в порожнину рота, натискають на основу розпилювача під час затриманого дихання один раз вправо, другий – вліво. Утримувати препарат 3 – 5 хв, не вживати рідини чи їжі. Перед вживанням і після нього аплікатор промивають теплою водою. В аерозолях випускають комбіновані ЛП – каметон, камфомен, інгаліпт й інші.

*Лікувальні льодяники* містять, крім лікарської речовини, підсолоджувач і харчові добавки. Спеціальна технологія забезпечує повільне вивільнення активних речовин в порожнині рота. Лікувальні льодяники і таблетки для розсмоктування слід утримувати в роті до повного розчинення і ні в якому разі не розжовувати. Хворим на

цукровий діабет призначають спеціальні лікарські засоби у вигляді льодяників, пастилок, таблеток, які не містять цукор.

Дітям призначають льодяники в тому віці, коли вони вже смоктали цукерки. Оберігати лікувальні льодяники від дітей. Після прийому препаратів у формі льодяників і таблеток для розсмоктування необхідно утримуватися від вживання рідини та їжі протягом 1–2 год.

Широко вживаними, особливо для лікування болю в горлі, є таблетки для розсмоктування і пастилки.

### **Взаємодія безрецептурних ЛП для лікування простуди з їжею й алкоголем**

Всі протикашльові препарати і особливо кодеїн, комбіновані препарати для лікування риніту з хлорфеніламілом і фенілпропаноламіном (колдакт, контакт, фінол, колд-флю) не поєднують з алкоголем.

Важливо проінформувати пацієнта, що після зрошення носоглотки лікарським засобом у формі спрею не рекомендується вживати рідини та їжу протягом 30 хв. Аналогічно лікувальні льодяники і таблетки для розсмоктування слід утримувати в роті до повного розчинення і не розжовувати, після чого утримуватися від вживання рідини та їжі протягом 1-2 год.

Жарознижуючі препарати слід приймати після їди і не поєднувати з алкоголем для попередження розвитку гастропатій. Їх виведення підсилюється при лужній реакції сечі, що знижує ефективність лікування. Підлужнюють сечу молочно-рослинні продукти, лужні мінеральні води, гідрокарбонат натрію. Підкислює сечу м'ясна їжа, кислота аскорбінова, кальцію й амонію хлорид.

**Особливості використання безрецептурних ЛП для лікування простуди у дітей:**

1. Зниження температури починають з фізичних методів охолодження (обтирання водою кімнатної температури, провітрювання приміщення).
2. В якості жарознижуючого середника препаратами вибору є парацетамол і нурофен (ібупрофен) у дитячих лікарських формах (у розчині діють через 30 – 60 хв., у свічках – через 3 год). Максимальна добова доза становить 60 мг/кг.
3. Протипоказане застосування для зниження лихоманки метамізолу натрію чи ацетилсаліцилової кислоти, хіба всі інші не переносяться, до 2 років – напроксен, до 12 років – диклофенак, до 14 років – індометацин.
4. Дітям перших 2 – 3 міс. жарознижувальні засоби призначають при  $> 38^{\circ}\text{C}$ .
5. Дітям перших 3 років призначають жарознижувальні при  $38^{\circ}\text{C}$ , якщо у них раніше спостерігали судоми.
6. Зазвичай застосування антипіретиків розпочинають при підвищенні температури тіла вище  $38^{\circ}\text{C}$ .
7. Для немовлят більш прийнятним є застосування лікарських засобів у вигляді супозиторіїв, але за наявності діареї супозиторії не застосовують. Перед введенням супозиторію необхідно очистити кишечник за допомогою клізми.
8. Після розкриття сиропи можуть зберігатися не більше 1 міс.
9. Обов'язковою процедурою для лікування риніту в дітей є промивання носових ходів сольовими розчинами або настоями (відварами) лікувальних трав.
10. Використання деконгестантів допустимо тільки у випадках вираженої закладеності носа, особливо вночі. Перевага надається розчинам у вигляді крапель, спрею і в концентрації, яка відповідає віку дитини.

11. Дітям до 3-х років не рекомендується вводити в носові ходи масляні розчини, так як в результаті попадання в легені це може призвести до розвитку пневмонії.

12. Для симптоматичного лікування кашлю доцільно використовувати комплексні рослинні препарати, які володіють протикашлевою і відхаркуючою діями.

13. Доцільно також є використання препаратів місцевої дії на основі ефірних рослинних масел. Їх можна використовувати у вигляді інгаляцій, розтирань та ніжних ванночок. Єдиним протипоказом є схильність дитини до алергії.

14. Препарати- симпатоміметики протипоказані дітям до 6 років.

15. Протикашлеві препарати з кофеїном, декстрометорфаном, бутаміратом не призначають дітям до 2 років. Глауцин (глаувент) у дітей знижує АТ через спазмолітичну дію.

16. Муколітичний засіб бромгексин не призначають дітям до 3-х років.

17. Для зменшення болю в горлі не призначають до 3 років прополіс і комбіновані з продуктами бджільництва, як і дітям до 12 років ЛЗ у формі спиртової настоянки для внутрішнього приймання.

18. Для симптоматичного лікування болю в горлі рекомендують колдрекс Ларі Плюс після 3 років і нео-ангін після 6 років.

**Особливості використання безрецептурних ЛП для лікування простуди у вагітних і лактуючих жінок** Для ліквідації простуди та її симптомів з метою зниження високої температури вагітним і лактуючим жінкам слід використовувати очищений парацетамол – панадол. Їм не призначають протикашлеві препарати з кодеїном, декатрометорфаном, бутаміратом. Муколітичні засоби амброксол, ацетилцистеїн протипоказані у першому триместрі вагітності.

Протипоказані при лікуванні риніту комбіновані засоби з фенілпропаноламіном (колдакт, контакт, фінол, колд-флю) та ЛЗ для

лікування болю в горлі, що містять фенол, а також ЛЗ у формі спиртової настоянки для внутрішнього застосування.

**Критеріями ефективності й безпечності лікування симптомів простуди** є зникнення у хворого скарг і ознак захворювання, підвищення якості життя і здатність виконувати фізичні навантаження. Об'єктивно ефективність терапії спреями, назальними краплями можна оцінити через 10-15 хв. після зменшення виділень з носа, жаропонижуючих засобів через 1-2 год. після їх застосування.

Критеріями безпечності деконгестантів є відсутність серцебиття, перебоїв у роботі серця, нудоти, тремору, підйому АТ. При тривалому застосуванні нестероїдних протизапальних засобів критерієм безпечності є відсутність кровоточивості з ясен, диспепсичних розладів з боку ШКТ.

#### **6.4. Немедикаментозні методи усунення симптомів застуди**

Пацієнтам з простудними захворюваннями необхідно дотримуватися ліжкового режиму, повноцінного харчування, дотримання санітарних норм (двічі на день – вологе прибирання, постійне провітрювання, при можливості – кварцування приміщення, для осіб, котрі доглядають хворих – засоби індивідуального захисту (марлеві пов'язки, маски).

Слід відмовитися від тютюнопаління (активного та пасивного), вживання алкоголю.

Раціональне харчування полягає у виключенні гострих, холодних чи надмірно гарячих страв, важкоперетравлюваних страв (жирні сорти риби та м'яса), збільшити надходження з їжею білків, вітамінів, давати багато теплого пиття (до 3-4 л/добу).

Коли біль в горлі є ознакою простуди, рекомендують багато теплого пиття; полоскання горла кожних 2 – 3 год; маленьким дітям – часте (кожні 1 – 2 год) пиття теплого чаю з лимоном або підігрітого фруктового соку; утримання від куріння і вдихання тютюнового диму, вживання алкоголю, гострої, холодної й гарячої їжі; сухе тепло на шию (компрес, світлотерапія лампою “Біоптрон”). При поганому

самопочутті – ліжковий режим. При нальотах на мигдаликах – посів з мазка для діагностики стрептококової ангіни чи дифтерії. Після 3-х днів болю в горлі – звернутися до лікаря.

Загальні рекомендації при лікуванні болю в горлі:

- при болю в горлі рекомендується вживання великої кількості теплої рідини;
- полоскання горла розчинами антисептиків проводити кожні 2–3 год;
- маленьким дітям, які не вміють полоскати горло, замінити полоскання на частий прийом теплового чаю з лимоном або підігрітого фруктового соку;
- необхідно утримуватися від куріння та вдихання тютюнового диму, вживання алкоголю, гострої, холодної або надмірно гарячої їжі;
- доцільним є застосування сухого тепла на ділянку шиї (зігрівальний компрес);
- перед вживання місцевих засобів для симптоматичного лікування болю в горлі (аерозолів, льодяників, таблеток для розсмоктування, пастилок) рекомендується полоскати рот теплою водою;
- після прийому місцевих засобів для симптоматичного лікування болю в горлі необхідно утримуватися від прийому їжі та рідини: пастилок, льодяників та таблеток для розсмоктування — 1–2 год, аерозолів — 3–5 хв;
- лікарські засоби у вигляді льодяників, пастилок, таблеток для розсмоктування необхідно утримувати в роті до повного розчинення і ні в якому разі не розжовувати;
- не вдихати аерозолі для лікування болю в горлі!
- аерозолі застосовують у дітей віком від 6–8 років за умов, що дитина не опирається наявності стороннього предмету в роті та вміє керувати диханням, але деякі спреї можна застосовувати з 3 років;
- у хворих на цукровий діабет застосовують лікарські засоби у вигляді льодяників та пастилок, які не містять цукор.

При риніті як симптомі простуди провізор повинен пояснити пацієнту, що перед вживанням ліків слід провести туалет носової порожнини; місцево препарати слід приймати через 3-4 год. для попередження передозування і пошкодження тканин носа; при

подразненні шкіри біля входу в ніс змазати її вазеліновою олією; часто провітрювати приміщення (чисте холодне повітря полегшує дихання).

При підвищеній температурі рекомендовано знизити фізичну активність, при високій температурі – ліжковий режим; регулярно провітрювати приміщення (температура комфорту); при підйомі температури (дрижаки!) – зігріти хворого, тепле покривало, а на висоті температури розкрити хворого і /або обтерти його водою кімнатної температури; зниження температури – це не ліквідація причини захворювання, але захід, направлений на покращення загального стану; жарознижуючі препарати не приймати регулярно (з метою профілактики), наступний прийом препарату зробити при повторному підйомі температури. Вживати 3 – 4 л рідини в день; з їжею давати багато вітамінів, виключити жирну їжу.

У період виздоровлення при відсутності підвищення температури тіла можна приймати теплі ванни з натуральними ефірними маслами.

## **6.5. Підходи до профілактики простудних захворювань**

Профілактикою простудних захворювань є здоровий спосіб життя – повноцінне збалансоване з вітамінами й мікроелементами харчування, достатнє перебування на свіжому повітрі круглий рік, загартування організму, починаючи з літнього періоду, - ходьба босими ногами по росі, купання у ріці, морі. Досить ефективним є вживання щодня таких овочів як цибуля і часник. З метою профілактики застуди в осінньо-зимовому періоді можна рекомендувати полівітаміни і засоби рослинного та мінерального походження (краплі Береш плюс, тонзилгон Н, евкабал бальзам С тощо). Крім того, для покращення імунного статусу, коли захворювання знаходиться у продромальному періоді (ще не зовсім розвинулися ознаки простуди), рекомендують вітчизняний препарат амізон, іммунал (препарат ехінації).

### **Тести для самоконтролю**

1. *В аптеку звернулася мама 2-х місячної дитини з проханням*



*видати жарознижувальний препарат. Який препарат Ви порекомендуєте для дитини?*

- A. Парацетамол
- B. Німесулід
- C. Ацетилсаліцилову кислоту
- D. Індометацин
- E. Диклофенак натрію

*2. Вагітна жінка 26-ти років (III триместр вагітності)*

*скаржиться на підвищення температури тіла до 39°C. Який жарознижувачий лікарський засіб можна запропонувати в даній ситуації?*

- A. Анальгін.
- B. Аспірин.
- C. Диклофенак.
- D. Парацетамол
- E. Індометацин

*3. Який найбільш раціональний препарат можна порекомендувати для лікування риніту при ГРВІ для дитини у віці 7 місяців?*

- A. Нафтизин
- B. Галазолін
- C. Піносол
- D. Мазь «Бороментол»
- E. 0,9% розчин кухонної солі в теплій воді

*4. Який препарат можна порекомендувати для симптоматичного лікування м'язового болю у дитини 5 років?*

- A. Целекоксиб
- B. Парацетамол
- C. Індометацин
- D. Диклофенак натрію
- E. Ацетилсаліцилова кислота

*5. Вагітна жінка (III триместр) захворіла на ГРВЗ з підвищенням температури тіла до 39° C. Який ЛЗ Ви зможете їй запропонувати?*

- A. Індометацин
- B. Целекоксиб
- C. Парацетамол
- D. Ацетилсаліцилова кислота
- E. Диклофенак натрію

*6. До провізора в аптеці звернулась жінка з проханням відпустити жарознижувачий засіб для дитини 8 місяців. Який препарат Ви порадите?*

- A. Парацетамол
- B. Ацетилсаліцилова кислота

- С. Індометацин
- Д. Диклофенак натрію
- Е. Піроксикам

7. До факторів, що сприяють розвитку простуди, відносяться всі, крім:

- А. Переохолодження
- В. Контакт з хворими
- С. Нераціональне харчування
- Д. Прогулянки
- Е. Надмірні фізичні навантаження

8. Клінічними варіантами простуди є всі захворювання, за винятком:

- А. Ларингіт
- В. Риніт
- С. Бронхіальна астма
- Д. Фарингіт
- Е. Трахеїт

9. До правил раціонального харчування при простуді відносять всі, крім:

- А. Багато теплого пиття
- В. Збільшення надходження з їдою жирів
- С. Збільшення надходження з їдою білків
- Д. Збільшення надходження з їдою вітамінів
- Е. Виключити гострі страви

10. До методів зниження підвищеної тіла у дітей відносяться всі, крім:

- А. Зниження за допомогою аспірину
- В. Обтирання водою кімнатної температури
- С. Зниження за допомогою панадолу
- Д. Зниження за допомогою нурофену
- Е. Зниження за допомогою парацетамолу

11. До факторів ризику захворюваності ГРВІ у дітей відносять всі, крім:

- А. Мала маса тіла при народженні
- В. Штучне вигодовування
- С. Надмірна завантаженість дитини в школі
- Д. Профілактичні прививки
- Е. Загальне чи місцеве переохолодження

12. Ваші рекомендації батькам для зниження частоти і тривалості простудних захворювань:

- А. Налагодити повноцінне харчування
- В. Часте миття рук
- С. Обмежити прогулянки на свіжому повітрі

- D. Профілактичні прививки
- E. Оздоровчі процедури

13. Які з наведених нижче симптомів риніту не є загрозовими?

- A. Поєднується з болями в ділянці лоба, перенісся
- B. Слизистий характер виділень тривалістю до 3-5 днів
- C. Поєднується з температурою тіла  $> 38^{\circ}\text{C}$ .
- D. Кров'янисті виділення з носа
- E. Гнійний характер виділень

14. До побічних ефектів симпатоміметиків для симптоматичного лікування риніту відносять всі, крім:

- A. Тремор рук
- B. Підвищення АТ
- C. Серцебиття
- D. Підвищення збудливості
- E. Зниження АТ

15. Можлива тривалість прийому деконгестантів:

- A. До 1 місяця
- B. До 5 днів
- C. До 1 тижня
- D. До 2 тижнів
- E. Постійно

16. Основними протипоказами до прийому симпатоміметиків є всі, крім:

- A. Бронхіальна астма
- B. Тиреотоксикоз
- C. Глаукома
- D. Вік до 6 років
- E. Артеріальна гіпертензія

17. Причинами сухого кашлю є всі, крім:

- A. Коклюш
- B. Ларингіт
- C. Бронхоектатична хвороба
- D. Трахеїт
- E. Гострий бронхіт на початкових етапах

18. Загрозовими симптомами для дитини при підвищеній температурі є всі, крім

- A. Субфебрильна температура більше 2-х тижнів.
- B. Висока температура при прорізуванні зубів
- C. Висока температура з задишкою
- D. Висока температура з втратою свідомості.
- E. Висока температура з болями в животі

19. Препаратом для симптоматичного лікування болю в горлі є всі, крім:

- A. Інгаліпт
- B. Каметон
- C. Гівалекс
- D. Саламол
- E. Стопангін

20. Який з наведених нижче препаратів не можна рекомендувати відвідувачу аптеки для самостійного лікування болю в горлі?

- A. Гівалекс
- B. Стрепсілс
- C. Камфомен
- D. Гексаспрей
- E. Біопарокс

21. Який з препаратів не відноситься до ненаркотичних протикашлевих препаратів?

- A. Бронхолітин
- B. Кодеїну фосфат
- C. Глаувент
- D. Тусупрекс
- E. Стоптусин

22. Відхаркуючими засобами є:

- A. Еуфілін, беротек
- B. Лібексин, тусупрекс
- C. Амбросан, бромгексин
- D. Декстрометорфан, фалімінт
- E. Всі вище перераховані

23. До відхаркуючих препаратів не відносять:

- A. Ацетилцистеїн
- B. Трипсин
- C. Мукалтин
- D. Бронхолітин
- E. Бромгексин

24. Протикашлевим ефектом не володіє:

- A. Цефодокс
- B. Лібексин
- C. Синекод
- D. Тусупрекс
- E. Фалімінт

25. Дитині призначено мікстуру, що містить відхаркувальний засіб. Щоб прискорити її одужання, мати самостійно підвищила дозу препарату, внаслідок чого у дитини виникло блювання. Назвіть можливий препарат:

- A. Відвар кореня алтеї
- B. Відвар кореня солодки
- C. Настій трави термопсису
- D. Кодеїну фосфат
- E. Етилморфіну гідро хлорид

26. Підберіть препарат для лікування риніту для немовляти:

- A. Нок-спрей
- B. Салін
- C. Ізофра
- D. Піносол
- E. Галазолін

27. Підберіть препарат для симптоматичного лікування болю в горлі:

- A. Фліксотид
- B. Біопарокс
- C. ІРС-19
- D. Алупент
- E. Гівалекс

28. Які з симптомів не є загрозливими при болю в горлі?

- A. Біль в горлі поєднується з болючістю лімфовузлів при обмацуванні
- B. Наявність нальотів на мигдаликах
- C. Неможливість проковтнути слину.
- D. Відчуття «першіння» в горлі при нормальній чи субфебрильній температурі
- E. Біль в горлі супроводжується болем вух, голови

29. Причинами вологого кашлю є всі, крім:

- A. Пневмонія

- B. Хронічний бронхіт
- C. Ларингіт
- D. Туберкульоз легень
- E. Бронхоектатична хвороба

30. Який препарат не показаний для симптоматичного лікування ГРВЗ у дорослого пацієнта в перші 2-3 дні?

- A. Мілістан
- B. Аугментин
- C. Колд-флю
- D. Фервекс
- E. Колдрекс

31. Порекомендуйте препарат вагітній жінці для самолікування:

- A. Анальгін
- B. аспірин
- C. панадол
- D. фалімінт
- E. ацетилцистеїн

### Еталони відповідей

1A, 2D, 3E, 4B, 5C, 6A, 7D, 8C, 9B, 10A, 11D, 12C, 13B, 14E, 15D, 16A, 17C, 18B, 19D, 20E, 21B, 22C, 23D, 24A, 25C, 26B, 27E, 28D, 29C, 30B, 31B.

## **Глава 7. Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних лікарських препаратів для симптоматичного лікування суглобового та м'язового болю**

Захворювання опорно-рухового апарату займають одне з провідних місць в структурі загальної захворюваності населення України. За даними ВООЗ біль в суглобах зустрічається у 30% населення, 20% - потребують систематичного лікування, 10% - частково непрацездатні, 5% - інваліди. За деякими оцінками кожний 7-й пацієнт, який звертається до поліклініки, має скарги на біль в суглобах чи м'язах. Найбільше виражений біль спостерігається при ревматоїдному артриті, остеопорозі, злоякісних новоутвореннях. На подібні типи хронічного болю страждають 10-20% дорослого населення землі, з них 25-40% не отримують адекватного лікування. Особливого значення захворювання суглобів набувають при зростанні тривалості життя. У людей старших 40 років ця патологія виявляється у 50% випадків, а після 70 років – у 90%.

### **7.1. Основні симптоми порушень функції кістково-м'язової системи, які можна лікувати без рецептурними ЛП в межах відповідального самолікування**

Основні симптоми захворювань опорно-рухового апарату – це: біль у суглобах і м'язах, набряки суглобів, деформація великих і дрібних суглобів, хруст у суглобах, затруднені рухи в суглобах. Без рецептурними ЛП в межах відповідального самолікування можна лікувати лише основні симптоми порушень функції кістково-м'язової системи – *суглобовий і м'язовий біль*.

Причинами *болу у суглобах* є системні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системна склеродермія, вузликівий периартеріїт, синдром Шегрена), порушення обмінних процесів у тканинах хряща і кістки (подагра, артроз, остеопороз), травма.

Системні захворювання сполучної тканини – це група вище перелічених захворювань, в основі яких лежить імунозапальний процес у сполучній тканині з ураженням багатьох органів, суглобів, м'язів, шкіри, мають деформуючий характер, виникають у молодому віці й швидко сприяють інвалідизації хворих. Захворювання обмінного характеру розвиваються поступово і змінюють якість життя спочатку, а при прогресуванні ведуть до інвалідизації пацієнтів, розвитку переломів кісток тощо. Подагра спричиняється збільшеним вмістом сечової кислоти у крові, яка відкладається у м'яких тканинах і суглобах. Дегенерацію суглобових хрящів кінцівок і хребта, яка невпинно прогресує, коли її не лікувати, супроводжується болями при фізичному навантаженні, називають артозом. Остеопорозом називають зменшення щільності кісткової тканини, що супроводжується схильністю до переломів. Остеопорозу сприяють зловживання кавою, менопаузальний період, куріння, прийом деяких груп ЛП (напр., глюкокортикостероїди).

Причинами *болу в м'язах* є простуда і ряд інфекційних захворювань, ниркова і печінкова недостатність, різні отруєння й інтоксикації, радикуліт, травми, надмірні фізичні навантаження, прийом діуретиків.

### **«Загрозливі» симптоми при суглобових і м'язових болях, які потребують звертання до лікаря:**

- біль у суглобах, з підвищенням температури, набряком суглоба, почервоніння шкіри над ним;
- біль у суглобах з висипкою на шкірі;
- біль у суглобах з ранковою скутістю;
- біль у суглобах, що виник через 2 тижні після ангіни чи іншого інфекційного процесу;
- біль в суглобах у поєднанні із втратою маси тіла, підвищеною втомлюваністю;
- біль в суглобах у поєднанні із м'язовою слабкістю;
- біль у суглобах у поєднанні з синдромом Рейно (похолодання і блідість пальців рук на холоді з відчуттям оніміння, зниженням чутливості);
- переважне ураження суглобів стопи (I пальця);

- переважне ураження колінних чи кульшових суглобів;
- приступи болю в суглобах, що починаються вночі чи вранці;
- біль в поєднанні з набряком, почервонінням і підвищенням температури суглоба;
- біль у суглобах після прийому діуретиків, алкоголю, кислоти ацетилсаліцилової;
- виникнення гострого болю в суглобі;
- біль протягом 2 днів у суглобі після травми;
- біль у м'язах у поєднанні з підвищенням температури;
- біль у суглобі більше тижня;
- біль у м'язах та суглобах, що зникає в лежачому положенні;
- до болю в м'язах приєднуються болі в ділянці шії, плечового пояса, грудної клітки;
- біль «стріляючого» характеру, з судомми, посилюється при кашлі.

Коли ні один з „загрозливих” симптомів не виявлений, можна застосувати місцево або прийняти один з безрецептурних протизапальних і знеболювальних препаратів, але коли це регулярно повторюється, потрібна консультація лікаря і повне обстеження.

### **Алгоритм вибору хворих для обов'язкового направлення до лікаря**

У першу чергу треба довідатися, чи виникнення болю в суглобах пацієнт пов'язує з травмою чи різкими рухами. Якщо так, то з'ясувати чи рухи в суглобі супроводжуються болем. Причиною болю може бути бурсит (запалення суглобової сумки), а також пошкодження м'яких тканин (м'язів, зв'язок). У такому випадку потрібно забезпечити спокій суглобу, призначити НПЗС (вольтарен). Якщо протягом 2-3 днів стан пацієнта не покращився обов'язково звернутись до лікаря!

У випадку, коли рухи в суглобі супроводжуються сильним болем, наявна деформація суглоба – негайно звернутись до лікаря! Якщо ні, то з'ясувати чи не було в анамнезі перенесене якесь інфекційне захворювання. Якщо так, то біль в яких суглобах турбує (великих чи дрібних), чи супроводжується набряком, відчуттям ранкової скутості, підвищенням температури тіла, почервонінням шкіри над ураженим

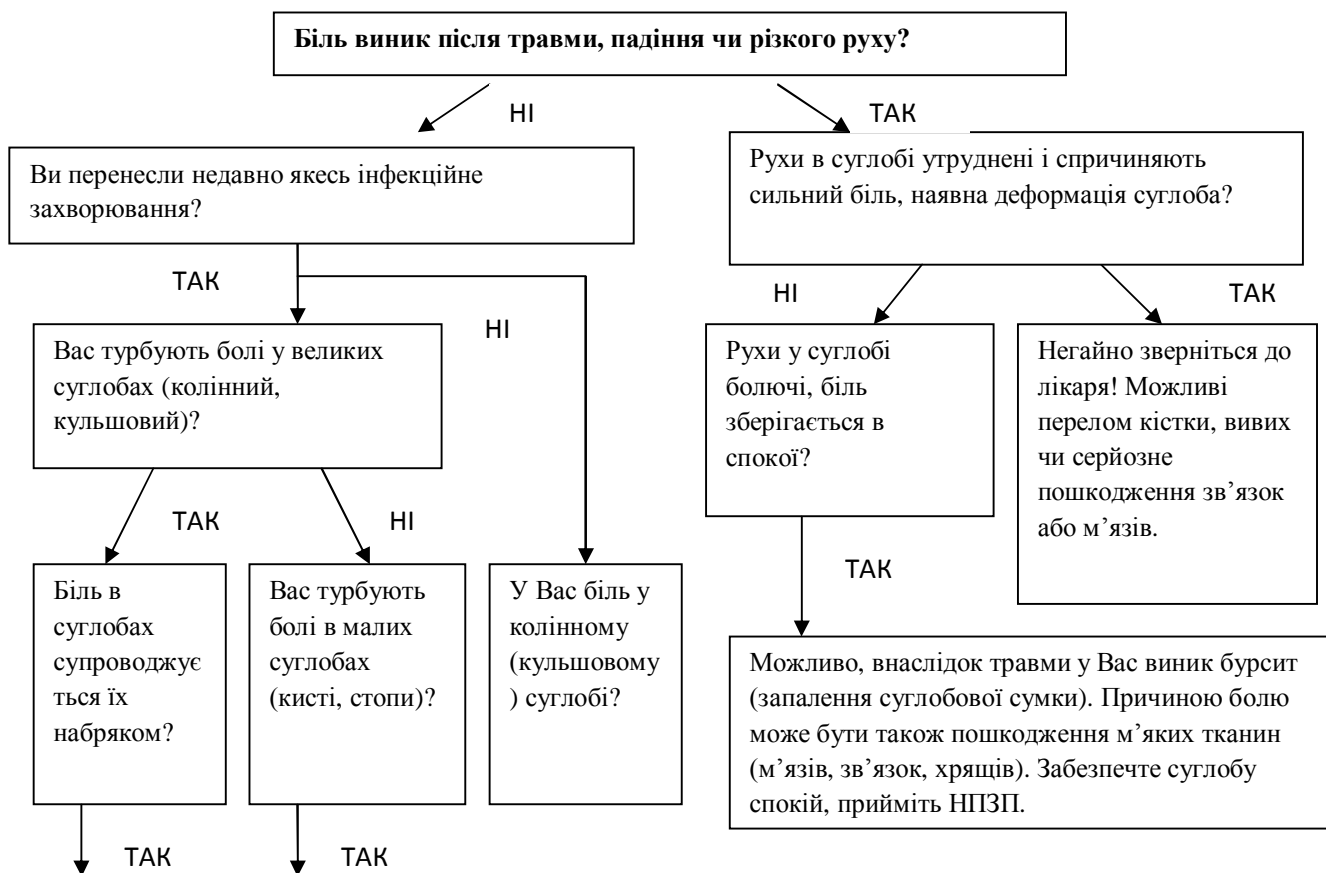


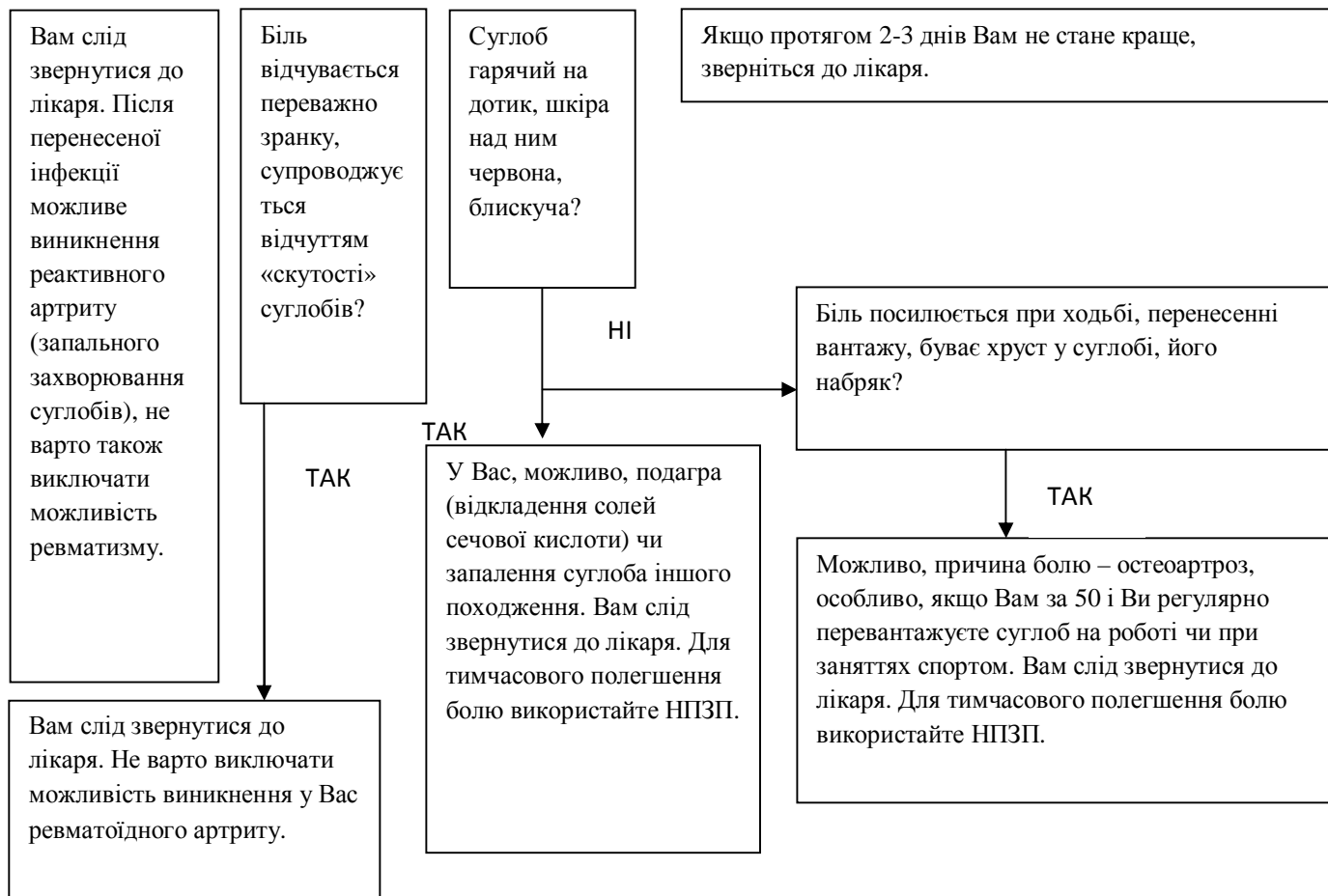
суглобом, хрустом в суглобі. Якщо так, то потрібно негайно звернутись до лікаря для уточнення діагнозу та лікування. Для тимчасового полегшення болю можна застосувати безрецептурний НПЗС (диклофенак, нурофен).

## 7.2. Напрямки і засоби симптоматичної лікарської терапії суглобового та м'язового болю

Для симптоматичного лікування суглобового та м'язового болю використовують НПЗС і знеболюючі засоби.

### Алгоритм розпитування провізора хворого при виборі безрецептурного препарату для лікування болю в суглобах (за В.П.Черних, І.О.Зупанцем і В.О.Усенко, 2002).





НПЗС і знеболюючі засоби володіють протизапальним, анальгезивним і жарознижувальним ефектами. Однак слід пам'ятати про негативний вплив на *метаболізм суглобового хряща*: спочатку полегшення стану (зменшення болю, збільшення об'єму рухів), а потім погіршення функції суглобів через руйнування хряща під дією НПЗС – ацетилсаліцилової кислоти, індометацину, піроксикаму й фенілбутазону.

Диклофенак володіє хондронейтральним ефектом, ібупрофен, кетопрофен, парацетамол – слабо вираженим хондропротекторним ефектом.

При застосуванні НПЗС можливий також розвиток специфічного ускладнення – НПЗС-гастропатії, яке проявляється ураженням слизової оболонки шлунково-кишкового тракту з розвитком диспепсичних проявів (нудота, блювання, зниження апетиту), утворення виразок і кровотечі, що описано у розділі 2, главі 3.

Вираженою ульцерогенною дією володіють такі препарати, як ацетилсаліцилова кислота, індометацин, піроксикам; слабо вираженою – парацетамол, диклофенак. Практично не володіють пошкоджуючою дією на шлунок мелоксикам, целекоксиб, німесулід (рецептурні препарати).

**Профілактику гастропатій можна здійснити шляхом** вживання кишковорозчинних і ректальних форм; сумісним застосуванням захисників ШКТ (сукральфат, синтетичні аналоги простагландинів) і застосуванням селективних інгібіторів ЦОГ-2.

**Безрецептурні препарати для лікування м'язового і суглобового болю** при місцевому застосуванні здійснюють протизапальну й анальгезуючу дії, що зменшує набряк суглобів і навколосуглобових тканин, покращує місцевий кровообіг шляхом впливу на агрегацію тромбоцитів. Це наступні препарати:

1. Апізартрон – мазь з бджолиною отрутою, метилсаліцилатом, алілізотіоціанатом, яка володіє протизапальною, гіпертермічною, судинорозширюючою, місцевоподразнюючою, відволікаючою діями.

2. Гевкамен – мазь з ментолу, камфори, олій – евкалиптової, гвоздикової, м'ятної з ефектами, як апізартрон, за винятком гіпертермічного.

2. Нейрон – комплекс вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>.

3. Неуробекс – драже вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>.

4. Фіналгон – мазь з ваніліламіду, кислот нонілової й нікотинової з судинорозширюючим, місцевозігріваючим, відволікаючим ефектами, покращує кровотік в уражених тканинах.

5. Денеболь гель у складі – рофекоксиб, олія льону, метилсаліцилат, ментол, феноксиетанол.

6. Диклак гель, адмірал, вольт арен, диклоран, наклофен, олфен – (в 1 г гелю – 0,05 г диклофенаку натрію) в гелі, який не можна наносити на поверхню ран. При втиранні можлива гіперемія й лущення шкіри, а

при передозуванні – головний біль, неприємні відчуття в епігастрії. Можлива фотосенсибілізація. Протипоказаний при непереносимості НПЗП. Не рекомендований дітям. Наносять на уражене місце 3-4 рази на день.

7. Диклофен гель – в 1г гелю – 0,03 г диклофенаку і ментол. Побічні ефекти, як у препарата під п.б.

8. Солпафлекс – капсули з 0,3г ібупрофену.

9. Фастум гель, кетопрофен – 2,5% гель кетопрофену. Наносять на уражене місце 3-4 рази на день. Побічні ефекти - при втиранні можлива гіперемія й лущення шкіри, а при передозуванні – головний біль, неприємні відчуття в епігастрії.

10. Наклофен – ( в 1г гелю – 0,03 г диклофенаку натрію).

11. Бутадіон – мазь - в 1г- 0,05г фенілбутазону.

12. Ібалгін– 5% крем ібупрофену.

13. Долоксен - 1% гель диклофенаку натрію.

14. Кетонал - 5% крем кетопрофену.

15. Фіналгель, ревмадор, - 0,5% гель піроксикаму, який при втиранні в шкіру може дати свербіж. Протипоказаний при непереносимості НПЗП..

16. Фелоран - 1% гель диклофенаку натрію.

17. Нурофен - 0,2г капсули ібупрофену.

18. Олфен гель - 1% гель диклофенаку натрію.

19. Імет – таблетки - 0,4г ібупрофену.

20. Індометацин, метіндол - 5%, 10% мазь індометацину. Побічні ефекти, як у кетопрофену.

21. Бутадіон (діюча речовина фенілбутазон) – мазь, яку не можна наносити на поверхню ран. При втиранні можлива гіперемія й лущення

шкіри, а при передозуванні – головний біль, неприємні відчуття в епігастрії.

22. Терморевмон (діюча речовина етофенамат) у гелі, протипоказаний дітям, вагітним і лактуючим жінкам, побічні ефекти, як у бутадіону.

23. Ібупрофен, дипреліф, доліт – гель з діючою речовиною ібупрофеном, який не можна наносити на поверхню ран. При втиранні можлива гіперемія й лущення шкіри, а при передозуванні – головний біль, неприємні відчуття в епігастрії. Наносять на уражене місце 3-4 рази на день. Не рекомендований дітям і вагітним. Підсилює дію антикоагулянтів.

24. Бен-Гей, Бом–Бенге - мазі з метилсаліцилату і ментолу, які не можна наносити на поверхню ран. При втиранні можлива гіперемія й лущення шкіри, шкірні алергічні реакції, а при передозуванні – головний біль, неприємні відчуття в епігастрії, дзвін у вухах, у дітей – гіпертермія і гіперглікемія.

Оскільки НПЗП володіють побічними діями, вони з обережністю призначаються людям різного віку й вагітним. Порівняльна їх характеристика з огляду на ефекти у цих категорій населення подана у табл.82

*ТАБЛИЦЯ 82*

**Порівняльна характеристика лікарських засобів для симптоматичного лікування суглобового та м'язового болю (адаптовано за В.П.Черних, І.О.Зупанцем і**

**В.О.Усенком, 2002)**

<b>Міжнародна назва</b>	<b>Торгові назви</b>	<b>Можливості призначення</b>		
		<b>вагітним</b>	<b>дітям</b>	<b>в похилому віці</b>

Парацетамол	Альдолор, ацетамінофен, доломол, іфімол, медипірін, панадол, паралгет, парацетамол, піранол, тайленол, ефералган	з обережністю	після 3 місяців	+
Ацетилсаліцилова кислота	Анопірін, асафен, аспрокол, аспілайт, аспірін, ацилпірін, упсарин упса	Протипоказано	Не рекомендується	Не рекомендується в зв'язку з токсичною дією на хрящ
Диклофенак	вольтарен, диклофенак, наклофен, ортофен, фелоран, диклоран, доларен	Протипоказаний	+	+
Кеторолак	кетанов, кетальгін, кеторал	Протипоказаний	після 16 років	+
Ібупрофен	боніфен, бруфен, нурофен, ібусан, фаспик,	Протипоказаний в першому й третьому триместрі, в	+	+

	ібалгін, ібуфен, імет, дип риліф	другому можливі короткі курси		
Кетопрофен	кетонал, кетофен, фастум-гель, профенід	Протипоказаний	Протипоказаний	+
Індометацин	індометацин, індобене, метіндол	Протипоказаний в першому й третьому триместрі, в другому можливі короткі курси	До 14 років з обережністю	з обережністю
Піроксикам	роксикам, ревматор, флексазе, хотемін, фіналгель	Протипоказаний в першому триместрі вагітності	з обережністю	+
Мелоксикам	моваліс	Протипоказаний при вагітності й лактації	після 14 років	+
Теноксикам	теноктил, текам	Протипоказаний	після 14 років	+
Тіапрофенова кислота	сургам	Протипоказаний	після 14 років	з обережністю
Фенілбутазон	бутадіон	з обережністю	після 6 місяців	Не рекоменду-

				ється в зв'язку з токсичною дією на хрящ
Напроксен	санапрокс, напросін	Протипоказаний	після 5 років	+

### **7.3.Сучасні лікарські форми для лікування порушень функції кістково-м'язової системи і особливості їх використання, взаємодія з їжею й алкоголем**

Ефективним методом лікування хвороб опорно-рухового апарату є місцева терапія з використанням м'яких лікарських форм: мазей, гелів, кремів, трансдермальних пластирів, які містять НПЗС та інші знеболювальні й місцевоподразнюючі компоненти, такі як капсаїцин (екстракт червоного перцю), метилсаліцилат, бджолина отрута, ментол, камфора.

Переваги місцевого застосування при симптоматичному лікуванні:

1. Відносна простота і безпечність.
2. Здійснюється місцева й резорбтивна дія.
3. Менша можливість побічних ефектів.
4. Висока концентрація в місці хвороби.
5. Можливість пролонгованої дії.
6. Можливість комбінації в одному препараті кількох речовин різних за механізмом дії.



**Клініко-фармацевтична характеристика лікарських форм препаратів для місцевого застосування (адаптовано за І. О.Зупанцем і В.О.Усенком, 2002)**

<b>Переваги</b>	<b>Недоліки</b>
<b>Гелі</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– пролонгована дія</li> <li>– зволожуюча дія на шкіру</li> <li>– можливість застосування на ніч</li> <li>– в порівнянні з мазями гелі краще всмоктуються, проявляють вираженішу дію</li> <li>– при попаданні на шкіру чи одяг гель легко змивається водою (на відміну від мазі)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– це нестабільна лікарська форма, при зберіганні відбувається його розшарування</li> <li>– дифузія діючої речовини в тканини із гелю відбувається повільніше, ніж із розчину чи мазі</li> <li>– виражена системна дія, що не завжди потрібно (підвищується ризик розвитку побічних реакцій)</li> </ul>
<b>Мазі</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– відносна простота й безпечність застосування</li> <li>– слабо виражена системна дія</li> <li>– висока концентрація діючих речовин у місці нанесення мазі</li> <li>– можлива пролонгована дія</li> <li>– в одній мазі можуть міститися речовини, різні за механізмом лікувальної дії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– мазі на основі вазеліну слабо вивільняють діючі речовини</li> <li>– при попаданні на шкіру чи одяг залишають жирні плями</li> <li>– мазі на гідрофобній основі зумовлюють виражений «парниковий» ефект</li> </ul>
<b>Розтирання</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– за рахунок місцевопоздразнюючої дії спирту розширює судини шкіри й покращує кровообіг в тканинах</li> <li>– слабо виражена системна дія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– підсушує шкіру за рахунок вмісту спирту</li> <li>– менше виражена системна дія, як у мазі чи гелю</li> </ul>

Вдалою формою для локальної терапії є використання гелю, у складі якого спирт як розчинник забезпечує швидке всмоктування діючої речовини в поверхнево розташовані структури суглоба. Тому застосування гелю є більше виправданим у порівнянні з мазями або кремами й більше економічним. Найефективнішими препаратами визнані мазі й гелі, що містять кетопрофен, ібупрофен і піроксикам.

До рекомендацій зі способу застосування мазі, крему або гелю варто ставитися з більшою увагою. Так, бутадіон тільки наносять на поверхню шкіри, не втираючи, тоді як мазь, що містить піроксикам, рекомендується втирати обережно, а утримуючу ібупрофен - ретельно; мазь із кетопрофеном повинна втиратися обережно, але до повного всмоктування, інакше знижується її лікувальний ефект.

Місцевоподразнюючі засоби стимулюють чутливі нервові закінчення в шкірі та викликають рефлекторну реакцію, яка сприяє місцевому розширенню судин, покращенню постачання кисню до тканин і прискорює розпад медіаторів запалення та болю. Потік імпульсів від шкірних рецепторів створює зону збудження в корі головного мозку, відволікаючи від істинної больової імпульсації. Також як місцеву терапію застосовують парафінові, грязеві, озокеритові аплікації, фонофорез гідрокортизону чи анальгіну, електрофорез новокаїну, саліцилатів, радіоактивні та сірководневі ванни.

Варто пам'ятати й про можливість використання мазі, що містить зміїну отруту (зокрема, отрута кобри), широке застосування якої при захворюваннях опорно-рухового апарату, що супроводжуються больовим синдромом, обумовлено наявністю в її складі складних біологічно активних з'єднань (гіалуронідази, гідролаз, поліпептидів і ін.). Порушення ними чутливих рецепторів шкіри сприяє розширенню судин, поліпшенню трофіки підлеглих тканин, що проявляється болезаспокійливим ефектом. Гіалуронідаза, послаблюючи міжклітинні зв'язки й полегшуючи тим самим відтік рідини з міжклітинного простору, володіє протизапальним ефектом.

Таким чином, локальна терапія протизапальними мазями, кремами й гелями є ефективним методом лікування суглобового синдрому, особливо в осіб літнього віку з обтяженим виразковим, серцево-судинним, нирковим анамнезом, здатна тимчасово замінити системний прийом НПЗС. У ряді випадків місцева терапія є вагомим доповненням до системно призначуваних НПЗС, оскільки дозволяє знизити дозу

останніх або взагалі обійтися без них і в такий спосіб зменшити ускладнення. Місцеву терапію можна розглядати як ефективну альтернативу внутрішньосуглобовому або периартикулярному введенню глюкокортикостероїдів.

**Взаємодія безрецептурних засобів з їжею й алкоголем.** Всі НПЗП, особливо препарати ацетилсаліцилової кислоти, слід приймати після їди. Всмоктування НПЗС з ШКТ посилюють насичені м'ясні бульйони, кофеїн, кава, міцний чай, амінокислоти, які стимулюють вироблення соляної кислоти. Прийнятий алкоголь діє як індуктор печінкових ферментів і прискорює розщеплення парацетамолу до гепатотоксичних метаболітів і підвищує ризик уражень печінки, а також посилює подразливу дію на слизову шлунка з розвитком виразок, шлункових кровотеч. Для зменшення подразливої дії НПЗС на шлунок їх слід запивати молоком, мінеральними лужними водами й розчином натрію гідрокарбонату. Під час застосування НПЗС рекомендується механічно й хімічно щадна дієта, не рекомендується грубоволокниста їжа (сирі овочі, фрукти), смажені й гострі продукти, м'ясні та рибні бульйони. При використанні фенілбутазону слід обмежити вживання кухонної солі, при поєднанні кеторолаку з препаратами часнику, цибулі, гінкго виникає небезпека геморагічних ускладнень.

Засоби, які містять кофеїн (анальгет, аскопар, гевадал, новалгін, солпадеїн, цитрамон), не можна поєднувати з міцним чаєм чи кавою, оскільки може виникнути передозування кофеїну з подразливістю і збудженням.

### **Особливості використання безрецептурних ЛП у різні вікові періоди**

Препарат першого порядку — парацетамол (ефералган, солпадеїн, панадол, ацетамінофен) не має протипоказів. Панадол не протипоказаний вагітним, дітям після 3-х місяців – (панадол бебі), після 2-х років - парацетамол.

**Вагітним** – всі НПЗП протипоказані, за винятком, при потребі можна призначити ібупрофен (бруфен), індометацин, сургам –

короткими курсами тільки у II триместрі. Піроксикам можна короткими курсами у II – III триместрі.

Солпадеїн не рекомендують вагітним жінкам.

**Лактуючим жінкам** протипоказані моваліс, сургам.

**Дітям протипоказані** ацетилсаліцилова кислота, моваліс (мелоксікам), кеторолак, диклофенак (до 12 років), теноксікам, кетопрофен, сургам. Дітям до 7 років не рекомендований солпадеїн.

**Дітям з обережністю призначають** індометацин, напроксен (після 2 років), піроксикам, бутадіон (з 6 міс).

**Хворим похилого віку не призначають через хондротоксичність** ацетилсаліцилову кислоту; **призначають з обережністю** фенілбутазон (бутадіон), індометацин, сургам *через нефротоксичність*, особливо індометацин, фенілбутазон.

## **Фармацевтична опіка при вживанні НПЗС для симптоматичного**

### **лікування болю в суглобах і м'язах**

1. Всі препарати обережно вживати хворим на БА, виразкову хворобу, зі схильністю до кровотеч, із захворюваннями печінки і нирок.

2. Всі НПЗС, особливо препарати ацетилсаліцилової кислоти, слід приймати після їди.

3. Більшість з них зменшує агрегацію тромбоцитів і може викликати геморагічний синдром.

4. Виведення НПЗС суттєво збільшується при лужній реакції сечі (тоді знижується ефективність препаратів і тривалість ефекту).

5. Для всіх НПЗС (особливо аспірин і індометацин) характерна *льодерогенна дія*. Їх не призначають при пептичних виразках шлунка, геморагічних діатезах, аспіриновій бронхіальній астмі. Зараз виділена нозологічна одиниця НПЗС-гастропатія.

6. Водіям і особам інших професій не рекомендують кетопрофен, напроксен, сургам й індометацин, бо внаслідок накопичення

серотоніноподібних метаболітів можливі головокружіння, безсоння, галюцинації.

7. При вживанні фенілбутазону (бутадіону) обмежувати вживання солі, раз в тиждень досліджувати сечу і кров.

8. Мазі і гелі з НПЗС наносити на інтактну шкіру!!!, не на слизову.

9. Можливі контактні дерматити – свербіж, набряк, лусочки. При наявності - припинити. Можливі явища фотосенсибілізації, побічні ефекти, як при внутрішньому вживанні.

10. При одночасному застосуванні НПЗС й антацидів зменшується всмоктування і збільшується виведення НПЗС із організму.

11. Кеторолак не призначають для тривалого застосування, а в поєднанні з препаратами гінкго зростає небезпека геморагічних ускладнень.

12. Кетопрофен не рекомендується приймати людям, які палять і зловживають алкоголем – зростає ризик побічних ефектів.

**Вимоги до зберігання ЛП в домашніх умовах. Терміни використання безрецептурних ЛП.** Відповідно до положень Директиви рекомендації ЄС 92/27/ЄЕС, на етикетці й листку-вкладиші в упаковці мають бути вказані склад лікарського препарату, показання до застосування, дози, протипоказання, побічні ефекти, лікарські й інші взаємодії, застереження, умови зберігання. Ця інформація має бути викладена в доступній для більшості споживачів формі.

Управління по контролю за ліками МОЗ України вимагає вказівки терміну придатності на ліках. Безпека, стерильність і ефективність ліків має бути перевірена і встановлена заздалегідь їх виробниками. Якщо на препараті вказаний термін придатності до 18 місяців, це означає, що вищезгадані властивості нерозкритої упаковки гарантуються безпосередньо на 18 місяців, з урахуванням того, що всі умови зберігання дотримані. Якщо таблетки упаковані індивідуально (т.з. блістер), почату пачку можна продовжувати використовувати до закінчення терміну придатності. Розкритий флакон з таблетками рекомендується зберігати не більше року з моменту його відкриття, інакше є ризик одержати шлунково-кишкові проблеми. Як показали експерименти, у відкритому флаконі починають розмножуватися кишкова паличка, сальмонела, стафілокок. Крім того, таблетки/капсули можуть, залежно від їх властивостей, або зсихатися, або навпаки всмоктувати вологу з повітря, а це все впливає на те, як ліки потім

всмоктуються в організмі. Загалом, у аптекарів, що відсипають по рецепту ліків з великих об'ємів у маленькі баночки, існує жорстка інструкція ліквідувати препарат через рік після розкриття контейнера незалежно від того, скільки там ще залишилося. Протерміновані ліки можуть втрачати ефективність на 5-50%.

Ліки повинні зберігатися в тих умовах, що зазначені в листку-інструкції: в домашніх аптечках, далеко від дітей у сухому місці, далеко від сонця - таблетки і капсули, мазі, лініменти і гелі – залежно від складу – в холодильних при температурі 4-7° С. Детально про правила зберігання ліків у домашніх умовах описано у наступному розділі.

**Критеріями ефективності терапії безрецептурними ЛП, які використовуються для симптоматичного лікування порушень кістково-м'язової системи є зменшення інтенсивності суглобового та м'язового болю аж до зникнення симптомів, які його супроводжують (набряк, почервоніння, затруднення рухів), нормалізація температури тіла при її підвищенні, підвищення якості життя людини. Особи, котрі часто використовують безрецептурні таблетовані препарати, ризикують розвитком небажаних побічних ефектів з боку ШКТ. Тому оцінкою безпечності є контроль за появою диспепсичних і гастротоксичних розладів, розвиток виразок. Слід контролювати за загальним аналізом сечі (нефротоксичність) і крові (гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія й агранулоцитоз), біохімічним дослідженням крові (активність трансаміназ, кількість білірубіну та креатиніну в сироватці крові), аналізом калу на приховану кров. При використанні фенілбутазону такі дослідження треба робити раз у тиждень.**

#### **7.4. Немедикаментозні методи усунення болю в м'язах і суглобах**

При забоях і розтягненнях в перші 2 доби рекомендують спокій і холод на місце пошкодження, але при болях – місцево сухе тепло.

У дітей болі у м'язах і суглобах частіше пов'язані з ГРВІ чи травмами.

Для профілактики остеопорозу й остеохондрозу рекомендувати регулярні заняття лікувальною фізкультурою, зниження маси тіла, використання спеціальних ортопедичних пристосувань (поясів, наколінників тощо). Для зняття спазмів м'язів доцільні масаж (при ремісії процесу), фізіотерапевтичні методи лікування - магніто- і лазеротерапія.

### Тести для самоконтролю

1. *НПЗП необхідно приймати:*
- A. Після їжі
  - B. Перед їжею
  - C. В період між вживанням їжі
  - D. Вранці натще
  - E. Перед сном
2. *Вкажіть ЛЗ, які доцільно призначити при деформуючому артриті?*
- A. Аспірин
  - B. Преднізолон
  - C. Пеніцилін
  - D. Диклофенак натрію
  - E. Метотрексат
3. *При тривалому вживанні ГКС можуть виникнути наступні ускладнення, крім:*
- A. набряки
  - B. виразкова хвороба
  - C. зниження АТ
  - D. остеопороз
  - E. порушення статевої функції
4. *Яким ЛЗ можна замінити диклофенак за умови його відсутності в аптеці?*
- A. Ібупрофен
  - B. Димедрол
  - C. Но-шпа
  - D. Преднізолон
  - E. Циметидин
5. *До основних причин виникнення суглобового больового синдрому не відноситься?*

A. Подагра

B. Ревматизм

C. Системна склеродермія

D. Синдром Шегрена

E. Синдром Рея

7. У пацієнта, котрий скаржиться на біль і обмеження рухів в I фалангово-плюсневому суглобі, виявлено підвищений вміст солей сечової кислоти. Яку корекцію харчування потрібно рекомендувати, щоб покращити ефективність терапії?

A. Безбілкова дієта

B. Обмежити споживання кухонної солі.

C. Обмежити питний режим

D. Обмежити вміст пуринів

E. Збільшити в раціоні продукти, що містять поліненасичені жирні кислоти.

8. Який із НПЗП не має хондротоксичного ефекту?

A. Ібупрофен

B. Піроксикам

C. Індометацин

D. Аспірин

E. Фенілбутазон

9. Який ЛЗ Ви порекомендуєте вагітній жінці для тимчасового полегшення болю, що виник внаслідок травми?

A. Індометацин

B. Німесулід

C. Бутадіон

D. Вольтарен

E. Ібупрофен

10. Виберіть ЛЗ, який практично не володіє пошкоджуючою дією на шлунок?

A. Диклофенак

B. Мелоксикам

C. Аспірин

D. Парацетамол

E. Індометацин



11. *Яким із запропонованих шляхів не можна здійснити профілактику гастропатій?*

- A. Вживання кишковорозчинних і ректальних форм;
- B. Сумісним застосуванням сукральфату
- C. Сумісним застосуванням синтетичних аналогів простагландинів
- D. Застосуванням селективних інгібіторів ЦОГ-2.
- E. Використовуючи паренте-ральні шляхи введення

12. *Виберіть препарат для лікування м'язового і суглобового болю, що не впливає на агрегацію тромбоцитів?*

- A. Апізартрон
- B. Диклофенак
- C. Парацетамол
- D. Індометацин
- E. Аспірин

13. *Вживання яких продуктів може посилювати всмоктування НПЗП в шлунково-кишковому тракті?*

- A. Відвар насіння льону
- B. Сирі овочі та фрукти
- C. Чай, кава
- D. Молоко
- E. Мінеральні лужні води

14. *Який ЛЗ є препаратом першого порядку в різні вікові періоди?*

- A. Парацетамол
- B. Вольтарен
- C. Індометацин
- D. Диклофенак
- E. Моваліс

15. *Який із НПЗП володіє вираженою нефротоксичною дією?*

- A. Індометацин
- B. Диклофенак
- C. Ібупрофен
- D. Парацетамол
- E. Моваліс

**Еталони відповідей**

1A, 2D, 3B, 4C, 5A, 6E, 7D, 8A, 9E,  
10B, 11E, 12A, 13C, 14A, 15A

## **Глава 8. Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних ЛП для симптоматичного лікування болю голови**

### **8.1. Поняття про первинний і вторинний (симптоматичний) біль голови**

Важливість проблеми людей визначається фразою “цей біль голови”, саме багато змісту і значення люди вкладають у цю фразу.

Головний біль - це провідний або єдиний симптом при 45 захворюваннях: неврози, депресії, ГХ, артеріальна гіпотонія, ниркова й ендокринна патологія, захворювання нервової системи, ЛОР-органів і очей. Біль голови, як симптом зустрічається досить часто. В Європі 78 % жінок і 64 % чоловіків, хоча б в один раз у рік мають болі голови, а 36 % жінок і 19 % чоловіків – хронічні болі. У дітей до 7 років головний біль зустрічається у 40 %, до 15 років у 75% (хоч один раз у рік). Ці цифри є не точними, бо не враховане ще і самолікування. Тому не менше 90% населення періодично відчують біль голови. 50 % з них зловживають анальгезуючими препаратами.

Біль голови – це неприємне відчуття, локалізоване від брів і до шийно-потиличної ділянки.

Кістки черепа і речовина мозку не мають больових рецепторів. Біль виникає при подразненні больових рецепторів у шкірі, підшкірній клітковині, в судинах м'яких покривів голови, надкісници черепа, оболонках мозку, внутрішньочерепних артеріях, венах і венозних синусах. Біль виникає при розтягненні або стисненні структур, що містять больові рецептори.

### **Патогенетичні типи болю голови**

**I. Судинний тип** – це тупий з відчуттям стиснення або розпирання, нудотою, потемнінням в очах, мельканням „мушок”, пульсуючий, з відчуттям важкості. Біль посилюється в лежачому положенні, при

роботі з опущеною головою. Буває при мігрені, артеріальній гіпер- і гіпотензії.

**II. М'язового напруження** буває при розтягненні м'язів голови від підвищення тону су симпатичної нервової системи при стресах, неврозах, інфекційних захворюваннях, гормональних зсувах, ГХ; від патологічної болючої імпульсації при місцевих процесах (хвороби очей, пазух носа й ін.).

Це двобічний, симетричний процес, що описується хворими, як „стягування голови обручем” з підвищеною чутливістю до сильних звуків, яскравого світла, підвищеною подразливістю. Біль може носити стискаючий характер; постійний біль, як правило, без чіткої локалізації, слабкої або помірної інтенсивності, який не підсилюється при фізичному навантаженні. Найчастіше виникає у людей з високим рівнем тривожності, явною або маскованою депресією і зустрічається при фізичному і розумовому перевтомленні, тривалому сидінні та стоянні.

**III. Ліквородинамічний тип** буває при порушенні динамічної рівноваги між секрецією й відтоком спинномозкової рідини, внаслідок чого розвивається підвищення внутрішньочерепного тиску (пухлини, набряк мозку при травмах, порушеннях мозкового кровообігу) або його пониження (після травми або запалення мозку).

Біль розпираючого характеру з відчуттям „тиску зсередини – назовні”, з підсиленням при натужуванні, зміні положення голови, переході у вертикальне положення. Можливі вогнищеві неврологічні симптоми, порушення свідомості.

**IV. При невралгічному типі** вогнище болю локалізується в центральних структурах (частіше трійничний нерв). Приступоподібний біль, наявні триггерні (пускові) зони, подразнення яких провокує приступ, іррадіація болю у сусідні або віддалені ділянки. Біль „пронизуючий”, „як удар електричного струму”.

**V. Галюцинаторний біль (психалгія)** зустрічається в будь-якому віці. Формується патологічне вогнище в центральних структурах

больової рецепції, центрах сприйняття болю. Він не має фізичних характеристик, визначається метафорично („як змія гризе”). Це двохсторонній, щоденний, кількогодичний біль на фоні психоемоційного стресу. При обстеженні відсутні будь-які відхилення.

**VI. Інтотоксикаційний тип** головного болю пов'язаний з впливом на гемодинаміку й обмін речовин у головному мозку при інфекційних захворюваннях, печінковій, нирковій недостатності тощо.

**Найпоширеніші причини болю голови** - це емоційне чи фізичне напруження, інфекційні захворювання з інтотоксикацією, запалення додаткових пазух носа, глаукома, близорукість, гіпертонічний криз, захворювання головного мозку і чутливих нервів, гормональні порушення (гіпоглікемія, передменструальний синдром), залізодефіцитна анемія, мігрень, психічні захворювання, нерациональний прийом ліків, отруєння.

**Біль голови** може бути проявом певного захворювання, наприклад, патології мозку, розладів периферичної нервової системи (радикулопатії, нейропатії), виникає також при захворюваннях органів зору, слуху, грипі, підвищенні артеріального тиску, підвищенні внутрішньочерепного тиску (лікворна гіпертензія, псевдонабряк мозку), крововиливах у головний мозок, пухлинах головного мозку, менінгітах, глистних інвазіях, раптовому припиненні вживання кави і т.д. Це болі *вторинні* (симптоматичні). Всі інші своєю причиною дійсно пов'язані з головою (її судинами, складовими частинами головного чи спинного мозку), тобто *первинні* – як от мігрень, головний біль напруги (патогенетично -судинний тип, м'язового напруження і ліквородинамічний тип).

При об'ємних утвореннях в головному мозку голова зазвичай болить зранку, може поєднуватись з нудотою, блюванням. Біль голови при запальних захворюваннях (менінгіт, менінгоенцефаліт) супроводжується інтотоксикацією. Біль голови при остеохондрозі шийного відділу хребта, як правило, має односторонню локалізацію в

шийно-потиличній ділянці і розповсюджується на скронево-очну ділянку. Може проявлятися епізодично або носити затяжний, хронічний характер. Часто пацієнти з такою патологією скаржаться на обмеження рухів в шийному відділі хребта, скутість в м'язах шиї й спини, значне зменшення кількості мимовільних рухів в них. Біль може виникати без видимої причини, однак значно частіше провокується механічними факторами. Як правило, виникненню такого болю передують епізоди перевантаження – сон в незручному положенні, тривале або незвичне фізичне навантаження, пов'язане з нахилом або перерозгинанням голови.

**У дітей причинами болю** є емоційне напруження, короткий або дуже довгий сон, тривалий перегляд телевізора або робота з комп'ютером, стрес у сім'ї чи невдачі у школі, різка зміна погоди, інтенсивні заняття спортом, нерегулярне харчування, непереносимість сиру, молока, шоколаду.

**Ліки, що викликають біль голови** – це алкалоїди спорині; анальгетики і НПЗС; антимікробні засоби; H<sub>2</sub>-блокатори (ранітидин, циметидин); нітрати; гіпотензивні засоби (антагоністи кальцію, метилдофа, резерпін); дипірідамол; інгібітори MAO; нітразепам; пероральні контрацептиви; симпатоміметики; теофілін; барбітурати; кофеїн.

Діагностика такого стану вимагає детально зібраного анамнезу. Профілактика – раціональний вибір препарату, поступова відміна препарату, який дає синдром „рикошета”.

**Мігрень** — це хронічне захворювання з епізодами загострення. Найбільше розповсюджене у продуктивні роки життя (у віці від 20 до 45 років). Жінки страждають мігренозними приступами, як правило, у 2-3 рази частіше чоловіків.

Розрізняють мігрень з аурою - 20% випадків (класична) і мігрень без аури - 80% (проста, звичайна). Близько 60% мігренозного болю голови локалізується переважно в одній половині голови і починає розвиватись у звичній для конкретного хворого ділянці (виски, надбрів'я). Буває, що біль голови починається з одного боку голови і під час приступу переходить на іншу.

**Сприяють розвитку болю голови** – стреси й емоціональне напруження, різка зміна настрою, фізична перевтома, перебування у душному або задимленому приміщенні, у пацієнтів, схильних до розвитку мігрені – горіхи, сир, кофе чи міцний чай, алкоголь.

## **8.2. Типи болю голови, які можна лікувати у рамках відповідального самолікування. Загрозливі” симптоми при головних болях**

У межах відповідального самолікування безрецептурними препаратами можна лікувати первинні за етіопатогенезом розвитку болі голови, які не є загрозливими для життя і здоров'я пацієнта.

Потребують **негайної** консультації лікаря: хронічний біль, який раптово змінив свій характер чи частоту приступів; біль після травми голови (навіть після кількох днів чи тижнів); біль з раптовим зниженням чутливості в кінцівках, втратою мови чи свідомості; біль, якого ще пацієнт ніколи не відчував.

Огляду лікаря потребують **„загрозливі” симптоми при головних болях**, коли виникнення болю пов'язане з травмою (і ще небезпечніше – з втратою свідомості); коли біль голови поєднується з високою температурою; біль поєднаний з малорухомістю шиї; біль супроводжується з відчуттям стиснення, потемнінням в очах, з підвищеною чутливістю до звуків, світла і роздратованістю; коли біль носить розпираючий характер з тиском „назовні – до середини”, з підсиленням при кашлі; поєднується з болями в серці; біль супроводжується почервонінням в очах, зниженням зору; біль носить пульсуючий характер; головний біль після вживання або з припиненням вживання препарату; біль, який виник вперше і є дуже інтенсивним; біль, що триває більше 2 днів і посилюється.

Коли ні один з „загрозливих” симптомів не виявлений, можна прийняти один з безрецептурних препаратів для зняття болю голови,

але коли це регулярно повторюється, потрібна консультація лікаря і повне обстеження.

### **8.3. Напрямки та засоби симптоматичної медикаментозної терапії болю голови**

Для симптоматичної медикаментозної терапії головного болю використовують анальгетики – антипіретики, і при мігрені – протимігренозні препарати.

*Алгоритм розпитування провізором хворого при виборі безрецептурного препарату для лікування головного болю (за В.Черних, І.Зупанцем і В.О.Усенком, 2002).*

В першу чергу треба довідатися, чи пацієнт часто відчуває головний біль, якщо ні, то чи не пов'язане це з травмою? Якщо так, то може допомогти в цьому панадол, солпадеїн. Якщо ні, то чи не супроводжується він підвищенням температури тіла (простуда чи початок інфекційного захворювання)? Якщо ні, то чи не пов'язаний біль з порушенням зору (мігрень, глаукома, гіпертонічний криз чи гіпотонія) і чи мірявся колись АТ і які цифри були на ньому? Якщо цифри АТ нормальні, то чи біль не появився після емоційного чи психоемоційного напруження, чи не пов'язаний з застосуванням лікарських засобів або голодуванням (порекомендувати їжу, чай, швидкорозчинні форми панадолу чи кислоти ацетилсаліцилової).

**Лікарські препарати для зняття болю голови** - це численні препарати анальгетики – *антипіретики з кодеїном і/або кофеїном*. Протизапальна дія теж зменшує больовий синдром.

*Кодеїн* – анальгетик центральної дії, фармакологічно потенціює НПЗС (це не проста сумація ефектів).

*Кофеїн* регулює процеси збудження в головному мозку, нормалізує тонус судин мозку. Існує точка зору, що він підвищує проникливість ГЕБ для сумісно прийнятих препаратів.



### Анальгетики-антипіретики

Міжнародна назва	Торгові назви	Можливості призначення		Характерні особливості і побічні ефекти
		вагітним	дітям	
Парацетамол	Альдолор, ацетамінофен, доломол, іфимол, медипирін, панадол, паралгет, парацетамол, піранол, тайленол, ефералган	з обережністю	після 2 років	Можливі алергічні реакції, диспепсичні явища. З обережністю слід призначати особам з тяжкими порушеннями функції печінки.
Ацетилсаліцилова кислота	Анопірін, асафен, аспрокол, аспілайт, аспірин, ацилпірін, упсарин упса	протипоказано	не рекомендується	Можливі алергічні реакції, диспепсичні явища. Не слід призначати особам із захворюваннями шлунку.
<b>Анальгетики-антипіретики. Комбіновані лікарські препарати</b>				
Торгова	Склад	Можливість		Характерні

назва		призначення		особливості і побічні ефекти
		Вагітним	дітям	
Аскопар	Парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, кофеїн	протиповказаний	після 12 років	Можливі алергічні реакції. Не слід призначати особам зі захворюваннями шлунку.
Аскофен	Парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, кофеїн	протиповказаний	після 12 років	Можливі алергічні реакції. Не слід призначати особам зі захворюваннями шлунку.
Аспалгін	Парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, кофеїн, кодеїн, фенобарбітал	протиповказаний	після 12 років	Можливі алергічні реакції. Не слід призначати особам зі захворюваннями шлунку.
Атаралгін	Парацетамол, гвайфенезин, кофеїн	протиповказаний	після 12 років	Не слід призначати особам із захворюваннями печінки. Це слід поєднувати з алкоголем

Мігренол	Парацетамол, кофеїн	з обережніст ю	після 12 років	Можливі алергічні реакції.
Новалгін	Парацетамол, пропіфеназон, кофеїн	противопо казаний	після 12 років	Можливі алергічні реакції. Не слід призначати особам із захворюванням и печінки.
Панадол екстра	Парацетамол, кофеїн	не протипоказ аний	після 3-х місяці в (пана дол бебі) після 6 років (форм и для дорос лих)	Рідко можливі алергічні реакції.
Солпадеїн	Парацетамол, кофеїн, кодеїн	з обережніст ю	після 12 років	Рідко можливі алергічні реакції. Не слід призначати особам з тяжкими захворюванням и печінки. При тривалому

				застосуванні можливий розвиток привикання
Цитрамон	Парацетамол, ацетилсаліцил ова кислота, кофеїн	Протипока заний	після 12 років	Можливі алергічні реакції. Не слід призначати особам із захворюванням и шлунку.
Цитропак- Дарниця	Парацетамол, ацетилсаліцил ова кислота, кофеїн, кислота лимонна	Протипока заний	після 12 років	Можливі алергічні реакції. Не слід призначати особам із захворюванням и шлунку.

### Засоби для лікування мігрені

### Селективні агоністи 5HT<sub>1</sub>-серотонінових рецепторів

Міжнародна назва	Торгові назви	Можливості призначення		Характерні особливості і побічні ефекти
		вагітним	дітя м	
Суматриптан	імігран, антимігрэн,	з обережністю (якщо терапевтични й ефект для матері	післ я 12 рокі в	При застосуванні можливі головокружіння , слабкість, сонливість,

		перевищує ризик для здоров'я плода)		нудота, парестезії. З обережністю слід призначати особам з порушеною функцією печінки, захворюванням и серця і судин.
Золмітриптан	Зоміг	з обережністю (якщо терапевтичний ефект для матері перевищує ризик для здоров'я плода)	після 12 років	При застосуванні можливі головокружіння, слабкість, сонливість, нудота, парестезії, відчуття жару. З обережністю слід призначати особам з порушеною функцією печінки, захворюванням и серця і судин.
Різатриптан	Максалт	з обережністю (якщо терапевтичний ефект для	після 12 років	З обережністю слід призначати особам з порушеною функцією

		матері перевищує ризик для здоров'я плода)		печінки, захворюванням и серця і судин.
--	--	--	--	---

### Алкалоїди маткових ріжок

Дигідроерготамін	ДГ-ерготамін, дигідергот (назальний спрей)	Не бажано	після 6 років в	Протипоказаний при ІХС, в похилому віці. При застосуванні можливі нудота, блювання, парестезії. Одночасне застосування судиннозвужуючих препаратів ( $\alpha$ -адреноміметиків) значно послаблює дію дигідроерготаміну. Одночасне застосування нітрогліцерину, $\alpha$ -адреноблокаторів, $\beta$ -адреноміметиків посилює дію
------------------	--	-----------	-----------------	---

*Препарати спорині* – алкалоїд дигідроерготамін – розширює спазмовані судини, має седативну дію.

Препарати, що діють на специфічні серотонінові рецептори головного мозку, відносяться до протимігренозних (група *суматриптану*). Це специфічні селективні агоністик які вибірково звужують просвіт судин сонної артерії, не впливаючи на мозковий кровоток. Ці судини кровопостачають мозкові оболонки і є основною причиною мігрені. Препарати знімають приступ, але не діють профілактично.

**Порівняльна характеристика засобів для симптоматичного лікування головного болю** (адаптовано за В.П.Черних, І.Зупанцем і В.О.Усенком, 2002).

### **Безрецептурні препарати для зняття болю голови**

1. Меморія – флакон 50 мл. Препарат рослинного походження в складі звіробою, гінкго, боліголова, женьшеню, арніки.
2. Панадол солюбл.
3. Мілістан – каплетки з 500 мг парацетамолу.
4. Панадол актив – таблетки – 500 мг парацетамолу.
5. Панадол екстра – таблетки – 500 мг парацетамолу і 65 мг кофеїну.
6. Налгезін – таблетки з 275 мг напроксену.
7. Номігрэн – таблетки з 0,75 мг ерготаміну, 20 мг меклоксаміну, 25 мг камілофіну, 200 мг пропіфеназону і 80 мг кофеїну.

8. Но-шпалгін – таблетки з 500 мг парацетамолу, 40 мг дротаверину, 8 мг кодеїну.
9. Нурофен – таблетки – 200 мг ібупрофену.
10. Седалгін-нео – таблетки 300 мг парацетамолу, 150 мг метамізолу, 50 мг кофеїну, 15 мг фенобарбіталу, 10 мг кодеїну.
11. Солпадеїн – таблетки розчинні, капсули – 500 мг парацетамолу, 30 мг кофеїну, 8 мг кодеїну.
12. Цитрамон-5 – таблетки 240 мг кислоти ацетилсаліцилової, 180 мг парацетамолу, 30 мг кофеїну, 20 мг кислоти аскорбінової, 5 мг кислоти лимонної.

### **Фармацевтична опіка при лікуванні болю голови**

Провізор повинен в'яснити можливості самоопіки та самолікування, коли це неможливо, слід звернутися до лікаря для виключення небезпечних захворювань.

Якщо при мігрені біль не проходить протягом 12 годин, слід звернутися до лікаря, бо є загроза порушення мозкового кровообігу.

Препарати для зняття головного болю приймають не довше 2 днів і не частіше 2 разів на тиждень, бо знижується поріг больової чутливості.

Використовувати краще розчинні лікарські форми, які швидше викликають фармакологічний ефект.

Препарати з кофеїном не поєднувати з кавою і чаєм.

Пам'ятати, що препарати з кодеїном дають привикання.

Парацетамолові препарати обережно призначати при патології печінки, при цьому слід контролювати стан крові.



Препарати з ацетилсаліциловою кислотою приймати після їди, не поєднувати з антикоагулянтами, алкоголем. Вони протипоказані вагітним і лактуючим. При тривалому прийомі препаратів, які містять ацетилсаліцилову кислоту, рекомендовано дослідження калу на скриту кров.

Агоністи серотонінових рецепторів приймати тільки після встановлення діагнозу мігрені, не рекомендувати вагітним, малим дітям, хворим з захворюваннями серця, судин, ГХ, не використовувати для профілактики приступу мігрені. Суматриптан не поєднувати з препаратами спорині, бо може розвинутися виражений вазоспазм. Після прийому препаратів, які містять алкалоїди спорині, препарати групи суматриптану можна приймати через більше як 24 години. Після прийому суматриптану препарати, які містять алкалоїди спорині можна приймати через 6 год. Інтервал між різними препаратами групи суматриптану повинен бути не менше 12 годин. Якщо прийом однієї доза суматриптану не дає ефекту, прийом повторної дози можливий не раніше, як через 3 год.

#### **8.4. Сучасні лікарські форми для лікування болю голови.**

##### **Взаємодія безрецептурних засобів з алкоголем і їжею. Особливості лікування людей у різні вікові періоди**

Для зняття болю голови серед безрецептурних ЛП можна знайти засоби у традиційних лікарських формах – таблетки, капсули – у сучасних – швидкорозчинні таблетки, які перед вживанням розчиняють у половині склянки перекип'яченої води (налгезін, панадол, панадол екстра з кофеїном, солпадеїн), що зменшує можливість виникнення побічних ефектів, забезпечує швидке виникнення терапевтичного ефекту, капсули пролонгованої дії (індометацин, ібупрофен, велаксин),

що пролонгує тривалість фармакотерапевтичного ефекту, каплету (мілістан), що створює зручності для ковтання і містить терапевтичну дозу для дорослих.

**Взаємодія безрецептурних засобів з алкоголем і їжею.** Препарати з ацетилсаліциловою кислотою слід приймати після їди. Всмоктування парацетамолу й інших безрецептурних засобів для симптоматичного лікування головного болю посилюють кофеїн, чай, кофе. Препарати з кофеїном не слід поєднувати з вживанням кави чи чаю, оскільки можливе передозування і виникнення різкого збудження.

Прийнятий алкоголь діє як індуктор печінкових ферментів і прискорює розщеплення парацетамолу до гепатотоксичних метаболітів, чим підвищує ризик уражень печінки. Різко зростає небезпека виразкової дії чи шлункових кровотеч у препаратів з ацетилсаліциловою кислотою в поєднанні з алкоголем. Систематичне вживання навіть невеликих доз алкоголю разом з парацетамолом сприяє гепатотоксичності препарату, прийнятого навіть у терапевтичних дозах.

**Особливості лікування болю голови у вагітних** – їм не протипоказаний панадол. Обережно можна призначити парацетамол, мігренол (парацетамол і кофеїн), солпадеїн (парацетамол, кодеїн і кофеїн). При мігрені, коли є ризик для здоров'я плода, призначають суматриптан (імігран, антимигрэн), золмітриптан, ризатриптан.

Всі інші препарати протипоказані. При годуванні грудьми протипоказана ацетилсаліцилова кислота.

**Дітям** не рекомендується ацетилсаліцилова кислота. Рекомендовані:

- після 3-х місяців – панадол бебі;
- після 2-х років – парацетамол;
- після 6 років – дигідроерготамін;
- після 12 років – всі препарати, як і для дорослих: анальгетики-антипіретики, комбіновані препарати, агоністи сератонінових препаратів.

**Вимоги до зберігання ЛП в домашніх умовах. Терміни використання безрецептурних ЛП.** Відповідно до положень Директиви рекомендацій ЄС 92/27/ЄЕС, на етикетці й листку-вкладиші в упаковку мають бути вказані склад лікарського препарату, показання до застосування, дози, протипоказання, побічні ефекти, лікарські й інші взаємодії, застереження, умови зберігання. Ця інформація має бути викладена в доступній для більшості споживачів формі.

Управління з контролю за ліками МОЗ України вимагає вказівки терміну придатності на ліках. Безпека, стерильність і ефективність ліків має бути перевірена і встановлена заздалегідь їх виробниками. Якщо на препараті вказаний термін придатності у 18 місяців, це означає, що вищезгадані властивості нерозкритої упаковки гарантуються безпосередньо на 18 місяців, з урахуванням того, що всі умови зберігання дотримані. Якщо таблетки упаковані індивідуально (т.з. блістер), почату пачку можна продовжувати використовувати до закінчення терміну придатності. Розкритий флакон з таблетками рекомендується зберігати не більше року з моменту його відкриття, інакше є ризик одержати шлунково-кишкові проблеми. Як показали експерименти, у відкритому флаконі починають розмножуватися кишкова паличка, сальмонела, стафілокок. Крім того, таблетки/капсули можуть, залежно від їх властивостей, або зсихатися, або навпаки всмоктувати вологу з повітря, а це все впливає на те, як ліки потім всмоктуються в організмі. Загалом, у аптекарів, що відсипають по рецепту ліків з великих об'ємів у маленькі баночки, існує жорстка інструкція ліквідувати препарат через рік після розкриття контейнера незалежно від того, скільки там ще залишилося. Офтальмологічні препарати однозначно підлягають ліквідації після закінчення терміну придатності, оскільки до цього часу зазвичай припиняється дія консерванту і в краплях починають розмножуватися бактерії.

Хоча деякі ліки можуть зберігати всі властивості і після закінчення зазначеного терміну, але виробники не проводять довготривалих досліджень, наприклад, протягом 10-ти років, аби підтвердити це

напевно. Для забезпечення безпеки, більшість компаній-виробників зазвичай намагаються збути ліки протягом місяця, максимум три з моменту виробництва. Хімічні речовини у складі ліків з часом руйнуються і міняють свої властивості, стаючи сильнодіючими (отруйними) або неефективними.

Термін придатності означає лише дату, до якої виробник гарантує повну ефективність і безпеку препарату, – це не означає його справжнього терміну дії і безпечного терміну зберігання. Деякі дослідники одноголосно підтверджують безпечність вживання нібито протермінованих ліків – і навіть неважливо, наскільки вони протерміновані. За рідким виключенням, це не приносить шкоди і безумовно не є небезпечно для життя.

Тим не менше, дослідження показують, що протерміновані ліки можуть втрачати ефективність на 5-50%. Навіть через 10 років після закінчення терміну придатності більшість медикаментів неабиякою мірою зберігають свою первинну ефективність. Отже, якщо від препарату залежить життя і потрібний стовідсотковий ефект, мудрим рішенням буде перестраховатися: просто викинути протерміновані ліки і купити нові.

Одне з найкрупніших досліджень, проведене з метою підтвердити або виключити придатність ліків по закінченні терміну їх дії, було проведено американськими військовими 15 років тому (2000). У розпорядженні військових був запас медикаментів на суму 1 млрд доларів. Зіткнувшись з необхідністю знищення і заміни цього запасу кожні 2-3 роки, військове відомство почало програму тестування, аби з'ясувати, чи можна продовжити життя дорогому інвентарю. Тестування, проведене Управлінням по харчових продуктах і ліках США (FDA), охоплювало більше ста рецептурних і безрецептурних препаратів. Результати показали, що 90% з них були безпечні і ефективні ще принаймні через 15 років після закінчення первинного терміну придатності, за деяким винятком (найпомітніші з яких

нітрогліцерин, інсулін і деякі антибіотики у формі суспензії). «Велика частина медикаментів втрачає свої властивості дуже повільно. Все вказує на те, що ви можете зберігати ліки вдома багато років, краще всього в холодильнику»(Joel Davis, колишній керівник відділу дослідження відповідності термінів придатності FDA, США).

Фірма «Bayer» ніколи не тестувала аспірин старший за 4 роки. Зате це зробив Jens Carstensen, заслужений професор у відставці фармакологічного факультету університету Вісконсіна, автор однієї із основних робіт по стабільності лікарських засобів. Він заявив: «Я провів дослідження різних аспіринів, і через 5 років після дати випуску аспірин Bayer, як і раніше, чудовий. Аспірин, вироблений з дотриманням норм, - дуже стабільний препарат». Ні в одному з препаратів, проаналізованих багато років опісля після закінчення терміну придатності, вміст продуктів розкладання основних компонентів не досягав небезпечного для здоров'я пацієнтів рівня.

Все вищесказане не відноситься до вітамінів. Ці препарати дуже нестійкі, молекули вітамінів, як правило, розкладаються з величезною швидкістю, тому для того, щоб забезпечити заявлений на етикетці вміст до моменту закінчення терміну придатності, спочатку закладають 50-100% надлишку кожного інгредієнта.

Якість лікарського препарату, його ефективність і безпечність неабиякою мірою залежать від правильного дотримання умов його зберігання. Якщо для більшості лікарських препаратів у формі пігулок зазвичай буває досить забезпечити нормальну кімнатну температуру і відсутність прямої дії на них сонячних променів, то для інших ліків може знадобитися зберігання при низькій температурі, при певній вологості, за відсутності певних хімічних речовин в довіллі. Виробник ліків в інструкції до вживання завжди вказує умови зберігання, які необхідно дотримувати і в аптеці, і в домашніх умовах. Крім того, на кожній упаковці лікарського препарату обов'язково вказують дату виготовлення і дату, до якої можна використовувати ліки. Після

закінчення цього терміну лікарський препарат не слід застосовувати ні в якому вигляді, ні за яких умов — він підлягає знищенню.

Найшвидше лікарські препарати руйнуються під впливом яскравого сонячного світла. Отже, найкращий варіант зберігання – темне місце або темний флакон. Ліки зберігають подалі від вологи – не у ванній кімнаті і на веранді, без доступу повітря, краще у герметичній заводській упаковці. Більшість ліків розрахована на зберігання при середній кімнатній температурі — від 15 до 22° тепла. Якщо ж анотація передбачає особливі умови зберігання (у сухому і прохолодному місці), то цей препарат можна покласти в холодильник. Дуже важливо зберігати ліки при тій температурі, яка вказана на упаковці. Якщо немає рекомендацій щодо холодильника, можна тримати їх у кімнаті, лише ні в якому разі не на холодильнику, не на вікні і не поблизу плити - в цих трьох місцях свідомо температура часто буває вище кімнатної, а це може привести до передчасного старіння або псування ліків. До речі, засовувати в холодильник препарати, на яких немає позначки "Зберігати при 2-8° " (або щось подібне до цього) теж не рекомендується з тих же самих причин.

У прохолоднішій атмосфері бажано зберігати м'які лікарські форми (мазі, пластири, свічки, пілюлі), як правило, на середніх полицях холодильника. На найнижчу полицю дверей холодильника можна поставити флакони з рідкими лікарськими формами - туди, де зазвичай розташовуються різні напої - соки, вода і так далі. Треба слідкувати, щоб ліки не замерзли. Замерзлі медикаменти краще не вживати.

Лікарські форми, виготовлені в аптеці, не розраховані на тривалі терміни зберігання. Водні настої, мікстури, відвари псуються найшвидше. При кімнатній температурі їх можна зберігати не більше 2–3 днів. Як тільки розчин помутніє або в ньому з'являться пластівці, він стає непридатним до вживання.

Протерміновані медикаменти є комбінацією речовин з непередбачуваною дією. Тому дотримуйтеся правила: як тільки терміни зберігання витекли — викиньте ліки.

З пігулками, що підлягають утилізації, слід поступити так: звільнити кожну від упаковки (у тому числі капсули), загорнути в папір і покласти у відро для сміття. Нічого не виливати і не викидати в каналізацію!

Одним з найгірших місць для зберігання лікарських засобів є шафка-аптечка, в якій часто буває підвищена вологість і температура. Невикористані ліки краще довго не зберігати.

**Критеріями ефективності терапії безрецептурних ЛП при головному болі** є зменшення його інтенсивності аж до зникнення, підвищення якості життя людини, нормалізація температури тіла при її підвищенні, зникнення симптомів, які його супроводжують.

Особи, котрі часто використовують безрецептурні препарати, ризикують розвитком небажаних побічних ефектів з боку ШКТ. Тому оцінкою безпечності є контроль за появою диспепсичних і гастротоксичних розладів, розвиток виразок. Слід контролювати за аналізом сечі (нефротоксичність) і крові (апластична анемія й агранулоцитоз), біохімічним дослідженням крові (активність трансаміназ, кількість білірубіну в сироватці крові). При тривалому вживанні парацетамолу слід контролювати за складом периферичної крові.

Реакції гіперчутливості – це висип, набряк Квінке, анафілактичний шок, бронхоспазм. Є люди, котрі не переносять кислоту ацетилсаліцилову. У дітей до 12 років з вірусними інфекціями кислота ацетилсаліцилова може визвати синдром Рея (енцефелопатія і ураження печінки без жовтяниці з високим рівнем печінкових ферментів). При тривалому вживанні ацетилсаліцилової кислоти слід перевіряти кал на скриту кров.

## 8.5. Немедикаментозні методи усунення болю голови

Оскільки найчастішою причиною головного болю є ГРЗ, слід поміряти температуру, прийняти анальгетик-антипіретик, полежати в тихому приміщенні без яскравого світла.

При регулярних болях рекомендувати регулярне харчування з вітамінами групи В, кальцієм, магнієм, нормалізувати стан сну і відпочинку, утримуватись від алкоголю і пасивного вдихання диму, куріння, уникати задушливих приміщень, виключити з раціону харчові продукти, якщо вони є причиною болю. При болях голови слід уникати стресових ситуацій, особливо тривалих, вживання міцної кави, фізичних навантажень.

Переважно головний біль проходить після відпочинку з вологим компресом на очах у темній кімнаті зі звукоізоляцією. Добрий ефект дає теплий душ чи ванна, нетривалий сон або прогулянка, зміна діяльності. Біль напруження знімає масаж комірцевої зони

*Особливості догляду за дітьми при головних болях.* Малі діти не скаржаться на біль голови, але стають неспокійними, подразливими. При частих болях необхідне обстеження у лікаря. Школярі найчастіше перевтомлюються. Тому необхідно спланувати день дитини, щоб був час на відпочинок (без комп'ютера), фізичні і психічні навантаження повинні бути згідно можливостей дитини. При болях треба бути поряд з дитиною під час приступу, але не перетворити дитину в „бога”.

### Тести для самоконтролю

1. *До патогенетичного типу болю голови відносять всі, окрім:*

A. Судинний тип

B. Ліквородинамічний тип

C. Невралгічний тип

D. Галюцинаторний тип



Е. Гіпоксичний тип

2. Жінка К., 38 років, скаржиться на біль голови пульсуючого характеру з відчуттям стиснення, яке посилюється в лежачому положенні та супроводжується нудотою і “мерехтінням мушок” перед очима. Хворіє гіпертонічною хворобою протягом останніх 8-ми років. Який патогенетичний тип болю голови у даної пацієнтки?

А. Ліквородинамічний тип

В. Невралгічний тип

С. Судинний тип

Д. Галюцинаторний тип

Е. Інтоксикаційний тип

3. Серед найчастіших причин болю голови зустрічаються всі, окрім:

А. Інфекційні захворювання

В. Запалення пазух носа

С. Глаукома

Д. Алергічний дерматит

Е. Захворювання головного мозку

3. Хвору Ж., 20 років, періодично турбують напади головного болю (в половині голови), що турбують декілька годин. Їм передують мінущі зорові порушення – випадіння половин полів зору. Інколи під час нападу буває блювання.

Напад проходить після сну. Про яке захворювання слід думати?

А. Менінгіт

В. Енцефаліт

С. Мігрень

Д. Ішемічний інсульт

Е. Неврит лицевого нерва

5. Визначте тактику провізора, до якого звернувся вранці пацієнт зі скаргами на тиснучий біль голови з підвищеною чутливістю до звуків, запаморочення. Цієї ночі тому переніс травму голови:

- A. Випустити хворому анальгетичні препарати
- B. Порекомендувати спокій в домашніх умовах
- C. Направити хворого на консультацію до лікаря і повне обстеження
- D. Порекомендувати пацієнту КТ головного мозку без консультації лікаря
- E. Жодна відповідь неправильна

6. Який з препаратів Ви порекомендуєте пацієнту для симптоматичного лікування головного болю?

- A. Панадол
- B. Трамадол
- C. Новокаїн
- D. Тавегіл
- E. Аллопуринол

7. Хвора А., 32 роки, скаржиться на мігренозний приступ. Який з перелічених препаратів їй показаний?

- A. Анальгін
- B. Імет
- C. Трамал
- D. Антимігрен
- E. Супрастин

8. Хвора В., 25 років, з метою зменшення інтенсивності мігренеподібних болей, прийняла дві таблетки рекомендованого невропатологом медичного препарату. Через 30 хвилин відмітила значне зменшення больового синдрому. Проте, натомість з'явилися нудота, парестезії та відчуття жару у тілі. Який, на Вашу думку, ЛЗ прийняла пацієнтка?

- A. Колхіцин
- B. Зоміг
- C. Делагіл
- D. Дикаїн
- E. Фентаніл

9. Який препарат, на Вашу думку, можна порекомендувати вагітній Л., 28 років, для

*симптоматичного лікування  
головного болю?*

- A. Аспірин
- B. Галідомід
- C. Трамадол
- D. Фенілбутазон
- E. Панадол

*10. Для зменшення  
мігреноподібних болей, з метою  
усунення ризику для здоров'я  
плода, вагітній жінці  
призначають:*

- A. Аскофен
- B. Суматриптан
- C. Аспірин
- D. Аскопар
- E. Аспалгін

*11. Дітям до 12-ти років не  
рекомендується:*

- A. Панадол
- B. Парацетамол
- C. Ацетилсаліцилова кислота

D. Дигідроерготамін

E. Жоден з перелічених  
препаратів

*12. Для яких захворювань  
характерний ліквородина-мічний  
тип болю голови:*

- A. Гіпертонічна хвороба
- B. набряк головного мозку
- C. ГРВІ
- D. Мігрень
- E. Риновірусна інфекція

*13. Критерієм ефективності  
терапії безрецептурними ЛП при  
головному болю є:*

- A. Зменшення інтенсивності  
болю, аж до повного його  
зникнення
- B. Підвищення якості життя  
людини
- C. Нормалізація температури тіла  
при її підвищенні
- D. Зникнення симптомів, які  
супроводжують біль
- E. Всі відповіді вірні

14. *З якою кратністю і тривалістю допустимо застосування препаратів для зняття головного болю?*

A. Не довше двох днів і не частіше двох разів на тиждень

B. Не довше 5-ти днів

C. Тричі на день протягом 1-го місяця

D. Одноразово 4 таблетки

E. Протягом одного тижня

15. *Хворий В., 48 років, звернувся до невропатолога зі скаргами на слабкість жувальних м'язів справа та інтенсивний постійний біль голови.*

*Об'єктивно: при відкриванні рота нижня щелепа відходить у правий бік. Чутливість на обличчі збережена. Після клініко-лабораторного обстеження йому встановлено діагноз: неврит трійчастого нерва. Який патогенетичний тип болю голови супроводжує дана патологія?*

A. Судинний

B. Невралгічний

C. Ліквородинамічний

D. Інтотоксикаційний

E. Галюцинаторний

16. *У хворого К., 40 років, на другий день високої температури тіла і симптомів загальної інтоксикації з'явилися нападоподібні болі внизу живота, часті рідкі випорожнення з домішками слизу і біль голови давлячого характеру. Після проведених клініко-лабораторних обстежень встановлено діагноз: сальмонельоз. Який патогенетичний тип головного болю у даного пацієнта.*

A. Інтотоксикаційний

B. Судинний

C. М'язового напруження

D. Ліквородинамічний

E. Галюцинаторний

17. *Жінка, 29 років, скаржиться на біль, що періодично виникає у*

*правій половині голови і триває до доби. Подібним захворюванням страждає її мати. Під час нападу спостерігається загальна гіперестезія, нудота, інколи – блювання. Загальні аналізи крові та сечі без особливостей. Який найвірогідніший діагноз?*

- A. Мігрень
- B. Неврит лицевого нерва
- C. Невралгія трійчастого нерва
- D. Дизентерія
- E. Епілепсія

*18. Які з нищеперелічених препаратів викликають біль голови?*

- A. Нітрогліцерин
- B. Метилдофа
- C. Резерпін
- D. Верапаміл
- E. Всі відповіді вірні

1E, 2C, 3D, 4C, 5C, 6A, 7D, 8B, 9E, 10B, 11C, 12B, 13E, 14A, 15B, 16A, 17A, 18E.

**Еталони відповідей**

## **Глава 9. Фармацевтична опіка при відпуску безрецептурних лікарських препаратів для усунення та профілактики вітамінної недостатності**

### **9.1. Патологічні стани і фактори, сприяючі розвитку вітамінної недостатності. «Загрозливі» симптоми при вітамінній недостатності**

Вітаміни приймають активну участь у багатьох обмінних процесах шляхом включення у ферментні системи або ж беруть безпосередню участь у різних біохімічних реакціях організму. Відомо більше 100 ферментних систем, в склад яких входять вітаміни. В організмі людини вони, як правило, не виробляються і поступають в основному разом з їжею. Таким чином, вітаміни відносяться до незамінимих харчових речовин. Відсутність суттєвого запасу вітамінів в організмі (за виключенням ретинолу та ціанокобаламіну) і їх використання в обмінних реакціях викликають необхідність постійного поповнення вітамінів.

Отже, в основі вітамінної недостатності лежать порушення обміну речовин, викликані недостатнім поступленням вітамінів, при цьому важкість клінічних проявів знаходиться у прямій залежності від виразності і тривалості порушень вітамінного балансу. Гіповітамінозні стани характеризуються різноманітними проявами при відсутності чіткої клінічної картини. Авітамінози ж мають окреслену картину і є наслідком вираженої вітамінної недостатності.

З урахуванням механізмів розвитку вітамінної недостатності виділяють декілька форм гіпо- та авітамінозів:

1. Аліментарна форма: гіповітамінози, зумовлені переважно неправильним харчовим режимом (нераціональним підбором продуктів – відсутність овочів або неправильне їх зберігання, виключення з раціону чорного хліба тощо, так і неправильною кулінарною обробкою, однобічне харчування, анорексія).

2. Резорбційна форма: вітамінна недостатність, зумовлена частковим розпадом вітамінів у шлунково-кишковому тракті та порушенням їх всмоктування.

3. Дисиміляційна форма, зумовлена порушенням інтермедіарного обміну речовин. Дана форма має декілька варіантів:

а) гіповітамінози, що розвиваються внаслідок порушення співвідношення окремих компонентів їжі (переважно вуглеводне харчування, білкова недостатність добового раціону), що спотворює обмін вітамінів;

б) надмірне фізичне (і нервово) навантаження, при якому значно посилюється витрачання вітамінів, особливо С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР. При вивченні обміну вітаміну С у спортсменів встановлено, що безпосередньо після фізичного навантаження рівень його в плазмі крові знижується. У дослідах на тваринах відмічено, що м'язова робота прискорює розвиток В1-авітамінозу;

в) виражені порушення обміну вітамінів настають в умовах високогірної місцевості, впливу на організм високих температур (робота в гарячих цехах, респіраторний алкалоз при перегріванні);

г) в умовах низьких температур (Північний полюс), що зумовлюють посилення обмінних процесів, при одночасному впливі полярної ночі (світлове голодування) й інших факторів потреба організму у вітамінах (особливо А, С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, D) значно зростає;

д) порушення вітамінного обміну при інфекційних захворюваннях, токсичних станах. Наприклад, при сепсисі потреба організму у вітаміні С зростає у 5-7 разів порівняно з нормою;

е) порушення обміну вітамінів при ендокринних захворюваннях та захворюваннях печінки (гепатити, цирози). При них порушуються процеси фосфорилування тіаміну та перехід його у кокарбоксілазу, що призводить до порушення вуглеводного обміну з утворенням недоокислених продуктів і особливо пірвіноградної кислоти,

страждає депонування і окислення рибофлавіну, порушується перехід каротину у вітамін А, знижується вміст нікотинової кислоти;

є) вплив на вітамінний баланс лікарських препаратів. Встановлено, що сульфаніламідні препарати пригнічують вітамінні властивості параамінобензойної й нікотинової кислоти. При тривалому використанні антибіотиків широкого спектру дії пригнічується ендогенний синтез бактеріями деяких вітамінів, порушується обмін вітамінів з розвитком дефіциту їх в організмі хворого;

ж) особливі фізіологічні стани організму (інтенсивний ріст, вагітність, лактація);

з) вроджені порушення обміну та функції вітамінів, вроджені порушення їх реабсорбції в нирках, посилення катаболізму.

Фізіологічні властивості вітамінів і клінічна картина вітамінної недостатності подані в таблиці 85.

*ТАБЛИЦЯ 85*

**Основні фізіологічні властивості вітамінів та прояви вітамінної недостатності (Мартинчик А.Н., 2005)**

<b>Вітаміни</b>	<b>Фізіологічна роль в організмі</b>	<b>Прояви вітамінної недостатності</b>
<b>Жиророзчинні</b>		
Вітамін А (ретинол – у тваринних продуктах, β-каротин – у рослинних продуктах)	Входить до складу зорового пігменту родопсину і забезпечує сприйняття оком світла; необхідний для росту організму та розвитку клітин слизових оболонок, шкіри,	Зниження гостроти зору, особливо у п'єтмі («куряча сліпота»); сухість шкіри та слизових оболонок ока і ураження рогівки; затримка росту у дітей; зниження імунітету.



Вітаміни	Фізіологічна роль в організмі	Прояви вітамінної недостатності
	репродуктивних органів; підтримує імунну систему; знижує ризик онкологічних захворювань	
Вітамін D (кальциферол)	Необхідний для засвоєння кальцію і фосфору, росту і розвитку кісток та зубів	Підвищена нервова збудливість та судоми у литкових м'язах. Схильність до переломів кісток. Захворювання у дітей – рахіт, у дорослих – остеомалія.
Вітамін E (токоферол)	Захищає клітини і тканини від пошкоджуючої дії активних форм кисню та інших активних радикалів, фізичного та емоційного стресу; потрібен для нормального розвитку м'язів та еритроцитів	Невідомі у людини
Вітамін K	Необхідний для процесів згортання крові та утворення	Недостатнє згортання крові, схильність до кровотеч та утворення

<b>Вітаміни</b>	<b>Фізіологічна роль в організмі</b>	<b>Прояви вітамінної недостатності</b>
	кісткової тканини	крововиливів.
<b>Водорозчинні</b>		
Вітамін В <sub>1</sub> (тіамін)	Приймає участь в обміні вуглеводів та отриманні з них енергії для забезпечення нервової та м'язової систем, в тому числі серця. Підтримує функцію травлення та апетит.	Пригнічений та нестійкий настрій, порушення сну, швидка втомлюваність, судоми, м'язова слабкість, втрата апатиту, нудота. У важких випадках розвивається хвороба бері-бері з ураженням серцевого м'язу та нервової системи.
Вітамін В <sub>2</sub> (рибофлавін)	Приймає участь в обміні жирів і забезпеченні організму енергією. Необхідний для кольорового зору (сприйняття кольорів).	Порушення зору, світлобоязнь, порушення акту ковтання, дерматит, тріщини у кутках рота (заїди) й на слизовій язика.
Вітамін В <sub>6</sub> (піридоксин)	Приймає участь в обміні білків та вуглеводів. Необхідний для нормальної функції нервової системи, кровотворення.	Пригнічений настрій, дратівливість, втрата апетиту та маси тіла; свербіж шкіри; гладкий червоний язик, анемія, склеротичні зміни судин.
Вітамін В <sub>12</sub>	Необхідний для	Перніціозна анемія,

Вітаміни	Фізіологічна роль в організмі	Прояви вітамінної недостатності
(кобаламін)	утворення еритроцитів та нервових волокон; приймає участь в утворенні нуклеїнових кислот.	ураження нервової системи, слабкість, гладкий червоний язик.
Вітамін С (аскорбінова кислота)	Сприяє міцності судинної стінки, загоєнню ран, покращує всмоктування заліза, знижує рівень холестерину в крові та попереджує розвиток атеросклерозу, зміцнює імунітет.	Кровоточивість ясен, випадіння та розхитування зубів, крововиливи на шкірі, втрата апетиту, погане загоєння ран. У важких випадках – цинга.
Вітамін РР (ніацин)	Необхідний для отримання енергії з їжі, сприяє нормальному росту, знижує рівень холестерину в крові.	Пронос, порушення функції мозку, подразливість, швидка втомлюваність, утворення виразок на слизовій оболонці рота. У важких випадках – пелагра.
Фолацин (фолієва кислота)	Приймає участь у біосинтезі нуклеїнових кислот. Необхідний для кровотворення, росту	Порушення утворення еритроцитів та анемія, втрата апетиту, розлади кишечника.

<b>Вітаміни</b>	<b>Фізіологічна роль в організмі</b>	<b>Прояви вітамінної недостатності</b>
	та розвитку всіх органів і тканин, розвитку плода.	
Пантотенова кислота (вітамін B <sub>5</sub> )	Необхідний для обміну жирів і вуглеводів, для синтезу антитіл, гемоглобіну, холестерину та статевих гормонів.	Відчуття печіння стоп, випадіння волосся, втрата працездатності.
Біотин	Приймає участь в обміні жирів і вуглеводів та виробленні енергії.	Лущення шкіри, випадіння волосся, депресія, підвищення рівня холестерину в крові.

Недостатнє споживання вітамінів, не призводячи до виражених клінічних проявів авітамінозів, негативно відображається на здоров'ї людини, погіршує самопочуття, знижує працездатність, опірність до інфекційних захворювань, посилює негативну дію на організм шкідливих умов праці та зовнішнього середовища, погіршує перебіг захворювань, збільшує тимчасову непрацездатність.

Недостатнє споживання аскорбінової кислоти корелює з високою частотою гіперхолестеринемії та ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою. Дефіцит вітаміну А, каротиноїдів та деяких вітамінів групи В служить фактором, що може призводити до розвитку деяких злякисних новоутворень.

Недостатнє забезпечення вітамінами вагітних та годуючих матерів може бути причиною вроджених вад розвитку, гіпотрофії,

недоношеності, порушень фізичного та розумового розвитку дитини. Тривале недостатнє споживання вітамінів у дитячому та юнацькому віці негативно відображається на показниках загального фізичного розвитку, заважає формуванню здорового організму, сприяє поступовому розвитку обмінних порушень та хронічних захворювань.

Гіповітамінозний статус, характерний для великої кількості здорових людей, усугубляється при різних захворюваннях, знижує ефективність терапевтичних заходів, ускладнює перебіг хірургічних втручань та післяопераційного періоду.

Суттєве значення для розвитку гіповітамінозів має значний ріст споживання рафінованих продуктів та продуктів, що піддаються технологічній обробці, консервуванню та тривалому зберіганню, які втрачають внаслідок цих процесів значну частину незамінних харчових речовин, що веде до зниження вмісту вітамінів.

### **«Загрозливі» симптоми при вітамінній недостатності.**

Обов'язковому направленню до лікаря підлягають хворі:

- 1) із порушенням нічного зору;
- 2) із затримкою росту і розвитку у дитини;
- 3) з наявністю судом, патологічних переломів кісток;
- 4) зі схильністю до кровотеч та частими крововиливами;
- 5) з порушеним актом ковтання;
- 6) з наявністю дерматиту та заїдів у кутиках рота, утворенням виразок на слизових;
- 7) з анемією;
- 8) з тривалими різноманітними розладами кишечника;
- 9) з розладами чутливості, парезами м'язів шиї, тулуба.

## **9.2. Напрямки та засоби усунення й профілактики вітамінної недостатності**

Для корекції вітамінного балансу використовують лікувальну і профілактичну тактики. Лікувальну тактику використовують при вище наведених симптомах, коли доведений дефіцит якогось певного вітаміну. Вона здійснюється під контролем лікаря високими

лікувальними дозами необхідних вітамінів певними курсами фармакотерапії, як правило одним препаратом (вітаміном). Профілактичне спрямування корекції балансу вітамінів здійснюється нижчими дозами, ближчими до добової потреби. Для попередження дефіциту вітамінів розроблені вітамінні й вітамінно-мінеральні комплекси, які призначаються курсами раз у рік по 2-6 тижнів.

Як правило, профілактично приймають вітамінні комплекси особи з підвищеною в них потребою – вагітні і годуючі матері, хворі на гострі інфекційні й хронічні захворювання, пацієнти, котрі лікуються антибіотиками, післяопераційні хворі, пацієнти, що лікуються від переломів, люди в реабілітаційному періоді, особи з великими психоемоційними навантаженнями, спортсмени, діти у період інтенсивного росту й люди похилого віку.

Самолікування можливе також при:

- 1) сухості шкіри;
- 2) підвищеній збудливості;
- 3) зниженому засинанні;
- 4) епізодичній кровоточивості ясен;
- 5) зниженні апетиту;
- 6) зниженій працездатності;
- 7) зниженому настрої;
- 8) початкових ознаках випадіння волосся.

Профілактика та лікування вітамінної недостатності – гіпо- та авітамінозів полягає у сприянні збільшення їх кількості в організмі ентеральним шляхом з їжею і призначенням вітамінних препаратів.

Профілактика та лікування гіпо- й авітамінозу А полягає у призначенні препаратів вітаміну А. З профілактичною метою призначають 2500 – 5000 ОД, лікувальною добовою дозою є 25 000 – 100 000 ОД (риб'ячий жир по 1 столовій ложці 2-3 рази в день, драже – по 10 шт. на добу).

Профілактика С-вітамінної недостатності полягає у систематичному забезпеченні людини достатньою кількістю аскорбінової кислоти, з їжею широко рекомендувати використовувати зелень, готувати і

призначати настої хвої. Лікувальною дозою вважається 300-1000 мг на добу.

У лікуванні гіпо- й авітамінозу В велика роль належить збагаченню організму вітаміном В<sub>1</sub>. Найефективніші дози - 50-70 мг на добу. Парентеральне введення тіаміну триває 3-4 тижні, одночасно вводять і інші вітаміни групи В, нікотинову кислоту та рибофлавін.

Лікування арибофлавінозу полягає у призначенні вітаміну В<sub>2</sub> та повноцінного харчування. Лікувальна доза рибофлавіну 5-10 мг на добу. При відсутності чистого препарату призначають дріжджі. Лікування рибофлавіном слід супроводжувати призначенням вітамінів А і С.

При авітамінозі нікотинової кислоти (пелагрії) вводять вітамін РР (нікотинову кислоту) внутрішньовенно на глюкозі, по 100 мг на ін'єкцію, 2-3 рази на добу. При цьому часто буває судинна реакція у вигляді почервоніння шкіри обличчя та верхньої половини тулуба, відчуття жару та тахікардія. Ці явища через 15-20 хв минають. Нікотинова кислота може призначатися і всередину – 30-40 мг на добу.

При лікуванні рахіту (авітамінозу D) основне значення надається кальциферолу (вітаміну D). Доза повинна відповідати важкості захворювання. При I ступені рахіту дають в грудному молоці по 8000-10 000 МО вітаміну D<sub>2</sub> щоденно протягом 1-1,5 місяців. Потім протягом всього осінньо-зимового періоду вводять по 4000-5000 МО на добу. Дітям з рахітом II ступеня дозу вітаміну D<sub>2</sub> збільшують до 25 000-30 000 на добу протягом 1-1,5 місяців. Потім дозу зменшують до 5000-6000 МО, а через 1,5-2 місяці знову призначають курс лікування великими дозами. При важкій формі рахіту вітамін D<sub>2</sub> протягом 2-х тижнів призначають по 50 000 МО або по 100 000 МО протягом 6-7 тижнів. Протягом всього періоду лікування рахіту необхідно призначати аскорбінову кислоту по 100 мг та тіамін по 3-5 мг на добу. Рекомендується призначати і фосфор у вигляді фітину або гліцерофосфату кальцію. Попередження рахіту має починатися ще до народження дитини. Вагітній жінці в останні 2-3 міс вагітності

призначають вітамін D. Найбільш раціональною дозою вважають 5000 МО на добу, цю ж дозу призначають і в перші 7 місяців годування дитини груддю.

*ТАБЛИЦЯ 86*

**Алгоритм адресного вибору оптимального безрецептурного вітаміновмісного лікарського препарату, лікарської форми і шляху введення**

<b>Групи вітамінів за лікувально-профілактичним ефектом</b>	<b>Коротка клініко-фізіологічна характеристика</b>	<b>Основні вітаміни</b>
Підвищують загальну реактивність організму	Регулюють функціональний стан центральної нервової системи, обмін речовин і трофіку тканин	Тіамін (таблетки 0,25 г, 0,5 г, драже (містить 2г вітаміну), ампули (1 мл 1,2%, 2,4%, 6% розчин тіаміну броміду), кокарбоксилаза (50 або 100 мг вітаміну В <sub>1</sub> ), рибофлавін (В <sub>2</sub> – табл. 1, 2, 5 і 10 мг, драже – 0,25 г, ампули 1 мл 1% водного розчину), РР (нікотинова кислота в табл. 5, 10, 25 чи 50 мг, драже 0,25 г, ампули 1-5% по 1 мл), В <sub>6</sub> (піридоксин в табл. 2,5 чи 10 мг,



<b>Групи вітамінів за лікувально-профілактичним ефектом</b>	<b>Коротка клініко-фізіологічна характеристика</b>	<b>Основні вітаміни</b>
		ампули по 1 мл 1%, 5% водного розчину), А (риб'ячий жир – олійний розчин, драже 1, 2, 3 мг), С (аскорбінова кислота в табл. 0,25, 0,5 г ампули 5% розчин 1 і 5 мл, драже 0,25 г)
Антиінфекційні	Підвищують стійкість організму до інфекцій; стимулюють вироблення антитіл, посилюють фагоцитоз, захисні властивості епітелію, нейтралізують токсичну дію збудника	С (аскорбінова кислота), А (риб'ячий жир) і препарати вітамінів групи В (тіаміну бромід, кокарбоксілаза, рибофлавін, піридоксин, калієва сіль оротової кислоти - діорон табл. по 0,5 г, пангамат кальцію (табл. по 50 мг, ампули по 20-40 мг), пантотенова кислота (таблетки, що містять 100 мг пантотенової кислоти, ампули для

<b>Групи вітамінів за лікувально-профілактичним ефектом</b>	<b>Коротка клініко-фізіологічна характеристика</b>	<b>Основні вітаміни</b>
		внутрішньом'язових ін'єкцій 500 000 – 1 000 000 ОД у 0,25-0,5% розчині новокаїну)
Антианемічні	Нормалізують і стимулюють кровотворення	В <sub>12</sub> (ціанокобаламін (ампули по 1 мл, що містять 50,100, 200 і 500 мкг вітаміну, розчин має рожевий колір, дом'язово, довенно, антианемін (ампули по 2 мл, дом'язово; гепавіт-ампули по 2 мл, чи підшкірно), фолієва кислота (фолацин-таблетки, порошок чи драже по 1-2 мг), С (аскорбінова кислота), В <sub>6</sub> (піридоксин)
Антигеморагічні	Забезпечують нормальну проникність і резистентність кровоносних судин, покращують	С (аскорбінова кислота), Р (рутин – порошок, табл. по 20, 25, 50 і 100 мг; урутин (суміш 0,025 г рутину та 0,05 г

<b>Групи вітамінів за лікувально-профілактичним ефектом</b>	<b>Коротка клініко-фізіологічна характеристика</b>	<b>Основні вітаміни</b>
	згортання крові	уротропіну в 1 мл дистильованої води; кверцетин – табл., порошок по 0,02 г 3-5 раз на добу), К (вікасол-табл. 0,5 г, ампули 1 і 2 мл 1% розчину дом'язово, парентерально 0,3% 5 мл)
Антитоксичні	Знижують гіпоксію тканин	С (аскорбінова кислота), В <sub>6</sub> (піридоксин), В <sub>15</sub> (пангамова кислота, пангамат кальцію)
Антисклеротична та ліпотропна дія	Знижують рівень холестерину в крові, покращують стан хворих з цирозами печінки та хронічними гепатитами	Е (α-токоферол – масляний розчин у флаконах по 20, 50 і 100 мл, в 1 мл міститься 3 мг вітаміну Е, α-токоферолу ацетат – драже і капсули по 25, 50, 100 і 200 мг вітаміну), холін (холін-хлорид – 20 % розчин в ампулі по 10 мл і у флаконах по

<b>Групи вітамінів за лікувально-профілактичним ефектом</b>	<b>Коротка клініко-фізіологічна характеристика</b>	<b>Основні вітаміни</b>
		<p>100 мл, призначають всередину по 1 чайній ложці 3-5 разів на добу; для довенного введення готують 1% розчин ex tempore, вводиться на фізіологічному розчині чи на 5% розчині глюкози), F (лінетол- суміш ефірів – лінолева кислота 15%, ліноленова 57%, олеїнова 15% і насичені жирні кислоти 13%, по 20 мг на добу); ліпоева кислота (вітамін N) (берлітрон– табл., амп);</p> <p>В6 (піридоксин), В15 (пангамова кислота, пангамат кальцію)</p>
Противиразкові (виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої	Забезпечує цілісність слизової оболонки, підвищують кислотність при	U (противиразковий фактор, вітамін U в табл. по 50 мг, по 2 табл. 3 рази на добу

<b>Групи вітамінів за лікувально-профілактичним ефектом</b>	<b>Коротка клініко-фізіологічна характеристика</b>	<b>Основні вітаміни</b>
кишки)	ахлоргідрії, покращують моторику кишечника та жовчевого міхура	), С (аскорбінова кислота), Р (рутин), А (ретинол, риб'ячий жир)
Регулятори зору	Забезпечують адаптацію ока до сутінок, посилюють гостроту зору, розширюють поля кольорового зору	А (риб'ячий жир, екорофтальмол – краплі (2-3 краплі 3-4 рази на добу в кожне око), ампули по 1 мл дом'язово; каротин-1 мл масляного розчину, всередину, ¼ чайної ложки на добу), рибофлавін (В <sub>2</sub> ), С (аскорбінова кислота)
Захищають шкіру та волосся	Посилюють епітелізацію шкіри	В <sub>2</sub> (рибофлавін), А (каротон – водно-колоїдний розчин у вигляді крапель в очі чи в ніс, флакони по 5 мл чи ампули по 1 мл; каротол- ампули по 1 мл, підшкірно; вітадерм – мазь, що містить масляний розчин каротину та евкаліптове масло, 50

<b>Групи вітамінів за лікувально-профілактичним ефектом</b>	<b>Коротка клініко-фізіологічна характеристика</b>	<b>Основні вітаміни</b>
		г), РР (нікотинова кислота), В <sub>6</sub> (піридоксин), параамінобензойна кислота (Н <sub>1</sub> – порошок білого кольору, лікувальна доза 2-4 г на добу)
Регулюють кальцієво-фосфорний обмін	Забезпечують мінеральний обмін речовин, покращують засвоєння магнію	Кальцифероли (D) (вітамін D <sub>2</sub> у масляному розчині, в драже, риб'ячий жир – містить 50 МО вітаміну D <sub>2</sub> в 1 г, відеїн – вітамін D <sub>2</sub> -казеїновий препарат, білково-вітамінний комплекс жиророзчинних вітамінів)

Хоча в кожного вітаміну і мікроелемента є свій "об'єкт уваги" в організмі, весняна недостатність вітамінів і мінералів виявляється у більшості людей класичним набором симптомів. Пацієнт може лікуватися комплексом полівітамінів, якщо він відчуває сонливість, виснаженість, дратівливість, зниження уваги і пам'яті, уразливий для всіляких простудних захворювань, якщо у нього швидко стомлюються очі і знизилася гострота вечірнього зору, якщо у нього суха шкіра, що лущиться, йому докучають висипи по ній, "ячмені", фурункули, тріскаються губи, шаруються нігті, волосся потьмяніло, обламуються і

посилено випадає, повільно гояться ранки на шкірі, якщо він помічає "облісіння", якщо на частині язика згладилися сосочки, є кровоточивість ясен при "несильному" чищенні зубів, а на тілі виявляються синяки від звичайної поїздки в громадському транспорті - це і є гіповітаміноз.

Навіть для здобуття лікувальних ефектів вітамінів, що призначаються при явній клініці гіповітамінозу, допустимо не більше ніж 3-х кратне перевищення добової дози вітамінів. Вітаміни дійсно потрібні для профілактики і підтримки здоров'я, але лише не в гігантських дозах. Не потрібно боятися полівітамінів в безпечних середніх добових дозах особливо взимку і весною. Існує великий спектр полівітамінівних препаратів суто профілактичного призначення: вміст вітамінів у них відповідає середній добовій потребі людини. Їх регулярний прийом не створює якого-небудь надлишку, а лише поповнює наявний в їжі дефіцит, нормалізує обмін речовин, покращує самопочуття, фізичну і розумову працездатність, укріплює здоров'я, сприяє продовженню активного довголіття.

Призначати полівітамінівні препарати можна на 2-6 тижнів. При цьому обов'язкове дотримання питного режиму, тобто адекватне введення рідини.

### **9.3. Сучасні лікарські форми для усунення профілактики вітамінної недостатності, особливості їх застосування. Взаємодія вітамінівних препаратів з їжею й алкоголем. Застосування препаратів у населення різних контингентів**

Вітамінівні препарати випускаються у різних лікарських формах – як традиційних (таблетки, драже, капсули), так і сучасних – жувальні чи шипучі розчинні таблетки, гелі, сиропи, краплі тощо.

З лікувальною і профілактичною метою використовуються в таблетках вітамінно-мінеральні комплекси активал, герімакс, дуовіт, дуовіт для жінок і дуовіт для чоловіків, магне-В<sub>6</sub>, нейрон, декамевіт, квадевіт, вітрум; у драже – неуробекс; у капсулах – візівіт, вітам, мікродевіт, енергін, антианемін-флора.

У жувальних таблетках випускається оригінальний вітамінно-мінеральний комплекс активал КІД з 5 різними смаками для дітей з 2 років (без цукру), у шипучих розчинних таблетках - Сана-Сол

мультивітаміни плюс С і Сана-Сол мультивітаміни плюс кальцій і магній.

Гіпоалергенним полівітаміним комплексом для всієї сім'ї в залежності від форми вживання є альвітіл: для дорослих - таблетки, для дітей – сироп.

У рідкій лікарській формі з крапельницею випускається вітарон для дітей від 3 років і жінок у період вагітності й годування.

**Взаємодія безрецептурних вітаміновмісних препаратів з їжею й алкоголем.** Фізіологічні потреби нашого організму у вітамінах і мікроелементах сформовані всією попередньою еволюцією виду, в ході якої обмін речовин людини пристосувався до тієї кількості біологічно активних речовин, які він отримував з великими об'ємами простої натуральної їжі, відповідними настільки ж великим енерговитратам наших далеких предків. Наприклад, щоб отримати необхідну добову норму вітаміну В<sub>1</sub> в 1,4 мг, потрібно з'їдати 700-800 г хліба з муки грубого помелу або 1 кг нежирного м'яса. Протягом останніх двох-трьох десятиліть цивілізація знизила енерговитрати людини в 2-2,5 рази. У стільки ж повинно було зменшитися вживання їжі - інакше неминучі переїдання, надлишкова вага, а це пряма дорога до діабету, гіпертонічної хвороби, атеросклерозу й інших хвороб ХХІ століття.

Але їжа не лише джерело енергії, вона одночасно джерело вітамінів, мікроелементів, амінокислот, харчових волокон, поліфенольних сполук, біофлавоноїдів і тому, зменшуючи загальну кількість їжі, людина отримує вітамінів голод. Навіть дуже правильно побудований раціон, розрахований на 2500 ккал в день дефіцитний за більшістю вітамінів, принаймні, на 20-30%.

Крім того, раціон людини втратив колишню різноманітність. Її їжа зведена до вузького стандартного набору декількох основних груп продуктів і готових страв. Вона купляє рафіновану, висококалорійну, але бідну вітамінами і мінеральними речовинами їжу (білий хліб, макаронні, кондитерські вироби, цукор, всілякі напої). У її раціоні зросла доля консервованих продуктів, що тривало зберігаються, інтенсивно технологічно оброблених, що неминуче веде до істотної втрати вітамінів. У більшості людей відсутня характерна для мешканців західних країн корисна звичка до щоденного вживання великої кількості всілякої зелені і фруктів, морепродуктів.

Дефіцит вітамінів можна поповнити призначенням дієти з відповідним вмістом овочів, фруктів, продуктів тваринного походження, але навіть при доскональному дотриманні всіх



нормативних рекомендацій вміст вітамінів у продуктах змінюється залежно від різних чинників. Так, при кип'ятінні молока кількість вітамінів, що містяться в ньому, істотно знижується. А овочі, вирощені в теплицях або після тривалого зберігання мають значно нижчий рівень вмісту вітамінів в порівнянні з овочами з відкритого ґрунту.

Після 3-х днів зберігання продуктів в холодильнику втрачається близько 30% вітаміну С. При кімнатній температурі цей показник складає близько 50%. При термічній обробці продуктів втрачається від 25% до 90-100% вітамінів. На світлі вітаміни руйнуються (вітамін В<sub>2</sub> дуже активно), вітамін А боїться ультрафіолету.

Овочі без шкірки містять значно менше вітамінів. Висушування, заморожування, механічна обробка, зберігання в металевому посуді, пастеризація так само дуже істотно знижують вміст вітамінів у вихідних продуктах, навіть в тих, які традиційно вважаються джерелами вітамінів. Вміст вітамінів в овочах і фруктах дуже широко варіює в різні сезони.

Вочевидь, що для досягнення повноцінної біологічної активності живлення необхідне введення до складу раціону не окремо взятих вітамінів, а правильно підібраних комплексів в кількісному співвідношенні між собою і з іншими харчовими речовинами. Це пов'язано ще і з тим, що окремі хімічні процеси каталізуються одночасно декількома взаємодіючими вітамінами. Так, наприклад, для процесу окислення молочної кислоти в піровиноградну, а останньої - у вуглекислоту і воду необхідне поєднання вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> і РР. За відсутності хоч би одного з вказаних вітамінів порушується цей важливий життєвий процес.

Шкідливі звички збільшують потребу людини у вітамінах групи В (особливо В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), бета-каротині (провітаміні А), фолієвій кислоті. Вітаміну С "курильщикам" потрібно на 25 мг в день більше, ніж некурцям. Особи, що часто вживають алкогольні напої, повинні пам'ятати, що вітамін В<sub>6</sub> в їх організмі практично відсутній, а поповнити втрати цього вітаміну їм допоможуть банани.

Але тривале вживання і тим більше перевищення дози вітамінних препаратів може принести більше шкоди, чим користі. Так, наприклад, у курців, що "зловживали" протягом довгого часу бета-каротином, частіше зустрічається рак легенів. Передозування фолієвої кислоти може викликати шкірні подразнення, а надлишок вітаміну Е - підвищення артеріального тиску. Будь-який вітамінно-мінеральний

комплекс можна купити в аптеці без рецепту, але це не означає, що приймати його потрібно хаотично, інтенсивно і в дуже великих дозах.

Всмоктування вітамінних препаратів у шлунково-кишковому тракті залежить не лише від їх фізико-хімічних властивостей, але і від кількості і складу прийнятої пацієнтом їжі. Чим менше їжі в кишечнику, тим швидше і повніше всмоктуються вітамінні препарати. Оскільки вони можуть бути компонентами їжі їх слід приймати підчас або зразу після їди, не розжовуючи і запиваючи склянкою кип'яченої або столової негазованої води. Небажано їх запивати фруктовими або овочевими соками, тонізуючими напоями, молоком або кавою, оскільки кожна з цих рідин здатна вступати у взаємодію з вітамінними препаратами, підсилюючи або ослабляючи їх фармакологічний ефект.

Жирна їжа підсилює всмоктування жиророзчинних вітамінів, хоча має значення її характер. Так, безнітратні продукти харчування не пригнічують засвоєння вітаміну А. Але для успішного його засвоєння необхідна присутність жирів, вітаміну Е і білків. При дефіциті будь-якого з цих компонентів всмоктування вітаміну А скорочується, навіть якщо їжа ним і збагачена.

Велика кількість їжі, як правило, уповільнює всмоктування всіх ліків. Таким чином, раціонально включаючи в раціон або обмежуючи в ньому деякі види їжі, можна виключити небезпечні побічні дії лікарських засобів і підвищити ефективність лікарської терапії.

Безнітратні продукти харчування не пригнічують засвоєння вітаміну А. Але для успішного засвоєння вітаміну А необхідна присутність жирів, вітаміну Е і білків. При дефіциті будь-якого з цих компонентів всмоктування вітаміну А скорочується, навіть якщо їжа ним і збагачена.

Після їди вживають аскорбінову, нікотинову, ліпоєву кислоти, ретинол, ергокальциферол, гексавіт. Ревіт слід вживати тільки перед їдою.

Крім того, існує ряд несумісностей у вітамінних препаратів із засобами інших фармакологічних груп. Так, *вітамін А* несумісний з хлористоводневою, ацетилсаліциловою кислотами і його треба застосовувати з обережністю хворими на нефрити, з захворюваннями серця, при вагітності.

*Вітамін В1* несумісний з вітамінами РР, С, В12, В6, симпатоміметиками, саліцилатами, тетрацикліном, гідрокортизоном.

Розчин *вітаміну В1* не можна вводити в одному шприці з розчинами, які містять сульфіти.

*Вітамін В2* несумісний з вітаміном В12, тому що змінюють метаболізм один одного. Лікування великими дозами вітаміну В2 через його погану розчинність може викликати закупорку каналців нефрону.

*Вітамін В6* несумісний з вітамінами В1, В12, еуфіліном, кофеїном.

*Вітамін В12* несумісний з аміназином, з хлористоводневою, ацетилсаліциловою кислотами, вітамінами РР, С, В1, В6, В2, гентаміцином.

*Вітамін С* несумісний з вітамінами В1, В12, еуфіліном, димедролом, дібазолом, саліцилатами, тетрацикліном, симпатоміметиками, гідрокортизоном, пеніциліном, препаратами заліза, гепарином, непрямими антикоагулянтами.

*Вітамін D* несумісний з хлористоводневою кислотою, вітаміном Е, саліцилатами, тетрацикліном, симпатоміметиками, гідрокортизоном.

Тривале приймання *вітаміну РР* може призвести до жирової дистрофії печінки. Його необхідно приймати відразу після їди, паралельно приймати продукти, що містять метіонін (сир).

Одночасне застосування *токоферолу* і строфантину у випадках серцевої недостатності та гіперхолестеринемії значно покращує функцію міокарду, запобігає інтоксикації глікозидами.

*Фолієва кислота* несумісна з сульфаніламидами.

**Особливості використання безрецептурних вітамінних лікарських препаратів у різних контингентів населення.** На сьогоднішній день у населення широко розповсюджені різні форми вітамінної недостатності і найбільше у вітаміну С. Виявлено, що у 70-100% дітей, вагітних і лактуючих жінок, дорослого працездатного населення, літніх людей існує гіповітаміноз аскорбінової кислоти. У 40-80% недостатня забезпеченість вітамінами групи В і каротином. У 70% вагітних жінок зустрічається дефіцит фолієвої кислоти, а дефіцит вітаміну В<sub>6</sub> у вагітних приближається до 90-100%.

У значної частини дітей, вагітних і годуючих жінок полівітамінний дефіцит поєднується з дефіцитом Fe, що є причиною широкого поширення прихованих і явних форм вітамінно-залізодефіцитної анемії. Поширені дефіцити магнію, цинку, йоду, селену, кальцію і ряду інших макро- і мікроелементів.

*Діти й підлітки* для свого розвитку потребують певних вітамінів. Вони мають крайню потребу у вживанні вітамінів, це залежить від віку і швидкості зростання. Сьогоднішня їжа і обіди швидкого приготування часто позбавлені вітамінів. Вітаміни є важливим елементом здорового зростання дитини, аби її тіло формувалося правильно, вона повинна одержувати необхідні елементи, це дозволить дітям повноцінно зростати і розвивати свій потенціал. Для більшості людей вітаміни з шкільної лави асоціюються з овочами і фруктами. Насправді овочі і фрукти можуть бути надійним джерелом лише аскорбінової і фолієвої кислоти, а також каротину. Що стосується вітамінів групи В, а також жиророзчинних вітамінів А і Е, то їх основним джерелом є такі калорійні продукти, як м'ясо, печінка, нирки, яйця, вершкове масло, хліб з муки грубого помелу і ін. Коли раціон не ідеальний, на допомогу прийдуть багаточисельні препарати вітамінів.

Асортимент полівітамінних препаратів постійно оновлюється і розширюється, тому при вибиранні конкретного засобу потрібна консультація лікаря і обов'язкова оцінка індивідуальної реакції дитини на прийом вітамінно-мінеральних комплексів. При відпуску полівітамінів для дітей слід дотримуватись наступних правил:

#### 1. Необхідно враховувати вік дитини:

- для дітей до року використовувати вітамінні препарати в рідкій формі (краплі, сироп, гель);
- для дітей від 1 року до 4-х років - препарати у вигляді жувальних пігулок або пастил;
- для дітей старших 4-ьох років можна відбирати таблетовані форми, оскільки в цьому віці діти вже можуть ковтати пігулки і невеликі капсули.

#### 2. Уважно вивчити склад полівітамінного препарату:

- для дітей до 1 року немає необхідності в прийомі полівітамінів з мінералами;
- бажано, щоб препарат містив бета-каротин або ретинол (вітамін А), токоферол (вітамін Е), аскорбінову кислоту (вітамін С), кальцій, йод, селен (для дітей після року);
- не слід використовувати для дітей препарати з ванадієм, оловом, нікелем, бором;
- не пропонувати засоби, на яких не вказані дози його компонентів;
- віддавати перевагу препаратам, які не містять барвників і консервантів;

– дітям з схильністю до алергічних реакцій уникати прийому яскраво забарвлених пігулок або сиропів.

– 3. Звернути увагу на упаковку:

– на упаковці повинні бути написи на українській (або російській) і англійській мовах;

– на упаковці або вкладиші повинні бути чітко вказані склад препарату, вікові дозування, протипоказання, побічна дія, умови зберігання, попередження, фірма-виробник;

– переважно використовувати рідкі форми полівітамінів у скляній упаковці з темного скла, а не в пластмасовій;

– бажано вибирати препарат, який приймають один раз в день;

– стежити за терміном придатності полівітамінів.

Препарат повинен бути зареєстрований у Фармакологічному Комітеті України. Покупець має право вимагати пред'явлення Сертифікату реєстрації в Україні. На сьогоднішній день в аптеках України вибір дитячих полівітамінів з мінералами і без них достатньо широкий: більше 15 найменувань.

Для дітей *до 1 року*: Мульти-табс краплі АСД, Біовіталь гель (полівітаміни з кальцієм і магнієм), Полівіт Бебі, сироп.

Для дітей *від 1 року до 4-ьох*: Мультивітамол Ін. Тайс, сироп; Піковіт, сироп; Мульти-табс жувальні пігулки з мінералами для дітей 1-4 років, Байт-а-мінс, жувальні пігулки з апельсиновим смаком.

Для дітей *від 4-ьох до 6 років*: Джунглі, жувальні пігулки у вигляді фігурок тварин (можна з 2-х років); Вітрум Циркус, пігулки можна розжовувати (з 2-х років); Альвітіл, сироп; Піковіт, пастили; Флюр-е-дей; Мультивітамініні цукерочки; Полівіт юніор, пігулки; Мульти-табс полівітаміни з мінералами з 4-х років; Юніор-плюс.

Для дітей *старших 6-ти років*: Макровіт, пастили; Альвітіл, драже; Мільтріум; всі перераховані вище.

*Похилий вік*, на жаль, нерідко асоціюється з погіршенням загального стану, частішими загостреннями хронічних захворювань, погіршенням роботи ряду систем і органів. Це пов'язано з цілим рядом чинників, і перш за все – з погіршенням кровообігу життєво важливих органів, а

також з порушенням всмоктування важливих біологічно активних речовин. Крім того, з віком організм стає особливо чутливий до дефіциту "каталізаторів" обміну - вітамінів, що приводить до різних збоїв в діяльності клітин організму, прогресування атеросклерозу (захворювання судин), більшої чутливості до простуди.

До сучасних препаратів, які покращують стан здоров'я літніх людей, відносяться препарати різних груп, за допомогою яких можна нормалізувати порушені при старінні обмінні процеси. Широко використовуються багатокомпонентні препарати з 10-14 вітамінів у фізіологічних дозах, деяких мікроелементів, амінокислот, рослинних препаратів і інших природних продуктів. Як вітамінні препарати для літніх людей рекомендовані Декамевіт, Квадевіт, Компльовіт, Вітрум центури і Вітрум кардіо, Біовіталь, Доппельгерц енерготонік, Герімакс, Геровітал, Максамін форте, Актівал.

Чим же вони відрізняються один від одного? Комплекс Вітрум центури містить всі необхідні вітаміни, йод, селен, 14-15 мікро- і макроелементів. Комплекс Актівал схожий по складу, проте додатково містить рутин, гліцин, янтарну кислоту і деякі інші активні чинники. До складу Біовіталю і Геровітала входять, окрім ряду вітамінів, глід і пустирник (ці препарати не містять мінералів, окрім заліза, наявного в Біовіталі). Герімакс містить набір вітамінів, деякі мікроелементи і женьшень. Великий перелік рослинних компонентів, окрім вітамінів і деяких мікроелементів, містить Доппельгерц енерготонік, куди входять омела, звіробій, дудник, глід, валеріана, хміль, апельсин, ефірні масла шавлії, меліси, розмарину і деякі інші специфічні компоненти. Регулюючим ефектом відносно судинної і нервової системи володіє Квадевіт завдяки наявності комплексу вітамінів, мінералів, рутину, глютамінової кислоти, метіоніну і фітину. Широко використовуються і надають хороший ефект полівітаміни Три-Ві, Три-Ві плюс, Триовіт, Аевіт. Знаходять вживання в літньому віці однокомпонентні препарати - це вітаміни А, С, Е.

Вітаміни підвищують якість життя *літніх людей*. Багаторічні спостереження показали, що полівітамінні комплекси сприятливо діють на серцево-судинну, нервову системи, на функцію печінки, підвищують опірність організму до дії чинників зовнішнього середовища.

З віком в організмі людини відбуваються зміни, які вимагають перебудови живлення. У літніх людей понижена всмоктувальна здатність харчових інгредієнтів і енергетичний обмін. Крім того,

хронічні захворювання, прийом лікарських препаратів приводять до того, що людина регулярно недоотримує необхідні йому речовини, в першу чергу, вітаміни, мінерали й мікроелементи. У 20-30% літніх людей вживання, вітаміну В<sub>6</sub> нижче рекомендованих норм. А вміст в крові вітамінів В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> набагато нижче за норму в значної кількості людей похилого віку. Особливо важливі вітаміни для пацієнтів, що знаходяться на лікуванні в лікарнях. Майже третина всіх хворих в клініках страждає від гіпо- й авітамінозів. Дефіцит вітаміну Е виявлений у 80% літніх пацієнтів, вітаміну С - у 60%, вітаміну А - у 40% хворих. З іншого боку, літні люди, регулярно приймаючі вітамінні препарати, ведуть активніший спосіб життя, про що свідчать багаточисельні медичні і соціальні дослідження.

Останні наукові дослідження наочно продемонстрували, що деякі вітаміни беруть участь в боротьбі із старінням організму. Йдеться про вітаміни-антиоксиданти С, Е і провітамін А (бета-каротин). До так званих "геріатричних" препаратів (для людей літнього віку) можна віднести Вітрум Центурі, Геровітал і ін., дуже хороші для людей після 45-50-річних пацієнтів вітаміни з рослинними екстрактами. За наявності у хворих літнього віку захворювань серця, підвищення тиску рекомендують Вітрум кардіо, Магнефар.

При вікових розладах зору рекомендується прийом комплексу Вітрум Форайз, для профілактики і лікування захворювання кісток, остеопорозу рекомендовані препарати кальцію з вітаміном Д: Береш кальцій плюс Д3, Кальцемін, Вітрум кальціум і Вітрум остеомаг; використовують Мікродевіт (комплекс вітамінів Д і Е з мінералами, в т.ч. з невеликою кількістю кальцію).

При клімактеричних розладах можуть бути рекомендовані препарати Менопейс (комплекс вітамінів і мінералів) і Доппельгерц меноактив (комплекс рослинних аналогів жіночих статевих гормонів - фітоестрогенів - з вітамінами і мінералами).

Будь-яке нервово-емоційне й фізичне напруження збільшує витрату вітамінів, а їх дефіцит підсилює дію стресу на організм. Тому *при супутній патології*, неврозах, психозах, нейроциркуляторній дистонії в першу чергу слід поповнити запаси вітамінів груп, що відіграють важливу роль у діяльності нервової системи, а також вітамінів-антиоксидантів (С, Е, бета-каротину). Якщо ж організм отримує необхідні дози вітамінів, то чекати додаткового ефекту від збільшення дози немає підстав.

Естрогени, що містяться в деяких протизаплідних засобах, можуть порушити процес використання організмом магнію, вітамінів В<sub>6</sub>, Е і фолієвої кислоти. Виходячи з цього, бажаний додатковий їх прийом (краще у складі полівітамінних препаратів).

*Під час вагітності* до організму майбутньої мами пред'являються особливі вимоги – адже вона повинна забезпечити здоров'я не лише собі, але і своїй майбутній дитині. Різко зростає потреба у вітамінах і мінералах. Під час вагітності організму потрібно у півтора рази більше кальцію, цинку, йоду, вітамінів В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> — в середньому на 30 %, а заліза і фолієвої кислоти — в два рази. Брак їх в раціоні може стати причиною порушення обміну речовин в організмі матері і плоду, різних ускладнень під час вагітності. У продуктах обов'язково мають бути присутніми фолієва кислота й інші вітаміни групи В, вітаміни С, А, D, Е.

З іншої сторони, слід пам'ятати про небезпеку розвитку тератогенного ефекту при вживанні вітамінів А, D, К у великих дозах в період вагітності. Великі дози аскорбінової кислоти можуть викликати переривання вагітності.

Фолієва кислота (вітамін В<sub>9</sub>) має найважливіше значення для правильного розвитку плоду. В організмі вона бере участь в синтезі кліток червоної і білої крові, розвитку травної і нервової систем. Вона витрачається не лише на формування тканин плоду, а необхідна для оновлення і відновлення клітин матері. Фолієва кислота грає важливу роль у формуванні тканини плаценти і нових кровоносних судин в матці. Тому дефіцит фолієвої кислоти в період вагітності може привести до її передчасного переривання. Дефіцит фолієвої кислоти може виявитися через 1-4 тижні залежно від особливостей живлення і стану організму. Ранні симптоми браку вітаміну В<sub>9</sub> — це стомлюваність, дратівливість і втрата апетиту. Дефіцит фолієвої кислоти в період перед зачаттям і впродовж першого триместра вагітності може привести до вроджених дефектів нервової системи плоду. Фолієва кислота входить до складу полівітамінних комплексів для вагітних, може застосовуватися у вигляді препаратів фолієва кислота і тифоль.

Вітаміни В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> також впливають на зростання і розвиток плоду, обмежують дію на плід несприятливих чинників.

Вітамін В<sub>6</sub> бере участь в білковому обміні матері і плоду. Це один з «найважливіших» вітамінів при вагітності, коли потреба в ньому



зростає на 30 %. Цей вітамін також бере участь в кровотворенні. Крім того, вітамін В<sub>6</sub> регулює процеси гальмування в нервовій системі, тобто зменшує дратівливість і агресивність, на яких часто скаржаться вагітні жінки, зменшує прояв токсикозу в першій половині вагітності. Вітамін В<sub>6</sub> дуже важливий для майбутньої дитини — він забезпечує правильний розвиток мозку і нервової системи. Дефіцит вітаміну В<sub>6</sub> в організмі жінки викликає порушення в роботі нервової системи, анемію, хвороби шлунково-кишкового тракту. У вагітних дефіцит вітаміну В<sub>6</sub> підвищує вірогідність розвитку судорожного синдрому (виникнення судом в кінцівках). Ознаками дефіциту піридоксину при вагітності є нудота, блювання, зниження апетиту, дратівливість, безсоння. Карієс у вагітних, що почався і різко посилюється під час вагітності, вказує про недостатність піридоксину в організмі вагітної жінки.

Вітамін В<sub>12</sub> є чинником нормального зростання і розвитку клітин шкіри і слизових оболонок, необхідний для синтезу елементів нервової системи, утворення клітин крові плоду. Вітамін В<sub>12</sub> відіграє велику роль в процесах овуляції, тому необхідний для настання вагітності. Дефіцит цієї речовини може привести або до відсутності овуляції, або до припинення розвитку заплідненої яйцеклітини, що веде до викидня на ранній стадії вагітності. Є дані, що терапія вітаміном В<sub>12</sub> у багатьох випадках збільшує вірогідність успішного зачаття. Дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> у грудних дітей виникає при неправильному живленні матері, наприклад, якщо вона вживає алкоголь. Також брак цього вітаміну відчують діти, чиї матері дотримуються вегетаріанської дієти.

Аскорбінова кислота регулює утворення хрящів і кісток плоду, зубів, підтримує нормальну роботу нервової тканини. Вона необхідна для всмоктування заліза з шлунково-кишкового тракту, для включення його в гемоглобін. Вона регулює імунну систему, роботу печінки. Є дані про зв'язок дефіциту вітаміну С з невиношуванням вагітності і розвитком токсикозу.

Згідно нормам добового вжитку вітамінів, вагітна жінка повинна споживати не більше 1200—1400 мкг вітаміну А, що відповідає 3960 — 4620 МО. Вживання вітаміну А в невиправдано високих дозуваннях (більше 10 000 МО/доб) для вагітних небезпечно, оскільки це може привести до дефектів розвитку органів і тканин плоду. Враховуючи ризик розвитку вищеперелічених станів, доцільно використовувати як джерело вітаміну А його попередник — бета-каротин . Бета-каротин перетворюється в організмі у вітамін А в певних кількостях, необхідних

організму. Бета-каротин не володіє токсичною дією, характерною для надлишку або передозування вітаміну. Вітамін А сприяє синтезу елементів нервової системи, необхідний для нормального функціонування печінки. Якщо в ранні терміни мати недоотримувала вітамін А, це може зумовити неправильне формування плаценти.

Вітамін Е також істотно впливає на зростання плоду і перебіг вагітності, в разі його дефіциту вагітність може перерватися. Вітамін Е бере участь в процесах тканинного дихання і метаболізмі білків, жирів і вуглеводів. Також вітамін Е — це антиоксидант, він захищає організм від шкідливої дії вільних радикалів. Дефіцит вітаміну Е створює проблеми в організмі і матері, і дитини. При гіповітамінозі Е жінка весь час відчуває загальну слабкість, яка постійно наростає. Виникають м'язові болі, через що можливий мимовільний аборт. Дефіцит вітаміну Е особливо небезпечний для недоношених дітей - порушення зору і гемолітична анемія.

При дефіциті вітаміну D в раціоні вагітної жінки в плода гірше розвивається кістковий скелет, дитина народжується з підвищеним ризиком захворіти рахітом.

У період вагітності удвічі зростає потреба в мінеральних солях (кальції, фосфорі, калії, натрії і ін.) і мікроелементах (залозі, міді, кобальті, йоді і ін.), особливо в другій половині вагітності.

Для плоду організм матері є єдиним «джерелом» вітамінів і інших живильних речовин. Їх дефіцит може привести до порушення перебігу вагітності, розвитку токсикозу, передчасного переривання вагітності, кровотечі в пологах і ін.

Полівітамінні препарати для вагітних жінок спеціально розроблені і адаптовані до їх потреб, в них вітаміни і мікроелементи містяться в профілактичних дозах, близьких до фізіологічної потреби організму. На даний час використовують такі полівітаміни, як Вітрум пренатал, Вітрум пренатал форте з йодом, Мульти-табс Прегна комплекс, Прегнавіт, Прегнакеа, Прегнакер, Прегналак, Теравіт Прегна, Ельовіт Пронаталь.

Полівітамінні препарати необхідно приймати протягом всієї вагітності, відповідно до рекомендацій лікаря. Більш того, їх треба починати приймати подружжю за декілька місяців до планованого зачаття.

Вагітність є одним з показань до застосування препаратів Макровіт, Компльовіт, Оліговіт, Супрадин і Актівал, а також препаратів кальцію різного виробництва і складу (Кальцій сандоз, Вітрум кальциум).

У годуючої мамі збільшуються потреби у вітамінах А, D, E, C, вітамінах групи B і таких мікро- і макроелементах, як кальцій, залізо, цинк, йод, фосфор, оскільки тепер жінці потрібно не лише забезпечувати свої щоденні потреби і відновити здоров'я після пологів, але і, найважливіше, передати всі необхідні вітаміни і мінеральні речовини **новонародженому**. Адже дитина так потребує їх, і лише мама через своє молоко може дати йому ідеально засвоюваний кальцій — для зростання кісток; вітамін D — для його засвоєння і профілактики рахіту, вітамін C — для правильного перебігу всіх процесів життєдіяльності; вітамін A — для нормалізації стану шкіри, очей і слизових оболонок; залізо — для оптимального складу крові і перенесення кисню і безліч інших не менш важливих речовин.

Добова потреба у вітамінно-мінеральних препаратах для годуючої жінки - вітамін A (ретинол) — 500 МО (1,5 мг), B<sub>1</sub> (тіамін) — 15-20 мг, B<sub>2</sub> (рибофлавін) — 2,2 мг, B<sub>6</sub> (піридоксин) — 2,2 мг, B<sub>12</sub> (ціанокобаламін) — 4 мкг, PP (нікотинова кислота) — 18-23 мг, вітамін C (аскорбінова кислота) -100 мг, вітамін E (токоферол) — 15 мг, вітамін D (кальциферол — холекальциферол і ергокальциферол) — 500 МО, кальцій — 1200 мг (цю кількість кальцію можна отримати з 0,8-1,2 л молока), фосфор — 1,8 г, магній — 450 мг, залізо — 25 мг, цинк — 25 мг, йод — 200 мкг.

Звичайно вживання вітамінно-мінеральних комплексів в дозуванні, що рекомендується, не викликає в годуючої матері побічних ефектів, але, як і майже всі речовини, що потрапляють в організм, такі препарати можуть викликати алергічні реакції, тим більше на тлі природного в цей період зниження імунітету. Молода мама може відмітити появу висипу на шкірі за типом кропив'янки, що супроводжується свербінням, розлади стільця, незвичайну набряклість пальців, лиця, слизових оболонок. У дитини, що знаходиться на грудному вигодовуванні, можливі різні прояви діатезу - почервоніння шкіри однієї або двох щік, різні шкірні висипання, себорейне лущення і скориночки на волосистій частині голови, посилення кишкових колік, розлад стільця, підвищена збудливість, плаксивість, порушення сну. У

цих випадках препарат необхідно відмінити разом зі всіма продуктами і препаратами, які могли викликати цей стан. Подальше використання цих продуктів і ліків, у тому числі вітамінів, можливо лише під контролем лікаря (їх введення може бути лише поступовим).

Передозування вітамінів і мінеральних речовин у годуючої матері також небезпечно: воно може привести до порушення росту і розвитку дитини, розвитку хронічних гіпервітамінозів у матері й дитини. Причиною його можуть стати перевищення денної дози полівітамінів, що рекомендуються, зловживання яким-небудь продуктом харчування. Так, тривале передозування вітаміну А (у складі препарату) приводить до його накопичення і розвитку токсичного ураження печінки людини; зловживання вітаміном D і кальцієм викликає ранню мінералізацію кісток черепа і порушення розвитку головного мозку в новонародженого; надлишок заліза може спричинити розвиток важких уражень всіх органів і тканин дитини. Приймаючи препарати в рекомендованих дозах (частіше це одна пігулка в добу), можна не боятися передозування.

#### **9.4. Вимоги до зберігання вітаміновмісних лікарських препаратів у домашніх умовах. Критерії ефективності терапії без рецептурними лікарськими препаратами для усунення і профілактики вітамінної недостатності. Ознаки передозування, шляхи його профілактики та лікування**

Вітаміни B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> і B<sub>12</sub> добре зберігаються в закупорених банках з помаранчевого скла або в запаяних ампулах у захищеному від світла місці, температура зберігання не вище 18°, відносна вологість 60 %, протягом 6-12 місяців.

Вітамін B<sub>2</sub> добре зберігається в закупорених банках з помаранчевого скла у захищеному від світла місці, драже – термін зберігання в темному приміщенні при температурі не вище 20°, відносна вологість 60 %.

Нікотинова кислота зберігається обережно (список В) у добре закупорених банках у сухому місці. Гарантійний термін зберігання 12 місяців.

Фолієва кислота зберігається в закупорених банках з помаранчевого скла, обгорнутих чорним папером.

Порошок і драже вітаміну С зберігають у невеликих банках з помаранчевого скла, добре закупорених та залитих парафіном, у захищеному від світла місці. Температура зберігання від  $-2^{\circ}$  до  $+4^{\circ}$  при відсутності світла та повітря. Втрати аскорбінової кислоти у таблетках з глюкозою тим більші, чим вищі показники відносної вологості у приміщенні. Найстійкіші до цих факторів драже. Гарантійний термін зберігання 12 місяців, при температурі не вище  $18^{\circ}$ , відносна вологість не більше 65 %, при цьому втрати вітаміну С не повинні перевищувати 10%.

Вітамін Р зберігають у герметично закритих склянках, у захищеному від світла місці.

Вітамін А в драже зберігають у прохолодному, захищеному від світла місці. Термін зберігання 6 місяців. Протягом цього часу при температурі не вище  $18^{\circ}$  втрати вітаміну А не повинні перевищувати 15%. Риб'ячий жир зберігають у герметично закритих посудинах, у прохолодному, захищеному від світла місці. Зберігання риб'ячого жиру на світлі при кімнатній температурі протягом 4 місяців веде до втрат вітаміну А в межах від 20 до 42%. У той же час зберігання риб'ячого жиру при температурі  $3^{\circ}$  і в темному місці (протягом тих же 4 міс) веде до втрат вітаміну А в межах від 5 до 20%.

Препарати вітаміну D слід зберігати в умовах, що виключають вплив на них світла та повітря. На світлі вітамін D перетворюється у отруйний токсистерин, а кисень розкладає вітамін. Термін зберігання 12 місяців.

Лінетол (препарат вітаміну F) зберігають у щільно закритих банках, у темному місці при температурі не вище  $+10^{\circ}$ .

# **Критерії ефективності терапії безрецептурними лікарськими препаратами для усунення і профілактики вітамінної недостатності**

Призначаючи пацієнтам вітамінні препарати слід враховувати:

1. Індивідуальні особливості пацієнта.
2. Побічні дії препарату, а отже, протипоказання, включаючи гіперчутливість пацієнта.
3. Сумісність вітамінних препаратів між собою і з іншими лікарськими засобами.
4. Небезпеку розвитку тератогенного ефекту при вживанні вітамінів А, D, К у великих дозах в період вагітності. Великі дози аскорбінової кислоти можуть викликати переривання вагітності.
5. Великі дози і тривале вживання жиророзчинних і деяких водорозчинних вітамінів можуть приводити до гіпервітамінозу.
6. Необхідність контролю за функцією печінки і нирок, АТ, рівнем глюкози у зв'язку з побічними діями деяких препаратів (вітамінів В<sub>1</sub>, С, РР, К, ліпоєвої кислоти).
7. Як антагоніст вітаміну А при отруєннях застосовують аскорбінову кислоту і тироксин.
8. Вітамін А необхідно застосовувати з обережністю у хворих з нефритом, захворюваннями серця.

Відслідкувати клінічну ефективність вітамінних препаратів, дія яких проявляється на ферментному, клітинному рівнях, здійснюється повільно, дуже важко. При а- чи гіповітамінозах будь-якого вітаміну у випадках правильної фармакотерапії клінічна його картина зменшується і взагалі нівелюється. При застосуванні вітамінних препаратів у комплексній терапії захворювань органів і систем будуть певні особливості.

## **Захворювання серцево-судинної системи**

**Тіамін** має позитивну дію на функціональний стан серцевого м'яза та центральної нервової системи, зменшує тахікардію та лабільність пульсу, покращує скоротливу функцію міокарда. Ефективним є застосування фосфорильованої форми тіаміну – кокарбоксилази – для нормалізації основних функцій міокарда.

Фармакологічна дія **нікотинової кислоти** полягає у розширенні дрібних судин, артеріол та капілярів, збільшенні швидкості кровотоку, підвищенні венозного тиску, подовженні інтервалу QRST, здійснює позитивний вплив на діурез у хворих із серцевою недостатністю. Нікотинова кислота має сприятливий вплив на зменшення побічних дій деяких препаратів, зокрема, дигіталісу, саліцилового натрію, сульфаніламідів. Призводить до короткочасного підвищення АТ та ЧСС.

**Аскорбінова кислота** покращує порушені окисно-відновні процеси в організмі хворого, створює сприятливий фон при проведенні діуретичної терапії.

**Вітамін Е (токоферол)** має антиоксидантні властивості, покращує скоротливу функцію міокарда, сприяє нормалізації ритму.

**Вітаміни В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолієва кислота, рутин** володіють ліпотропною дією, сприяють утворенню метіоніну та холіну, що веде до зниження рівня холестерину в крові; зменшують частоту та тривалість нападів стенокардії. Рутин у комбінації з вітаміном С знижують інтенсивність ліпоїдозу аорти, знижують проникність судинної стінки.

### **Захворювання органів дихання**

**Вітамін С** здійснює нейтралізуючий вплив на токсини та бактерії, підвищує опірність організму до інфекцій, посилюючи фагоцитоз та збільшуючи вироблення антитіл, сприяє зменшенню запальних реакцій. Аскорбінова кислота зменшує побічний вплив антибіотиків та сульфаніламідів, входить до комплексної терапії туберкульозу легень.

**Нікотинова кислота** володіє судинопоширюючою дією на легеневі судини та зменшує бронхоспазм, стимулюючи симпатичний відділ нервової системи.

**Вітамін К** ефективний при кровохарканні при туберкульозі легень, ефект лікування не залежить від рівня протромбіну крові.

**Вітамін В<sub>6</sub>** усуває негативні ефекти протитуберкульозних препаратів, не впливаючи на їх протимікробну активність.

**Вітамін А** сприяє регенерації трахеї при ГРВІ, трахеїтах.

*Захворювання шлунково-кишкового тракту*

**Нікотинова кислота** виявляє нормалізуючий вплив по відношенню до гіпоацидних станів, покращує евакуацію з шлунку, стимулює ферментативну діяльність підшлункової залози та покращує функцію кишечника.

**Тіамін** стимулює кислотоутворюючу функцію шлунка, покращує його моторну функцію. Покращує обмін вуглеводів та антитоксичну функцію печінки.

**Вітаміни В<sub>6</sub>, В<sub>15</sub>** покращують кислотоутворюючу та ферментативну функції шлунка.

**Вітамін В<sub>12</sub>** покращує показники кислотоутворюючої функції шлунка, ефективний при функціональних ахіліях.

**Вітамін U** стимулює відновлення поверхневого епітелію слизової оболонки шлунка, покращує його функціональний стан та моторику. Покращує евакуаторну функцію кишечника.

**Аскорбінова кислота** позитивно впливає на пігментну та антитоксичну функцію печінки, покращує її функціональний стан.

**Вітаміни В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолієва кислота, холін** ефективні у лікуванні захворювань печінки: знижують рівень білірубіну, стимулюють жовчоутворення, регулюють обмін холіну та фосфоліпідів, збільшують вміст у сироватці альбумінів при одночасному зменшенні глобулінів.

**Вітаміни Е, А** регулюють білковий обмін, збільшують вміст глікогену в печінці.

**Захворювання крові**



**Аскорбінова кислота** сприяє перетворенню заліза у легкозасвоювану форму, що при утворенні комплексу Fe з аскорбіновою кислотою веде до кращого всмоктування у кишечнику. Позитивно впливає на процеси дозрівання еритроцитів та стимулює еритропоез. Критерієм ефективності є збільшення гемоглобіну, еритроцитів у крові.

**Вітаміни групи В** здійснюють стимулюючий вплив на еритропоез, покращують засвоєння заліза кістковим мозком.

**Вітамін С та рутин** зменшують кровоточивість, зміцнюють судинну стінку.

**Вітамін К** стимулює протромбіноутворення в печінці, тим самим підвищує згортальні властивості крові. Успішно застосовується при передозуванні непрямих антикоагулянтів.

### **Інфекційні захворювання**

**Вітамін С** викликає сповільнення росту та лізис деяких бактерій, нейтралізує токсини, що утворилися; володіє десенсибілізуючою дією, стимулює вироблення антитіл та фагоцитоз.

**Тіамін** приймає участь в умовнорефлекторній діяльності, підвищує судинний тонус, покращує перебіг інфекційних захворювань.

**Вітамін А** регулює функціональний стан епітелію шкіри та слизових оболонок, зменшує ймовірність проникнення інфекційного агента в організм людини.

### **Нервові захворювання**

**Вітаміни групи В** володіють стимулюючим впливом на регенерацію нервового волокна та функціональний стан центральної і периферичної нервової систем.

**Нікотинова кислота** посилює дію седативних та снодійних засобів, подовжує медикаментозний сон у психічно хворих, зменшує частоту приступів мігрені.

## **Шкірні захворювання**

**Вітамін А** зменшує надмірне ороговіння шкіри.

**Нікотинова кислота та вітаміни групи В** зменшують свербіж шкіри та процеси фотосенсибілізації.

**Вітамін D<sub>2</sub>** зменшує утворення псоріатичних бляшок.

У *хірургії* вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, С сприяють відновленню окисно-відновних тканинних процесів, заживленню ран, ефективні у лікуванні опіків, зменшують загально-трофічні порушення, прискорюють регенерацію тканин.

В *офтальмології* вітаміни А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, С покращують функціональний стан рогівки, кришталика та рідких середовищ ока, зменшують прояви кон'юнктивітів, геморагій, екзем повік та сухості ока.

### **Ознаки передозування, шляхи його профілактики та лікування**

Масивні дози вітамінів можуть викликати алергічні реакції негайного та сповільненого типу, часто виникають при парентеральному введенні. Алергічна реакція на введення тіаміну часто супроводжується набряком Квінке, рецидивуючими приступами бронхіальної астми, анафілактичним шоком, дерматитами. Це пояснюється його антигенними властивостями, що пов'язані з хімічною будовою вітаміну В<sub>1</sub>, а також з порушенням обміну  $\alpha$ -кетокислот та різних піридоксалевих ферментів. При призначенні вітаміну В<sub>1</sub> слід проводити шкірну пробу, внутрішньовенне введення його заборонене.

Великі дози аскорбінової кислоти призводять до безсоння, головного болю, підвищення артеріального тиску, глюкозурії, проносів; збільшуючи продукцію естрогенів, негативно впливають на перебіг вагітності аж до моменту її переривання. Після відміни препарату ці явища зникають.

Застосування вікасолу у жінок в останній триместр вагітності (з метою попередження кровотечі в родах) може сприяти гемолізу та

жовтяниці новонароджених. Вітамін К проникає через плаценту і блокує ферменти еритроцитів, знижуючи їх стійкість та призводячи до гемолізу.

Великі дози нікотинової кислоти викликають збільшення частоти стенокардитичних нападів, гіперглікемію та глюкозурію, алергічні шкірні реакції.

Кальцію пангамат у надмірних дозах викликає плаксивість, нестійкість ходи, безсоння, нудоту, гіпергідроз, тремор пальців рук. Після відміни препарату ці явища зникають на 3-4 день.

Великі дози вітаміну А викликають світлобоязнь, біль при рухах очних яблук, сухість в роті, болючість при пальпації над трубчатими кістками та появу гематом, випадіння волосся. Після відміни препарату ці явища зникають, можна призначати антагоніст вітаміну А – тироксин. Токсичну дію вітаміну А зменшує призначення вітаміну D. Від токсичності великих доз вітаміну А оберігає аскорбінова кислота.

Великі дози вітаміну D призводять до гіперкальціємії, внаслідок чого солі кальцію відкладаються у міокарді, ниркових каналцях, в альвеолах, інколи на рогівці. Одночасно зменшується вміст натрію та калію у плазмі крові. З метою зняття явищ інтоксикації призначають вітамін А 3-4 мг, тіамін 4-5 мг та вітамін С 300 мг на добу. Призначається розчин глюкози довенно, магnezія внутрішньом'язово, серцево-судинні засоби за показаннями; обмеження вмісту кальцію в їжі, молоці. Суб'єктивні ознаки зникають через 2-8 тижнів, порушення кальцієвого обміну – через 6-11 місяців.

### **Тести для самоконтролю**

*1. Пацієнтові з діагнозом «радикуліт» лікар призначив вітаміни, які проявляють нейротропну дію і покращують проведення нервових імпульсів. Визначте препарати:*

- A. Кислота аскорбінова, кислота фолієва
- B. Тіаміну хлорид, піридоксину гідрохлорид
- C. Ретинолу ацетат, токоферолу ацетат

D. Рибофлавін, ціанокоболамін, рутин

2. Для профілактики рахіту немовляті призначено вітамін, що регулює фосфорно-кальцієвий обмін. Визначте препарат:

- A. Ергокальциферол, відехол
- B. Кислота аскорбінова
- C. Кислота ніотинова, ретинолу ацетат
- D. Тіаміну хлорид

3. Визначте вітаміни, які знижують проникність судин:

- A. Кислота ніотинова, рибофлавін
- B. Кислота аскорбінова, рутин
- C. Ергокальциферол, відехол

4. Для збереження вагітності пацієнтці лікар призначив вітамінний засіб. Визначте препарат:

- A. Ретинолу ацетат;
- B. Ергокальциферол;
- C. Кислота аскорбінова;
- D. Відехол;
- E. Токоферолу ацетат

5. Жиророзчинний вітамін, який сприяє росту й розвитку організму, підвищує його стійкість до інфекційних чинників, стимулює процеси епітелізації, бере участь у синтезі зорового пігменту сітківки. Застосовують для лікування ксерофтальмії та інших хвороб очей, уражень шкіри, при опіках, пролежнях, виразковій хворобі шлунка. Який це препарат?

- A. Ретинол
- B. Тіаміну бромід
- C. Ергокальциферол
- D. Вікасол

6. Водорозчинний вітамінний препарат, який володіє вираженими відновними властивостями, регулює проникність судин, активує імунну систему. Авітаміноз цього вітаміну – цинга. Застосовують під час лікування інфекційних хвороб, атеросклерозу, променевої хвороби, у разі загального знесилання. Визначте препарат.

- A. Унітіол
- B. Вікасол

- С. Пантотенова кислота
- Д. Аскорбінова кислота

7. Для лікування гіперхромних анемії застосовують:

- А. Ціанокоболамін
- В. Вікасол
- С. Унітіол

8. Який механізм дії вікасолу:

- А. Пригнічує синтез протромбіну в печінці
- В. Протеолітична дія на фібрин
- С. Стимулює синтез протромбіну в печінці
- Д. Зв'язує іони кальцію
- Е. Пригнічує активність тромбіну і порушує перехід фібриногену в фібрин

9. У хворого порушення сутінкового зору. Недостатність якого вітаміну спричинює цей симптом? Призначте вітамінний засіб для лікування.

- А. Відехол
- В. Ергокальциферол
- С. Токоферолу ацетат
- Д. Ретинолу ацетат
- Е. Кислота аскорбінова

10. Авітаміноз якого вітаміну має назву «пелагра»:

- А. Тіаміну
- В. Рутину
- С. Нікотинової кислоти
- Д. Ретинолу

11. Зазначте показання до застосування рутину:

- А. М'язова дистрофія
- В. Бері-бері
- С. Макроцитарна анемія
- Д. Геморагічний діатез

12. У разі нестачі якого вітаміну виникає ангулярний стоматит?

- А. В<sub>1</sub>
- В. В<sub>2</sub>
- С. В<sub>6</sub>
- Д. РР

13. У разі нестачі якого вітаміну виникає хвороба бері-бері:

- А. В<sub>1</sub>
- В. В<sub>2</sub>
- С. А
- Д. РР

14. Під час кровотечі вводять препарат вітаміну К:

- А. Вікасол
- В. Гордокс
- С. Амбен

D. Кальцію хлорид

15. *Зазначте механізм дії препарату вітаміну С – кислоти аскорбінової:*

- A. Бере участь у синтезі зорового пігменту сітківки
- B. Регулює в організмі фосфорно-кальцієвий обмін
- C. Виявляє відновні властивості, знижує проникність судин
- D. Стимулює кровотворення в кістковому мозку

16. *Авітаміноз якого вітаміну має назву «рахіт»:*

Тіаміну

Кислоти аскорбінової

Рутину

Ергокальциферолу

17. *Яке захворювання виникає в разі нестачі вітаміну А:*

- A. Рахіт
- B. Цинга
- C. Гемералопія
- D. Пелагра

18. *Назвіть препарат для зміцнення судинної стінки у разі геморагічного васкуліту:*

- A. Кислота ацетилсаліцилова
- B. Рутин
- C. Кислота нікотинова
- D. Ретинол

19. *До вітамінів-антиоксидантів відноситься:*

- A. Вітамін Е
- B. Рутин
- C. Вітамін К
- D. Вітамін РР

20. *У нормалізації кальцієво-фосфорного обміну приймає участь:*

- A. Ергокальциферол
- B. Токоферол
- C. Ліпоева кислота
- D. Пантотенова кислота

21. *При тривалому прийомі вітаміну РР можливе:*

- A. Жирова дистрофія печінки
- B. Закупорка каналців нефрону
- C. Тахікардія

22. *Під впливом якого вітаміну фолієва кислота перетворюється на фолінову:*

- A. Ціанокоболаміну
- B. Тіаміну
- C. Аскорбінової кислоти
- D. Рибофлавіну

23. Добова потреба ергокальциферолу для дорослих складає:
- A. 200 МО
  - B. 400 МО
  - C. 600 МО
24. Добова потреба вітаміну С для дорослих складає:
- A. 40 мг
  - B. 60 мг
  - C. 100 мг
  - D. 200 мг

25. Який препарат може використовуватися у разі дефіциту магнію в організмі, під час вагітності, для лікування функціональних проявів депресії?
- A. Магне-В<sub>6</sub>
  - B. Рибофлавін
  - C. Ліпоєва кислота

26. Почервоніння обличчя, відчуття жару, головний біль характерні для прийому:
- A. Нікотинової кислоти
  - B. Препаратів ретинолу
  - C. Ергокальциферолу

27. Добова потреба у вітаміні А для дітей до 4 років складає:

- A. 8000 МО
- B. 5000 МО
- C. 2500 МО

28. Добова потреба у вітаміні Е для вагітних складає:

- A. 10 мг
- B. 30 мг
- C. 60 мг

29. Провітаміном вітаміну А є:

- A. Каротин
- B. Пантотенат кальцію
- C. Нікотинова кислота

30. Виберіть вітамінний препарат, який можна застосовувати при гіперхолестеринемії, для покращення функції міокарду:

- A. Токоферол
- B. Вітамін С
- C. Нікотинова кислота

**Еталони відповідей**

1B, 2A, 3B, 4E, 5A, 6D, 7A, 8C, 9D, 10C, 11D, 12B, 13A, 14A, 15C, 16D, 17C, 18B, 19A, 20A,

21A, 22C, 23B, 24B, 25A, 26A, 27C,

28B, 29A, 30A.



## **Глава 10. Взаємодія лікарських препаратів з їжею та алкоголем**

Одним з факторів, який має здатність впливати на клінічну ефективність ліків, є їжа. Вивчення різноманітних аспектів взаємодії лікарських препаратів та їжі має важливе практичне значення для оптимізації медикаментозної терапії, зниження частоти та вираженості побічних ефектів лікарських препаратів. Провізору, котрий відпускає препарати хворим в аптеці, необхідно знати основні закономірності взаємодії харчових продуктів та лікарських препаратів. Рекомендації щодо раціонального поєднання ліків та їжі можуть мати суттєвий вплив на результати лікування.

### **10.1. Взаємодія лікарських препаратів та їжі, клініко-фармакологічні аспекти**

Пероральний шлях поступлення лікарських препаратів в організм є найпоширенішим перш за все через зручність для пацієнтів, природність та відносну безпечність завдяки природному бар'єру – печінці. Він також дозволяє використовувати велику кількість різних лікарських форм. У той же час при пероральному шляху введення ЛП можуть знаходитись у ШКТ від декількох годин до декількох діб, де вони взаємодіють з ферментами та компонентами їжі. З іншого боку, тривале вживання ЛП може сприяти розвитку порушення функціонального стану ШКТ.

Проблема взаємодії ліків та їжі має наступні аспекти: з боку компонентів їжі – на терапевтичну ефективність і токсичність ЛП; з боку ліків на фізіологічні процеси травлення і на виникнення патології ШКТ. Має значення компенсація за допомогою ЛП недостатнього поступлення з харчовими продуктами вітамінів, білків, мікроелементів, а також медикаментозне лікування захворювань, викликаних харчовими продуктами.

При взаємодії ЛП та їжі мають значення наступні фактори: фізико-хімічні властивості ЛП; особливості фармакокінетики ЛП; лікарська форма; кількість та склад їжі; фізіологічний стан органів ШКТ.

**Шляхи можливого впливу їжі на фармакологічні аспекти застосування ЛП у медицині.** Компоненти їжі можуть змінювати як фармакокінетику, так і фармакодинаміку лікарських препаратів.

Фармакокінетична взаємодія.

При прийомі лікарських препаратів перорально їх взаємодія з компонентами їжі відбувається в основному на рівні всмоктування. Може виникати уповільнення, прискорення і порушення всмоктування лікарського препарату в кишечнику під впливом їжі (табл. 87).

ТАБЛИЦЯ 87

**Вплив їжі на всмоктування деяких ЛЗ з ШКТ**

<b>Посилення</b>	<b>Сповільнення</b>	<b>Порушення</b>	<b>Відсутність впливу</b>
Амітриптилін	Дигоксин	Ампіцилін	Метронідазол
Пропранолол	Диклофенак	Дигоксин	Нітразепам
Гризеофульвін	Препарати калію	Доксициклін	Преднізолон
Гідрохлоротіазид	Парацетамол	Ібупрофен	Теофілін
Карбамазепін	Сульфаніламід	Ізоніазид	Хлорпропамід
Неодікумарин	Фенобарбітал	Ацетилсаліцилова кислота	
Діазепам	Фуросемід	Канаміцин	
Спіронолактон	Хінідин	Хлорамфенікол	
Фуразолідон		Лінкоміцин	
Хлорохін		Рифампіцин	
		Тетрацикліни	
		Циклосерин	

Вплив їжі на всмоктування ЛЗ може бути пов'язаний з різними причинами:

- хімічна взаємодія ЛП та компонентів їжі;
- фізична взаємодія ЛП та компонентів їжі (адсорбція ліків на харчовій грудці, покриття препарату слизом, потрапляння лікарської речовини всередину харчової грудки та ін.);
- зміна рН в шлунку та, як наслідок, зміна ступеня іонізації лікарських речовин. Наприклад, продукти, що підвищують секрецію соляної кислоти в шлунку (фруктові соки, напої, що містять кофеїн, та ін.), гальмують всмоктування еритроміцину й пеніцилінів, а ті що

підвищують рН (молоко і молочні продукти) - всмоктування похідних імідазолу (ко-тримаксадолу, кетоконазолу та ін.);

- конкурентний антагонізм лікарських речовин та компонентів їжі за білки-транспортери (при активному механізмі транспорту);
- зміна часу знаходження ЛП в шлунку й кишечнику;
- метаболізм лікарських речовин під дією мікрофлори кишечника;
- утворення між компонентами їжі та ЛЗ хелатних сполук та комплексів, які не всмоктуються. Наприклад, продукти, які містять кальцій (молоко, сири, морозиво, йогурти та ін), пригнічують всмоктування тетрациклінів і ципрофлоксацину.

- переважання тваринних жирів (сприяють всмоктуванню ліпофільних ЛЗ, наприклад, теофіліну) або вуглеводів (знижують всмоктування теофіліну).

На розвиток фармакологічного ефекту на етапі всмоктування можуть впливати ступінь наповнення шлунку, фізико-хімічні властивості ЛП (розмір молекули, розчинність, стабільність, ступінь іонізації та ін.), вплив складу та в'язкості секретів, проникність слизової оболонки ШКТ, пошкоджуюча дія ЛП та харчових продуктів на слизову оболонку.

Під впливом їжі може змінюватися метаболізм ЛЗ. Так, флавоноїди соку грейпфрута інгібують ізофермент цитохрому  $P_{450}3A_4$ , тому при вживанні однієї склянки соку кліренс ніфедипіну уповільнюється в 2 рази, що може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії й тахікардії. Індуктори ізоферменту цитохрому  $P_{450}1A_2$  (наприклад, брюсельська капуста, добре просмажене м'ясо) прискорюють метаболізм теофіліну, тому при регулярному вживанні цих продуктів його ефективність знижується.

Суттєвий вплив на взаємодію ЛП з їжею здійснює лікарська форма препарату. Раціональний вибір лікарської форми дозволяє максимально використати лікувальну дію препарату й мінімізувати можливі побічні ефекти, пролонгувати дію лікарської речовини і прискорити (сповільнити) всмоктування діючої речовини, зменшити алергічні реакції на діючу речовину й усунути небажані впливи фізико-хімічних властивостей інгредієнту (колір, запах, смак) на психічну сферу хворого, що підвищить комплаєнтність пацієнта до лікування.

Слід пам'ятати, що на рідкі лікарські форми їжа впливає менше, оскільки вони можуть відносно вільно пересуватись з шлунка в кишечник, оминаючи харчову грудку. Найменше піддаються впливу їжі препарати, отримані на основі мікрогранул, та часточки з плівковим

покриттям. Одночасне вживання препаратів з кишковорозчинним покриттям разом з їжею затримує перебування таблеток у шлунку та суттєво перешкоджає всмоктуванню. Окрім того, при поєднанні даної лікарської форми з лужною їжею можливе руйнування оболонки та діючої речовини в час знаходження препарату в шлунку.

Фармакодинамічна взаємодія ЛЗ з їжею може бути прямою та непрямую.

Пряма взаємодія на рівні специфічних молекул-мішеней розвивається при лікуванні непрямыми антикоагулянтами, дія яких пов'язана з пригніченням утворення вітаміну К, і споживанні овочів, що містять велику кількість цього вітаміну (наприклад, шпинату, салату, капусти, редьки, ріпи, брюсельської капусти, спаржі). Унаслідок цього ефективність непрямих антикоагулянтів знижується.

Прикладом взаємодії на рівні транспортних медіаторних систем є застосування антидепресантів - інгібіторів МАО разом з продуктами, що містять тирамін (сир, соєвий соус, копченості, куряча печінка, квашена капуста, банани, авокадо, родзинки, пиво тощо), і сприяють вивільненню з симпатичних нервових закінчень норадреналіну, що накопичується в них унаслідок пригнічення активності МАО, що може призвести до розвитку гіпертонічного кризу. Аналогічна закономірність має місце при одночасному вживанні антибактеріальних сульфаніламідних препаратів, механізм дії яких базується на блокаді синтезу фолієвої кислоти мікробними клітинами, та харчових продуктів, які містять фолієву кислоту у великій кількості — теляча печінка, боби, дріжджі, петрушка, шпинат, томати. Калина, суниця, бурак містять біологічно активні речовини, які сприяють розширенню периферичних судин та зниженню АТ, тому можуть потенціювати гіпотензивний ефект різних антигіпертензивних препаратів. Небезпечне ускладнення — утворення нітросполук з канцерогенними властивостями – можливе при одночасному вживанні харчових продуктів, які збагачені нітратами та нітритами й наступних лікарських препаратів: антигістамінних засобів (H<sub>1</sub>-блокаторів), H<sub>2</sub>-блокаторів (ранітидин, циметидин, фамотидин), пероральних цукрознижуючих препаратів похідних сульфонілсечовини (глібенкламід, гліклазид), органічних нітратів (нітрогліцерин та ін.).

Непряма взаємодія розвивається, наприклад, при споживанні продуктів, що містять велику кількість солі (ковбаси, шинки, м'ясних і рибних консервів, соленої і копченої риби та ін.), й антигіпертензивних ЛЗ, що призводить до зниження ефективності останніх. Продукти, що

містять калій (наприклад, сухофрукти, абрикоси, банани, апельсини), можуть сприяти розвитку гіперкаліємії при застосуванні спіронолактону, інгібіторів АПФ, антагоністів ангіотензинових рецепторів.

Розглядаючи питання взаємодії ЛП та їжі, слід врахувати ряд загальних положень. Якщо призначати ліки до їжі, зменшується можливість взаємодії їх з компонентами їжі, виключається вплив компонентів їжі на всмоктування ЛП та обмежується негативний вплив травних соків на лікарську речовину. М'ясна та рослинна їжа, молоко викликають зсув рН сечі у лужному напрямку та сприяють виведенню ліків — слабких кислот (саліцилати, барбітурати та ін.). Харчові продукти, збагачені кислими еквівалентами (цитрусові, клюква, сливи та ін.), сприяють виведенню ліків — слабких основ та посилюють дію ліків – слабких кислот.

Рекомендації щодо застосування деяких ЛЗ в залежності від прийому їжі представлені в табл. 88.

*ТАБЛИЦЯ 88*

**Рекомендації щодо застосування деяких ЛЗ в залежності від прийому їжі. (зняти лінійки між терміном і препаратами)**

<p><b>ЛЗ, які слід приймати натще</b> (за 1 годину до прийому їжі або через 3 години після нього) Ампіцилін, бісакодил, каптоприл, еритроміцин, пеніциліни, сукральфат, тетрацикліни</p>
<p><b>ЛЗ, які слід приймати під час їжі</b> Ацетилсаліцилова кислота (тривало), НПЗП (тривало), глюкокортикостероїди, гризеофульвін, ітраконазол</p>
<p><b>ЛЗ, які слід приймати до їжі</b> Пероральні гіпоглікемічні засоби</p>

Одним з поширених питань, з яким звертаються пацієнти до провізора, є питання, чим запивати ліки. Кількість та якість рідини є важливою для максимального прояву ефекту ЛП. Лікарські препарати, призначені для резорбтивної дії, найраціональніше приймати за 30–40 хв до їжі, запиваючи 50–100 мл перекип'яченої або дистильованої води. Біодоступність ліків, які погано розчиняються у воді, підвищується, якщо запивати їх великою кількістю рідини.

**Взаємодія ЛП з деякими рідинами. ЛП та молоко.** При взаємодії антибіотиків групи тетрацикліну з молочними продуктами на 20-80% знижується їх всмоктування ( під впливом шлункового соку казеїноген молока трансформується в казеїнат кальцію, який утворює з тетрацикліном нерозчинний комплекс). Установлено, що молоко знижує швидкість та повноту всмоктування пероральних антибіотиків групи пеніцилінів та цефалоспоринів. Молоко сприяє покращенню всмоктування, наприклад, нестероїдних протизапальних препаратів, резерпіну, препаратів гормонів кори надниркових залоз (преднізолону, дексаметазону). Тому ці препарати слід приймати за 30-40 хв до їжі та запивати молоком.

При призначенні ліків дітям не слід змішувати їх з молоком та давати у пляшечці (можливе осідання значної кількості препарату на стінках, в результаті чого дитина не отримає препарат у необхідному дозуванні).

*Лужними мінеральними водами* не слід запивати лікарські форми з кислотостійким покриттям, однак, рекомендовано запивати ними сульфаніламідні препарати, які підлягають ацетилюванню.

*Напої «Фанта», «Кока-кола» та ін.* містять в складі іони заліза та кальцію, які утворюють важкорозчинні комплекси з антибіотиками тетрациклінового ряду, макролідами.

Біологічно активні речовини, які входять до складу *грейпфрутового соку*, пригнічують в печінці метаболізм препаратів з групи антагоністів кальцію, внаслідок чого їх токсичність підвищується. Вона проявляється головним болем, порушенням ритму серця, депресією та іншими небажаними явищами.

*Кофеїн* володіє здатністю змінювати всмоктування діючих речовин деяких препаратів (ерготаміну), підвищувати проникність гематоенцефалічного бар'єру та потенціювати анальгетичний ефект парацетамолу й ацетилсаліцилової кислоти, прискорює виведення з організму тих препаратів, які виділяються шляхом фільтрації в ниркових каналцях (наприклад, ампіциліну).

## **10.2. Клініко-фармакологічні аспекти застосування алкоголю в медицині. Клініко-фармакологічна характеристика етилового спирту.**

### **Взаємодія ЛП з алкоголем**

До появи засобів для наркозу спирт етиловий був основним анальгезуючим засобом. Це засіб з малою широтою наркотичної дії, що викликає тривале збудження.

Спирт етиловий – це прозора безбарвна речовина, пекуча на смак з характерним запахом, є добрим розчинником. Використовується для виготовлення настоянок, екстрактів для зовнішнього застосування.

Всмоктується спирт етиловий шляхом пасивної дифузії у всіх відділах ШКТ, в т. ч. і в ротовій порожнині зі швидкістю, яка залежить від концентрації спирту та його кількості; характеру вмісту шлунка і кишечника, їх моторики і васкуляризації. Присутність їжі у шлунку ускладнює дифузію спирту в ШКТ. Вуглекислота (шампанське, мінеральні води) сприяє всмоктуванню спирту в ШКТ. Алкоголь легко проникає в усі внутрішні органи і розподіляється в них. Швидкість метаболізму відповідає кінетиці нульового порядку, тобто не залежить від часу і концентрації. Доросла людина здатна метаболізувати 7-10г спирту етилового за годину. Біля 90-95% спирту зазнає метаболізму, а решта виділяється в незмінному вигляді з повітрям, сечею, потом. Біотрансформація спирту відбувається в печінці до ацетальдегіду, а потім – до оцтової кислоти. При окисленні 1г спирту виділяється біля 7 кал тепла.

Спирт етиловий проявляє місцевоанестезуючу, протимікробну, рефлекторну і резорбтивну дію. При нанесенні спирту на шкіру з'являється гіперемія і відчуття тепла (розширення периферичних судин), настає тимчасове зникнення болю (відволікальний ефект). Рефлекторно стимулюються трофічні процеси. Тому спирт використовують для компресів, розтирань при обмороженнях, простудних захворюваннях, при суглобових і м'язових болях, радикуліті. В'яжуча дія спирту у великих концентраціях (96%) використовується для обробки опіків шкіри, для профілактики пролежнів. Бактерицидна дія проявляється в концентрації 70 % (для обробки рук хірурга і операційного поля, місцевого лікування панарицію тощо).

Вплив алкоголю на ШКТ залежить від вмісту спирту в напоях. У концентрації 10-12 % (сухе вино, пиво) секреція залоз ШКТ не змінюється. Вищі концентрації інактивують ферменти шлункового соку, посилюють секрецію слизу в шлунку, сприяють розвитку гастриту. Тривале вживання алкоголю ушкоджує печінку, сприяє жировому її переродженню і трансформації алкогольного гепатиту в цироз печінки.

Резорбтивна дія спирту проявляється порушенням діяльності ЦНС: послаблення гальмування в корі головного мозку (порушення пам'яті, виникнення самовпевненості, рухливості), потім послаблення процесів збудження, зниження фізичної й розумової діяльності, зниження больової чутливості. Під впливом алкоголю порушується діяльність підкіркових структур – порушується терморегуляція: судини розширюються, збільшується тепловіддача, що знижує температуру тіла. З наростанням концентрації спирту в крові настає анальгезія, потім втрачається свідомість і зникають рефлекси – наркоз, який переходить у агональний стан.

Кардіотоксична дія спирту посилює токсичний вплив на дихальний і судинноруховий центр. Постійне вживання алкоголю сприяє розвитку синдрому відміни (абстентного синдрому) – фізичної залежності. Анальгезуюча дія спирту може бути використана для профілактики травматичного шоку у протишокових рідинах.

**Взаємодія лікарських препаратів з етанолом** може призвести до серйозних небажаних лікарських реакцій. Алкоголь може вступати з ЛП як у фармакокінетичну, так і в фармакодинамічну взаємодію. Етанол змінює структуру і функції клітинних і субклітинних мембран, проникливість гістогематичних бар'єрів, різних рецепторів, ферментів, іонних каналів. Він є індуктором мікросомальних ферментів печінки.

Алкоголь сприяє затримці ліків у шлунку, тому дія ліків настає пізніше, перешкоджає зв'язуванню лікарських речовин з білками крові, тому збільшується в крові частка активної речовини, посилюється її ефективність. Але фармакокінетична взаємодія ЛП з алкоголем здійснюється, в основному, на рівні метаболізму. Можлива зміна препаратом метаболізму алкоголю і, навпаки, вплив алкоголю на метаболізм ЛП.

Основний шлях біотрансформації алкоголю (70-80%) – це окислення в печінці за участю алкогольдегідрогенази до ацетальдегіду, що перетворюється потім під дією ацетальдегідрогенази в ацетат, швидко «згорає» в циклі Кребса (5-10% алкоголю окислюється в печінці за участю ізоферменту цитохрому P<sub>450</sub>2E<sub>1</sub>). Ряд ЛП (наприклад, метронідазол, хлорамфенікол, фуразолідон, цефалоспорини, клотримазол, кетоконазол) пригнічують активність ацетальдегідрогенази, тому при вживанні алкогольвмісних напоїв у пацієнтів розвивається «синдром ацетальдегіду», що проявляється бурхливими вегетативними реакціями (почервонінням лица, відчуттям жару, ознобом, відчуттям стискання в грудях, утрудненням дихання,



шумом у голові, серцебиттям і т.д.). При проведенні фармакотерапії перерахованими ЛП необхідно попередити хворого про недопустимість прийому напоїв та лікарських форм, що містять алкоголь, протягом усього періоду лікування і наступних 3 днів після його закінчення. На розвитку цього синдрому, викликаного прийомом дисульфіраму (тетураму), заснований один з методів лікування алкоголізму.

Вплив алкоголю на метаболізм ЛП є неоднозначним. При однократному прийомі у великих дозах алкоголь викликає неспецифічне інгібування ізоферментів цитохрому P<sub>450</sub>, що, наприклад, призводить до підвищення концентрації в крові варфарину та посилення антикоагулянтного ефекту. Тривале застосування алкоголю викликає індукцію ізоферментів цитохрому P<sub>450</sub> (особливо 2E<sub>1</sub>), що викликає зниження в крові, наприклад, варфарину, андрогенних ЛП, анаболічних стероїдів, фенітоїну, ослаблення їх ефектів і необхідність підвищення дози ЛЗ. З індукцією ізоферменту цитохрому P-450 2E<sub>1</sub> пов'язано підсилення гепатотоксичної дії парацетамолу на тлі хронічного вживання алкоголю, тому що збільшується гепатотоксичність метаболіту парацетамолу. Етиловий спирт може конкурувати з іншими засобами за метаболізуючі системи печінки (хлоралгідратом). Метаболізм їх обох здійснюється алкогольдегідрогеназою. Тому при їх одночасному введенні метаболізм обох речовин сповільнюється і гальмівний вплив на ЦНС зростає. Одноразові дози алкоголю, що викликають гальмування метаболізму ЛЗ, і режим його тривалого споживання, що викликає індукцію метаболізму ЛП, суто індивідуальні і варіюють в широких межах.

Найбільше клінічне значення у фармакодинамічній взаємодії має посилення алкоголем пригнічення ЦНС, що викликається ЛП (наприклад, наркотичними анальгетиками, трициклічними антидепресантами, барбітуратами, бензодіазепінами, блокаторами H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів з седативним ефектом, гризифульвіном, кетотіфеном, метоклопрамідом, нейролептиками, протисудомними препаратами). Алкоголь потенціює гіпо-тензивну дію клонідину, ніфедипіну, β-адреноблокаторів, нітратів. При поєднанні перелічених препаратів (особливо клонідину) з алкоголем можливий розвиток колапсу. Аколіль потенціює також антиагрегантну дію ацетилсаліцилової кислоти, тиклопидину, клопідогрелю, що може призвести до розвитку геморагічних ускладнень.

При вживанні алкоголю з кислотою ацетилсаліциловою зростає ризик появи виразок шлунка і важких кровотеч, з парацетамолом –

тяжких уражень печінки. Алкоголь посилює у хворих з серцевою недостатністю токсичність серцевих глікозидів. Несумісний алкоголь з антикоагулянтами, бо зменшує їх активність і провокує тромбоутворення. Алкоголь спотворює дію метронідазолу, бутадіону, протидіабетичних таблеткових препаратів.

### **10.3. Роль провізора і місце фармацевтичної опіки в попередженні небажаної взаємодії ліків з їжею й алкоголем**

Провізор, котрий відпускає ліки хворим в аптеці, повинен знати основні закономірності взаємодії харчових продуктів і лікарських препаратів і давати відповідні рекомендації з раціонального поєднання їх між собою, що суттєво повпливає на результати лікування.

Багато призначати водорозчинні ліки до їди, що зменшує можливість взаємодії ліків з компонентами їжі, не впливає на їх всмоктування, а жиророзчинні – навпаки, після їди, оскільки їжа простимулювала жовчовиділення, а жовч стимулює всмоктування ліків. Слід пояснити хворому, що вживання молока і рослинної їжі буде сприяти виведенню барбітуратів, саліцилатів.

Можливе утворення нітросполук з канцерогенними властивостями можливе при одночасному вживанні сучасних продуктів разом з  $H_1$ - і  $H_2$ - блокаторами, нітрогліцерином тощо. Класичним прикладом взаємодії їжі й ЛП є «сирний синдром», який розвивається при поєднанні препаратів, багатих на тиронін і серотонін (сир, мариновані й копчені оселедці, ікра, кофе, пиво, ананаси, апельсини, виноград), з інгібіторами моноамінооксидази, судинозвужуючими засобами, з їх характерною клінічною картиною.– розвиток гіпертензивних кризів

При прийомі алкоголю в дозах, що викликають гостре отруєння, в організмі циркулюють високотоксичні продукти його окислення – ацетальдегіди. Вони викликають біль голови, нудоту, неприємні відчуття в роті. Тому до вживання спиртного провізор може рекомендувати прийняти препарат, який сприяє нейтралізації шкідливих для організму продуктів розпаду алкоголю (трезвокапс у капсулах, що містить екстракт кудзу, L-глутамін, L-гліцин, вітаміни  $B_3$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ,  $B_1$ ,  $C_1$ , цинк, екстракт лаванди, розмарину, імбиру й інших рослин).

Після вживання надмірної дози алкоголю можна рекомендувати прийом препарату, що зв'язує продукти розпаду алкоголю, вживання

кислої рідини з вітаміном С і препаратів, що зменшують головний біль. Це препарат дрінкофор (вітамін С, кислоти янтарна, фумарова, фолієва, L-глутамін, калію хлорид), медіхропал-Дарниця (глюкоза в пакеті №1, кислота амінооцтова, натрію форміат в пакеті №2), алька-прим (шипуча таблетка з кислотами ацетилсаліциловою й амінооцтовою).

Крім того, при відпуску препаратів, які взаємодіючи з алкоголем впливають на поведінку особи, що приймає ліки, її реакцію, змінюють фармакодинаміку ліків, провізор повинен попереджувати про їх несумісність.

Відпускаючи засоби, що пригнічують ЦНС, антигістамінні, жарознижуючі препарати, НПЗС, інгібітори MAO, слід наголосити на потенціюванні алкоголем пригнічуючої дії на ЦНС; гіпотензивних засобів і вазодилітаторів – на виникненні ортостатичного колапсу, діуретиків – на проявах гіпокаліємії; непрямих антикоагулянтів, ацетилсаліцилової кислоти – на можливих кровотечах; пероральних контрацептивів – на можливому зниженні ефективності останніх; парацетамолу – на гепатотоксичну дію. Крім того, виходячи з соціальної ролі провізора, він повинен проводити роз'яснювальну роботу серед населення про шкідливу роль алкоголю на організм людини.

### Тести для самоконтролю

#### 1. Найбільшою мірою їжа

впливає на:

- A. Всмоктування ЛП з шлунково-кишкового тракту;
- B. Біодоступність ЛП;
- C. Конкурентний антагонізм або синергізм ЛП та компонентів їжі на рівні механізму дії.
- D. Швидкість виведення ЛП.

2. Їжа сповільнює всмоктування всіх перелічених препаратів, окрім:

- A. Дигоксин;
- B. Фуросемід;
- C. Диклофенак;
- D. Гідрохлортіазид.

3. До фізичної взаємодії ЛП з компонентами їжі не можна віднести:

- A. Абсорбцію ліків на харчовій грудці;
- B. Потрапляння лікарської речовини всередину харчової грудки;
- C. Утворення між компонентами їжі та ЛП хелатних сполук та комплексів;
- D. Покриття ЛП слизом.

4. *Продукти, які містять кальцій (молоко, сир), здатні пригнічувати всмоктування:*

- A. Доксидцикліну;
- B. Преднізолону;
- C. Диклофенаку;
- D. Резерпіну.

5. *Продукти, які підвищують секрецію соляної кислоти в шлунку (фруктові соки, напої, що містять кофеїн), можуть гальмувати всмоктування:*

- A. Кетоконазолу;
- B. Амоксициліну;
- C. Метронідазолу;
- D. Преднізолону.

6. *У найменшій мірі впливу їжі піддаються:*

- A. Таблетовані препарати;
- B. Рідкі лікарські форми;
- C. Мікрогранули;
- D. Відповіді Б та В правильні.

7. *Утворення нітросполук з канцерогенними властивостями можливе при одночасному вживанні харчових продуктів, які збагачені нітратами та нітритами з наступними ЛП, окрім одного:*

- A. Ранітидин;
- B. Супрастин;
- C. Метформін;
- D. Кардікет.

8. *Продукти, що містять калій (сухофрукти, абрикоси, банани),*

*можуть сприяти розвитку гіперкаліємії при застосуванні з:*

- A. Валсартаном;
- B. Фуросемідом;
- C. Амлодипіном;
- D. Бісопрололом.

9. *Прикладами прямої фармакодинамічної взаємодії між ЛП та компонентами їжі є усі, крім:*

- A. Споживання продуктів, що містять сіль, з антигіпертензивними препаратами;
- B. Споживання продуктів, що містять тирамін, з інгібіторами MAO;
- C. Вживання сульфаніламідів та продуктів, що містять фолієву кислоту;
- D. Вживання антигістамінних ЛП з продуктами, що містять нітрати та нітрити.

10. *Який з перелічених препаратів необхідно приймати під час їжі?*

- A. Ампіцилін;
- B. Амоксицилін;
- C. Каптоприл;
- D. Диклофенак.

11. *Лікар призначив пацієнту ніфедипін. Провізор повинен наголосити на небезпечності застосування його разом із:*

- A. Кофеїном;
- B. Молоком;

- С. Грейпфрутовим соком;
- Д. Лужною мінеральною водою.

12. Кофеїн здатен потенціювати ефекти:

- А. Ампіциліну;
- В. Парацетамолу;
- С. Ерготаміну;
- Д. Усі відповіді правильні.

13. Яку кількість етилового спирту здатна метаболізувати доросла людина за 1 годину:

- А. 3-6 г.
- В. 7-10 г.
- С. 10-15 г.
- Д. 15-20 г.

14. Починаючи з якої концентрації етиловий спирт набуває здатності інактивувати ферменти шлункового соку?

- А. 4-6%;
- В. 10-12%;
- С. 15-20%.

15. Назвіть групу препаратів, які здатні найбільше пригнічувати активність

алкогольдегідрогенази в печінці:

- А. Цефалоспорини;
- В. Пеніциліни;
- С. Фторхінолони;
- Д. Тетрацикліни.

16. Яка речовина здатна зв'язувати продукти розпаду алкоголю?

- А. Вітамін С;
- В.  $\alpha$ -глутамін;
- С. Кислота ацетилсаліцилова;

Д. Всі відповіді правильні.

17. Фармацевт повинен наголосити на небезпечності застосування даного препарату з алкоголем через загрозу посилення пригнічення ЦНС. Який це препарат?

- А. Ніфедипін;
- В. Діазолін;
- С. Нітрогліцерин;
- Д. Дигоксин.

18. При вживанні парацетамолу та алкоголю зростає загроза розвитку:

- А. Нефротоксичності;
- В. Гепатотоксичності;
- С. Пригнічення ЦНС;
- Д. Кровотечі.

19. Застосування пероральних контрацептивів та алкоголю може призводити до:

- А. Підвищення ефективності препаратів;
- В. Зниження ефективності препаратів;
- С. Підвищення ймовірності розвитку побічних дій контрацептивів;
- Д. Не впливає на дію контрацептивів.

20. Тривале вживання алкоголю та даного препарату знижує його ефективність та провокує тромбоутворення. Який це препарат?

- A. Ацетилсаліцилова кислота;
- B. Клопідогрель;
- C. Варфарин;
- D. Всі відповіді правильні.

### Еталони відповідей

- 1A, 2D, 3C, 4A, 5B, 6C, 7C, 8A,  
9A, 10D, 11C, 12B, 13B, 14B,  
15A, 16D, 17B, 18B, 19 B, 20C.

## Література

### ОСНОВНА:

1. Біловол О.М., Латогуз І.К., Москаленко В.Ф. Фармакотерапія внутрішніх захворювань та їх невідкладних станів: Навч. посібник / за ред. І.К.Латогуза. — Х.: Основа, 2001. — 240 с.
2. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, И.А.Зупанец, В.Н. Хоменко; под ред. И.М. Перцева. – Х.: Изд-во “Мегаполис”, 2001. – 643 с.
3. Внутрішні хвороби / За ред. проф. Глушка Л. В. – у 2 томах. - ІФДМА, 2004. – **Т.1.**- с., Т.2. - 352 с.
4. Дроговоз С.М., Страшний В.В. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту. – Харьков: Изд-во ХАИ, 2002. – 479 с.
5. Клінічна фармакологія / За ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С, Чекмана.- Київ: Медицина, 2008. - 768 с.

6. Клінічна фармакологія: Підручник/ О.М.Біловол, О.Ф.Возіанов, І.К.Латогуз, В.Ф.Москаленко, А.Я.Циганенко; За ред. О.М.Біловола, І.К.Латогуза і А.Я.Циганенка: У 2 т. – К.: Здоров'я, 2005. –Т.2 – 684 с.
7. Компендиум 2009 – лекарственные препараты /под. ред.. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2009. – 2224 с.
8. Купновицька І.Г. Клінічна фармація - Івано-Франківськ, 2006. - 252 с.
9. Лекарственные препараты Украины. 1999-2000. В трех томах.- Х.: Прапор, 1999.- Т.1. – 622 с., Т.2. -638 с., Т.3. – 464 с.
10. Лікування основних захворювань внутрішніх органів / під ред Є.М. Нейка. – Івано-Франківськ, 2001. – 320 с.
11. Лук'янчук В.Д., Кравець Д.С. Введення до загальної фармакокінетики (навчальний посібник).\ Луганськ: ВАТ «Луганська обласна лікарня».- 2004.- 108 с.
12. Нальотов С.В., Жупанець І.А., Бахтєєва Т.Д. Клінічна фармакологія. Підручник/ у 2 томах/ за ред.. І.А.Зупанця, С.В.Нальотова, О.П.Вікторова.- Х: Вид-во НФаУ:Золоті сторінки, 2007.- Т.1. – 348 с., Т.2. – 312 с.
13. Нейко Є.М., Боцюрко В.І. Внутрішні хвороби - К.: Здоров'я, 1998. - 528 с.
14. Норми основних клінічних, лабораторних та інструментальних показників у медицині /Є.М.Нейко, В.І.Боцюрко, М.І.Мізюк, - Вінниця.: "Нова книга".- 2002.- 111с.
15. Перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються за рецептами (без рецептів) з аптек, аптечних пунктів та аптечних кіосків. //Провізор.- 2010.- № 1. – 120 с.
16. Побочное действие лекарств/ под ред.. С.М.Дроговоз.- Х: СИМ,- 2011.- 480 с.

17. Про  
педевтика внутрішніх хвороб / За ред. проф. Ю. І. Децика. – Київ  
“Здоров’я”, 2000. – 504 с.
18. Протоколи надання медичної допомоги хворим з патологією  
нирок згідно Наказів МОЗ та АМН України № 65/462 від 30. 09.  
2003р.
19. Регістр лікарських засобів України. – К., 2000.- 791 с.
20. Середюк Н.М. Внутрішня медицина / за ред.. Є.М.Нейка –  
К:Медицина, 2009 – 1104 с.
21. Суч  
асні класифікації та стандарти лікування розповсюджених  
захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю. М. Мостового. – 11-е  
вид., доп. і перероб. – Вінниця: ДП “ДКФ”, 2009. –388 с.
22. Фар  
макологія: Підручник / за ред. І. С. Чекмана. К.: Вища шк., 2001. –  
597 с.
23. Фармакотерапія / за ред. О.В.Крайдашенка, І.Г.Купновицької,  
І.М.Кліща, В.Г.Лизогуба.- Вінниця: Нова книга, 2010.- 644 с.
24. Фармакотерапія / под ред. Б.А.Самуры.- Х: Прапор; НФАУ, 2000  
– Т.1.- 672 с., Т.2. – 656 с.
25. Фармацевтическая опека: атлас / И.А.Зупанец, В.П.Черных,  
С.Б.Попов и др.; Под ред. И.А.Зупанца, В.П.Черныха. – 2-е изд.,  
перераб. – К.: «Фармацевт Практик», 2007. – 144 с.
26. Фармацевтическая опека. Курс лекций/ под. ред.. В.П.Черных,  
И.А.Зупанца, В.А.Усенко.- Х:Мегаполис. – 2003.- 608 с.



27. Фармацевтичеська опека: Практичеське руководство для провизорев и семейных врачей // И.А.Зупанец, В.П.Черных, В.Ф.Москаленко и др. – Х.: Золотые страницы, 2002. – 263 с.

## **ДОДАТКОВА:**

1. Бакалюк О. Й. Нефрология для сімейного лікаря. Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. –266 с.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: Универсум паблишинг, 2000. – 539 с.
3. Григор'єв П.Я, Стародуб Є.М., Яковенко Е.П. Хвороби органів травлення /Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 448 с.
4. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. - Москва: медицинское информационное агенство, 1998.- 647с.
5. Гудивок Я.С. «Не нашкодъ» - принцип раціональної фармакотерапії – газета «Ваше здоров'я» №15 від 10 квітня 2010р. – С.11.
6. Гудивок Я.С. «Допоможе формулярна система» - газета «Ваше здоров'я» №29 від 30 липня 2010р. – С.7.
7. Клінічна нефрологія / За ред. Л. А. Пирогоа. – Київ “Здоров'я”, 2004. – 514 с.
8. Клінічна фармакологія / за ред. К.Латогуза, Л.Т.Малої, А.Я.Циганенка. – у 2-х томах. – Харьков: Основа, 1995 . – Т. 1 – 526 с., Т. 2. – 702 с.
9. Коваленко І.В. Психисоматичні розлади: діагностика та лікування. – Вінниця: ТОВ «Консоль», 2005. – 32 с.
10. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия //М: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 640 с.

11. Общая нутрициология: Учебное пособие/ А.Н.Мартинчик, И.В.Маев, О.О.Янушевич. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 392 с.
12. Основи функціональної діагностики внутрішніх хвороб /За ред. І.І. Сахарчука. — К.: Здоров'я, 2000. — 336 с.
13. Пелешук А.П., Передерий В.Г., Свінцицький А.С. Гастроентерологія. - Київ: Здоров'я, 1995.-304 с.
14. Рациональная антимикробная фармакотерапия /под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – Москва: Литтера, 2003. – 1008 с.
15. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / под. ред. О.Я. Бабака, Н.В. Харченко.- Киев, 2007. – 308 с.
16. Секреты гастроэнтерологии / Пер. с англ. – М.: СПб: ЗАО БИНОМ, Невский диалект, 1998. – 1023 с.
17.
 

Сер

едюк Н.М. Госпітальна терапія / За ред. академіка АМН України Є. М. Нейка. – Київ “Здоров'я”, 2006. – 1176 с.
18.
 

Так

тика вибору антибіотиків : Навч. посіб./ за ред. О.О.Яковлевої , В.В.Бактімірова й ін.- Вінниця: Нова книга, 2010. – 200с.
19.
 

Тур

ищев С. Лекарственные растения седативного действия // Врач. – 2008. - № 3. – С. 69-70.
20. Фармакологія: Підручник/ М.П.Скакун, К.А.Посохова: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 740 с.

21. Фільц О. Переваги застосування психотропних препаратів рослинного походження з точки зору доказової медицини// Ліки України. – 2004. - № 9. – С. 106-109.
22. Чекман І. Актуальні аспекти застосування мелатоніну при порушеннях сну// Ліки України. – 2005. - № 2. – С. 60-62.
23. Чекман І. Сон и бодрствование: бессонница и снотворные средства // Ліки України. – 2000. - № 11. – С. 28-29.
24. Ших Е.В. Особенности витаминного статуса и пути его коррекции / Справочник поликлинического врача. – 2007. - № 4. – С. 11-14.
25. Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии: Практическое руководство. – 4-е изд., перераб. и доп.- М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 480 с.
26. Courtney I. Jarvis, Anna K. Morin, Ann M. Lynch Фармакотерапия хронической бессонницы / Провизор. – 2008. - № 18 – С. 41-46.

