МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет Медико-фармацевтичний
(назва факультету)

Кафедра Загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи
Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ
01 вересня 2025 р.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ ФАРМАКОЛОГІЯ

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я »

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Спеціалізація: 226.01 «Фармація»

Освітньо-професійна програма: Фармація, промислова фармація

Одеса – 2025

Затверджено:

Засіданням кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету

Протокол №1 від 28 серпня 2025 р.

Завідувач кафедри (Ярослав РОЖКОВСЬКИЙ)

(підпис) *(Ім'я ПРІЗВИЩЕ)*

Розробники: д.мед.н. професор Я.В.Рожковський, чл.-кор. НАМН України, з. д. н. т., д. мед. н., професор В.Й.Кресюн, к.мед.н. доцент К.Ф.Шемонаєва, д.мед.н. професор П.Б.Антоненко, к.мед.н. доцент К.Г.Лобашова, к.мед.н. старший викладач К.В.Остапчук, к.б.н. старший викладач К.О.Антоненко, асистент Аль Надаві Н.Джавад.

Рецензенти:

Гельмбольдт В.О. д.х.н., професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків Одеського національного медичного університету

Бєляєва О.І. к. фарм. н., доцент кафедри організації та економіки фармації з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету

Марцинко О.Е. д. х. н., професор, завідувач кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти Одеського національного університету ім. І.І.Мечникова

Рекомендовано до друку Предметною цикловою методичною комісією з фармацевтичних дисциплін Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від 29 серпня 2025 р.

Лекція 1

Тема: "Загальна фармакологія"

Актуальність теми: Фармакологія - одна з головних теоретичних базових медико-біологічних дисциплін. Вона формує у здобувачів правильний підхід до фармакотерапії на основі розуміння механізмів дії лікарських засобів, взаємодії з організмом та між собою, прогнозування появи побічних та небажаних та їх запобігання.

Знання загальних закономірностей дії ліків має допоможе правильно вибрати лікарський засіб з фармакокінетики та фармакодинаміки, визначити оптимальну дозу, шляхи введення та тривалість лікування, обґрунтувати особливості терапії у конкретного пацієнта залежно від стану пацієнта (вік, патологія, генетичні особливості).

Фармакологія, вивчаючи дію лікарських речовин, створює для хіміків і провізорів гіпотези і теорії цілеспрямованого пошуку нових лікарських засобів, лікарям дає міцний теоретичний фундамент раціонального застосування ліків, а біологам допомагає з'ясувати хімічну і біофізичну сутність життєвих явищ. Вона знаходиться на межі багатьох наук: хімії, біології, фармації, медицини, біофізики і є їх складовою частиною. Фармакологія в практичному і організаційному відношеннях ділиться на декілька напрямків.

Мета: Ознайомитись з предметом «Фармакологія», вивчити поняття, принципи фармакокінетики, фармакодинаміки та фармакотоксикодинаміки лікарських засобів.

Основні поняття: поняття фармакокінетики, фармакодинаміки та фармакотоксикодинаміки лікарських засобів.

Зміст лекційного матеріалу: "Загальна фармакологія".

Фармакокінетика - це розділ фармакології, який вивчає, що відбувається з лікарськими засобами в організмі (всмоктування, розподілення, депонування, метаболізм і виведення з організму).

Фармакодинаміка - це розділ фармакології, який вивчає дію лікарських засобів на організм людини (біологічні ефекти, локалізацію та механізм дії засобів).

Експериментальна фармакологія вивчає вплив біологічно активних і лікарських речовин на організм тварин в умовах експерименту. ЇЇ складовими є фізико-хімічна, біохімічна і фізіологічна фармакологія. Фізико-хімічна фармакологія вивчає фізико-хімічні процеси (комплексоутворення, абсорбцію, каталіз), що лежать в основі взаємодії лікарських речовин і біомембран. Біохімічна фармакологія виявляє взаємодію лікарських речовин і рецепторів (молекулярні структури на клітинній оболонці). Фізіологічна фармакологія аналізує функціональні зміни з боку органів і систем, що виникають під впливом лікарських засобів.

Фармакологія - наука про взаємодію лікарських засобів з організмом людини. Фармакологія вивчає лікарські засоби, які застосовуються для лікування і профілактики різних захворювань.

За висловленням І.П. Павлова, фармакологія "знайомить лікаря з його головою зброєю", тобто з препаратами, які будуть введені в організм хворого. Це одна з найбільш складних дисциплін, яку вивчають студенти в медичних вузах. Фармакологія поділяється на загальну та спеціальну.

Загальна фармакологія - це загальні закономірності взаємодії ліків з організмом людини (хворого).

Спеціальна фармакологія вивчає фармакологічні групи препаратів та конкретні препарати. Знання загальної фармакології дозволяють зрозуміти і полегшують засвоєння спеціальної фармакології. Як загальна, так і спеціальна фармакологія поділяються на дві частини: фармакокінетику та фармакодинаміку.

Фармакокінетика.

Шляхи введення лікарських засобів

Існують ентеральні та парентеральні шляхи введення лікарських засобів у організм. До ентеральних належать шляхи введення через шлунково-кишковий тракт: пероральний, сублінгвальний, ректальний, введення за допомогою зонда у 6 дванадцятипалу кишку. Пероральний шлях найбільш природний, простий і зручний. Але даний шлях введення ліків зовсім не кращий у випадках, коли необхідно надати невідкладну допомогу хворому. У шлунково-кишковому тракті засіб може змінюватися під впливом кислого середовища шлунка, пепсину та кишкових ферментів. При цьому активність препарату може зменшуватися або втрачатися зовсім. На величину та швидкість всмоктування ліків із шлунково-кишкового тракту впливають наявність і характер їжі, оскільки її компоненти можуть уповільнювати всмоктування шляхом утворення з препаратом неактивних комплексів. Щоправда, іноді можливе посилення швидкості та повноти всмоктування лікарського засобу під впливом компонентів їжі. Частіше за все, препарати доцільно приймати за 30-40 хвилин до їди або через 1-2 години після неї. При пероральному прийманні дія препарату починає розвиватися, як правило, через 15-40 хвилин.

Лікарські засоби, які покриті оболонкою або знаходяться у капсулах, всмоктуються у тонкому кишечнику. Жиророзчинні сполуки всмоктуються у кишечнику після емульгування жовчними кислотами. Після всмоктування засіб потрапляє через систему ворітної вени у печінку, де частково зазнає біотрансформації. Лише після цього препарат надходить у загальний кровотік і починає діяти.

Ректальний (через пряму кишку) шлях використовується у випадках, коли пероральне приймання засобу неможливе або коли потрібний вплив на слизову оболонку прямої кишки. Даний шлях введення забезпечує досить швидкий розвиток ефекту препарату. Приблизно 50% дози, введеної ректальним шляхом, надходить у нижню порожнисту вену, а потім у печінку. Інша половина дози надходить у загальний кровотік, минаючи печінку. Це причина того, що при ректальному введенні ефект препарату, як правило, на 25-33% вище, ніж при прийманні всередину.

Об`єм лікувальної клізми складає приблизно 25-100 мл. У випадках, коли вводять препарат, що подразнює слизову оболонку прямої кишки, до розчину препарату додають слиз крохмалю (30- 7 50% загального об`єму). Для впливу на слизову оболонку прямої кишки (при геморої, тріщинах прямої кишки та ін) препарати вводять у вигляді ректальних супозиторіїв, що забезпечує більш тривалий місцевий ефект.

Парентеральні шляхи введення препаратів використовуються як для досягнення резорбтивних ефектів (підшкірно, внутрішньом`язово, внутрішньовенно та ін.), так і для місцевої дії (введення всередину порожнин). Парентеральне введення препаратів має ряд переваг, серед яких точність дозування, швидкий розвиток ефекту, менша доза препарату порівняно з ентеральним введенням. Але поряд з цим введення ін`єкційних форм препаратів може супроводжуватися інфікуванням (необхідно дотримання стерильності), можливістю передозування, розвитком ускладнень на місці введення (тромбози, пошкодження ендотелію судин та ін.). Внутрішньовенний шлях забезпечує швидкий ефект та швидку появу високих концентрацій препарату в серці та центральній нервовій системі (хоча в подальшому відбувається перерозподіл препарату в організмі). Як правило, внутрішньовенно засоби вводять повільно. Можливі однократне, крапельне введення та інфузія. Не можна вводити внутрішньовенно нерозчинні сполуки, олійні розчини (через можливість емболій), засоби з вираженою подразливою дією, препарати, які спричиняють зсідання крові або гемоліз.

Внутрішньоартеріальний шлях введення забезпечує високу концентрацію препарату в ділянці, кровопостачання якої відбувається за допомогою даної артерії. Даний шлях використовують при лікуванні обморожень, ендоартеріїтів, при рентгенологічному дослідженні та ін. Внутрішньокістковий шлях введення за швидкістю розвитку ефекту наближається до внутрішньовенного. Даний шлях введення ліків застосовують у травматології для регіонарного знеболювання кінцівок, при введенні плазмозамінників (і навіть крові) при масивних опіках, в тому числі у дітей (введення в п`яткову кістку).

Внутрішньосерцевий шлях використовується практично лише в одному випадку - при зупиненні серця. Мета при цьому - відновити роботу синоатріального вузла. Ін`єкцію поєднують з масажем серця. Субарахноїдальний шлях використовують для введення у спинномозковий канал (з проколюванням оболонок мозку) місцевих анестетиків, морфіну, деяких антибіотиків (при менінгітах). Ін`єкцію робить досвідчений анестезіолог або хірург. Епідуральний шлях забезпечує введення препаратів у спинномозковий канал (але тверда оболонка мозку не проколюється). Даний шлях як різновид місцевої анестезії часто використовується для знеболювання органів і ділянок тіла, які розміщені нижче рівня ін`єкції. Внутрішньоочеревинний шлях застосовують рідко. Таким шляхом можуть вводити антибіотики під час операцій на органах черевної порожнини.

При внутрішньом`язовому введенні найчастіше роблять ін`єкцію в зовнішній верхній квадрант сідничного м`яза. При введенні олійних розчинів або 8 суспензій необхідно попередньо переконатися, що голка не потрапила в судину.

Всмоктування ліків можна прискорити, використовуючи зігрівання, або уповільнити, використовуючи міхур з льодом.

Підшкірний шлях широко застосовується для введення багатьох лікарських засобів, вакцин, інсуліну. Підшкірні ін`єкції болючі. Ліки, введені під шкіру, всмоктуються повільніше, ніж введені у м`яз. Найшвидше всмоктуються ліки, введені під шкіру живота, плеча або шиї. Якщо неможливо ввести лікарські засоби внутрішньовенно (при обширних опіках та ін.), підшкірне введення використовують для боротьби із зневодненням, порушеннями електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги, для парентерального харчування хворого. За добу цим шляхом можна ввести близько 1,5-2 л рідини. Розчини обов`язково повинні бути ізотонічними.

Ендолімфатичний шлях передбачає введення ліків в лімфатичну систему. Як правило, препарати вводять у лімфатичні судини тильної сторони стопи, катетеризація яких проводиться за допомогою мікрохірургічної техніки. Препарат вводять спеціальним дозатором зі швидкістю 0,3 мл/хв. Всі розчини повинні бути теплими. Даний спосіб введення застосовують при захворюваннях, які характеризуються активною участю в патологічному процесі лімфатичної системи (бактеріальні інфекції, перед операціями з метою профілактики гнійних ускладнень). Інгаляційний шлях використовують для впливу на мускулатуру бронхів при астмі, для лікування гнійних інфекцій бронхів і легенів, при запаленні трахеї, глотки, для проведення кисневої терапії та інгаляційного наркозу. З потоком повітря за допомогою спеціальної апаратури (інгалятори, спрей-балончики та ін.) лікарські засоби надходять у дихальні шляхи у вигляді газів, парів або аерозолів. Тісний контакт повітря, що вдихається, з кров`ю забезпечує швидку абсорбцію ліків. Сила ефекту змінюється при зміні концентрації речовини у повітрі, яке вдихає пацієнт. Нашкірний спосіб введення, як правило, використовують для забезпечення резорбтивної дії речовин з вираженими ліпофільними властивостями. Швидкість всмоктування препаратів пропорційна їх розчинності у жирах. Пошкодження шкіри (мацерація, тріщини та ін.) збільшують швидкість всмоктування. Проникаюча здатність значно залежить від характеру мазевої основи, на якій виготовлений препарат.

Препарати добре всмоктуються, якщо виготовлені на ланоліні, свинячому жирі, спермацеті, диметилсульфоксиді. Останній одночасно проявляє протизапальну, протиалергічну і антимікробну дії. Активне втирання препаратів сприяє проникненню їх в глибокі шари шкіри і всмоктуванню. Трансдермальні форми препаратів набувають все більшого поширення, оскільки дають змогу тривалий час підтримувати постійну концентрацію засобів у плазмі крові. Інтраназальний і кон`юнктивальний шляхи введення. Слизова оболонка носа має значне кровопостачання і забезпечує високий ступінь всмоктування ліків. Інтраназально ліки вводять у вигляді крапель, мазей, емульсій. Як пра- 9 вило, інтраназальний спосіб введення використовується при лікуванні нежитю. Введення ліків у кон`юнктивальний мішок у вигляді розчинів, мазей, очних плівок використовують лише для місцевої терапії при глаукомі, початковій стадії катаракти, кон`юнктивітах, трахомі та ін.

Всмоктування (абсорбція).

Шляхи проникнення лікарських засобів через біологічні мембрани Перш ніж досягти місця своєї дії, ліки проходять в організмі ряд тканинних бар`єрів. Існує 5 основних механізмів транспорту речовин через біологічні мембрани (бар`єри).

1. Пасивна дифузія через мембрани клітин. Це найбільш важливий механізм проникнення ліків, який визначається градієнтом концентрації речовин. Цим шляхом проникають ліпофільні речовини. Ліпофільність препарату залежить від величини заряду його молекул. Чим більший заряд, тим гірше речовина розчиняється в жирах, і навпаки. Ступінь іонізації препарату залежить від pH оточуючого середовища. Якщо препарат є слабкою кислотою, то в кислому середовищі він буде погано іонізований і його молекули будуть краще проникати через біологічні мембрани шляхом дифузії. Таким препарат призначають відразу після їжі, коли вміст шлунка має максимально низьку величину pH. Навпаки, препарат, який є слабкою основою, краще призначати всередину до їжі або через 1,5-2 години після їжі, коли кислотність мінімальна. Крім того, ліки, які є слабкими кислотами, краще запивати кислими розчинами, а ліки - 5 слабкі основи - лужними розчинами (наприклад, мінеральними водами, молоком). Рівень pH плазми крові дорівнює 7,4, а от в різних середовищах організму він може мати інші величини. Так, pH сечі дорослих вранці дорівнює 4,8, а ввечері - 7,4. Через це слабкі кислоти (наприклад, аспірин, потрапивши в ранкову сечу, буде краще реабсорбуватися, що сприяє його затримці в організмі).

2. Фільтрація через пори мембрани є другорядним шляхом проникнення засобів через біологічні бар`єри. Діаметр пор невеликий (близько 4 Е), що унеможливлює проникнення молекул більшого розміру. Шляхом фільтрації через мембрани проникають вода та невеликі за розміром незаряджені водорозчинні молекули (сечовина, цукри). Напрям руху залежить від різниці концентрацій речовин з обох боків мембрани, а також від швидкості току рідини через мембрани. Лікарські засоби з вираженою полярністю, які є досить сильними кислотами або основами, легко іонізуються і мають великий заряд, не проникають ні через пори, ні через ліпопротеїдний шар мембран (наприклад, гепарин, міорелаксанти). Такі препарати не всмоктуються у шлунково-кишковому тракті і не проникають через гематоенцефалічний бар`єр та плаценту. Через це такі препарати вводять за допомогою ін`єкцій.

3. Полегшений транспорт через мембрану можливий для деяких речовин (глюкоза, амінокислоти та ін.). Даний вид транспорту здійснюється за допомогою каналів зі спеціальними білками-переносниками (пермеазами). Пермеази строго вибірково з`єднуються з певними сполуками і транспортують їх всередину клітини. Даний процес може відбуватися проти концентраційного градієнта.

4. Активний транспорт характеризується вибірковістю до певних сполук. Від полегшеного транспорту він відрізняється тим, що в даному випадку білки-переносники використовують для своєї роботи енергію, яка утворюється при гідролізі АТФ. Активний транспорт може відбуватися проти концентраційного та

електрохімічного градієнтів. Шляхом активного транспорту через мембрани проникають деякі амінокислоти, азотисті сполуки та їх похідні.

5. Піноцитоз - це поглинання позаклітинних речовин з утворенням везикул. При цьому речовина контактує з ділянкою мембрани, яка прогинається всередину. Прогнуті краї мембрани змикаються і утворюється везикула, в середині якої перебуває речовина. Дана везикула відокремлюється від зовнішньої поверхні мембрани і переноситься всередину клітини. За допомогою піноцитозу всередину клітини проникають білки, пептидні гормони.

Саме біотрансформація під час першого пасажу через печінку в основному зумовлює те, що при прийманні всередину дози препаратів, як правило, в 2-3 рази вище, ніж при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні. У зв`язку з тим, що дія препарату розвивається лише після його надходження у загальний кровотік, був запропонований термін "біодоступність". Біодоступність відображає виражене у відсотках відношення кількості незміненої речовини, яка перебуває у крові, до введеної в організм дози препарату. В наслідок високого кровопостачання слизової оболонки ротової порожнини всмоктування препаратів при сублінгвальному (під язик) прийманні відбувається швидко. Препарати, прийняті сублінгвально, не зазнають руйнівного впливу соляної кислоти і ферментів шлунково-кишкового тракту. Їх всмоктування здійснюється через систему верхньої порожнистої вени, що забезпечує надходження препарату в загальний кровотік, минаючи печінку. Все це зумовлює більш швидкий і виражений ефект препарату, ніж при прийманні всередину.

Розподіл ліків у організмі

Після всмоктування у кров лікарські засоби нерівномірно розподіляються в органах та тканинах організму. Суттєво впливають на розподіл речовин біологічні бар`єри. До них відносяться стінка капілярів, цитоплазматичний, гематоенцефалічний і плацентарний бар`єри. Більшість препаратів легко долає стінку капілярів. Одні засоби проникають через пори шляхом фільтрації, інші проникають через капілярну стінку шляхом дифузії. Деякі гідрофільні сполуки долають капілярну стінку за допомогою транспортних систем. Гематоенцефалічний бар`єр є суттєвою перешкодою на шляху проникнення ліків у центральну нервову систему. Капіляри мозку не мають пор, в них відсутній піноцитоз. Крім того, зовнішня поверхня ендотелію судин вислана астроглією, що створює додатковий бар`єр на шляху препаратів до центральної нервової системи. Загалом гідрофільні сполуки погано проникають до мозку, а ліпофільні - добре. Під час запальних процесів мозкових оболонок проникність гематоенцефалічного бар`єра збільшується.

Плацента є суттєвим бар`єром для проникнення ліків з організму матері в організм плода. Через плаценту проходять ліпофільні і деякі гідрофільні (іонізовані) речовини. Після всмоктування значна кількість лікарських засобів зв`язується з білками плазми, в основному - з альбумінами. Високий ступінь зв`язування характерний для сульфаніламідів тривалої дії, напівсинтетичних пеніцилінів і деяких інших антибіотиків та протизапальних засобів і т.д. Зв`язані з білками препарати не проникають у тканини, погано фільтруються у нирках, довше затримуються в організмі і фактично позбавлені фармакологічної дії. Між

вільною фракцією препарату і фракцією, яка зв`язана з білками, підтримується динамічна рівновага: у міру проникнення вільного засобу у тканини його кількість у плазмі підтримується за рахунок вивільнення зі зв`язаної фракції.

При внутрішньовенному введенні розподілення ліків відбувається у два етапи: вміст препарату у крові швидко досягає пікових концентрацій, і він в першу чергу надходить у тканини, які мають інтенсивне кровопостачання (серце, мозок, легені, нирки). Ці органи, образно кажучи, "приймають на себе перший фармакологічний удар" препарату. Протягом наступних 10 хвилин після ін`єкції відбувається перерозподіл препарату по всій водній фазі організму, включаючи органи, які мають уповільнений кровотік (м`язи, підшкірна клітковина та ін.). При підшкірному і внутрішньом`язовому введенні перша фаза виражена слабо, тому що резорбція препарату з місця ін`єкції і розподіл його по організму відбуваються паралельно. 10 Подальший розподіл ліків залежить від їх ліпофільних чи гідрофільних властивостей і спорідненості до певних тканин.

Ліпофільні препарати інтенсивно поглинаються жировою тканиною, створюючи в ній депо. Препарати вивільняються із депо у міру виведення із організму і зниження їх концентрації у крові. Деякі препарати проявляють вибіркову спорідненість до певних органів і тканин. Депонована частина препарату вивільняється із депо і виявляє свою дію в той час, коли концентрація препарату крові стала достатньо низькою.

Перетворення (біотрасформація) ліків у організмі

Більшість лікарських засобів зазнає в організмі метаболічних змін. Даний процес має назву біотрансформації. Суть метаболічних перетворень полягає в тому, щоб чужорідний, небезпечний для організму засіб перетворився у висоководорозчинну сполуку, яка може бути легко виведена із сечею, жовчю або потом. Такі полярні метаболіти погано розчиняються у ліпідах і мають низьку здатність взаємодіяти з білками плазми крові і тканин. Метаболіти, як правило, погано проникають через біологічні мембрани і не зазнають реабсорбції у нирках і кишечнику. Біотрансформація лікарських засобів відбувається переважно у мікросомальному апараті печінки. Деякі метаболічні перетворення певних ліків можуть відбуватися у кишечнику, легенях, шкірі та плазмі крові. Лише деякі препарати виводяться із організму в незміненому вигляді.

Розрізняють два основних види метаболізму лікарських засобів: метаболічна трансформація; кон`югація. Метаболічна трансформація - це хімічне перетворення речовини шляхом окиснення, відновлення або гідролізу. Окиснення є одним із найпоширеніших шляхів інактивації препаратів. Окиснення препаратів відбувається у печінці з участю мікросомальних ферментів оксидаз (основний представник цитохром Р-450). Суть окиснення полягає у відщепленні іонів водню від бокових ланцюгів молекул препаратів. В реакції беруть участь НАДФ та кисень. Відновлення є більш рідкісним шляхом метаболізму ліків. Реакції відновлення каталізують такі ферментні системи, як нітро - та азоредуктази і ін. Метаболізм шляхом відновлення характерний для стероїдних гормонів та їх аналогів. Гідроліз - це шлях інактивації складних ефірів та амідів. У процесі гідролізу руйнується ефірний або амідний зв`язок. Реакція відбувається за участю води. Фер-

менти, які каталізують гідроліз (естерази), проявляють субстратну специфічність. Кон`югація - це реакція приєднання до молекули лікарського засобу певного гідрофільного ендогенного метаболіту. Ці метаболіти попередньо активуються, утворюючи макроергічний зв`язок за рахунок АТФ. Типовими реакціями кон`югації є приєднання до молекул препаратів залишків оцтової або 11 глюкуронової кислот, глутатіону, сульфатів, гліцину, метильного залишку та ін. Кон`югація може бути єдиним шляхом перетворення лікарських речовин у організмі, або ж вона відбувається після попередньої метаболічної трансформації. У процесі метаболічної трансформації і кон`югації препарати, як правило, втрачають біологічну активність.

Процеси знешкодження ліків суттєво уповільнюються у хворих з патологією печінки (цироз, гострі та хронічні гепатити та ін.). Це призводить до зростання тривалості дії препаратів, розвитку явищ передозування. Деякі препарати можуть пригнічувати мікросомальні ферменти печінки (левоміцетин, бутадіон та ін.) або немікросомальні ферменти (антихолінестеразні засоби, інгібітори МАО та ін.). У таких випадках дія ліків, метаболізм яких відбувається за участю відповідних ферментів, подовжується. В той самий час існують сполуки (фенобарбітал та ін.), які підвищують (індукують) швидкість синтезу мікросомальних ферментів.

Шляхи виведення (екскреції) ліків із організму

Лікарські засоби і їх метаболіти виводяться із організму різними шляхами: із сечею, калом, жовчю, секретом потових, сальних і бронхіальних залоз, молоком матері, повітрям, яке видихається. Вирішальну роль у екскреції ліків відіграють нирки. На екскрецію ліків впливають фільтрація, канальцева реабсорбція та секреція. Фільтрації у клубочках нефрону зазнають вода, глюкоза, амінокислоти, білки з молекулярною масою до 60000 та деякі інші сполуки. Не фільтруються фракції препаратів, які зв`язані з білками плазми. Швидкість фільтрації залежить від інтенсивності кровообігу в нирках. У випадках, коли нирковий кровотік порушений (шок, гломерулонефрит та ін.), фільтрація суттєво зменшується.

Активна секреція лікарських засобів відбувається у проксимальних відділах нефрону. Секреція із крові через канальцевий епітелій у первинну сечу відбувається із затратою енергії за участю спеціальних транспортних систем. Секретуватися можуть як вільні, так і зв`язані з білками лікарські засоби. Реабсорбція ліків відбувається у дистальних відділах канальців. Оскільки пасивна реабсорбція відбувається через ліпідні мембрани канальцевого епітелію, то стає очевидним, що краще реабсорбуються недисоційовані ліпофільні молекули слабких кислот і лугів, а також нейтральні сполуки. Ступінь реабсорбції залежить від pH сечі. Так, при кислих pH сечі слабкі кислоти (барбітурати, бензодіазепіни, сульфаніламіди) мало дисоційовані і легко реабсорбуються у кров.

Навпаки, у кислому середовищі молекули слабких основ (морфін, атропін, хінін та ін.) перебувають у високодисоційованому стані і погано реабсорбуються у кров, що сприяє їх виведенню із організму. Регуляція pH сечі може бути використана при передозуваннях і отруєннях. Так, штучно олужнюючи сечу за допомогою гідрокарбонату натрію, можна підвищити швидкість виведення ліків -

слабких кислот. При отруєннях алкалоїдами, які за природою слабкі основи, сечу необхідно підкислити.

Виведення ліків і різних метаболітів значно уповільнюється у пацієнтів з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам бажано призначати препарати, які максимально метаболізуються у печінці без утворення активних метаболітів. З калом виводяться із організму препарати, які погано всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Такі препарати використовують переважно для впливу на мікрофлору кишечника або як проносні засоби. Деякі препарати (тетрацикліни, пеніциліни та ін.) виділяються з жовчю у тонкий кишечник, звідки вони можуть виводитися з калом або повторно всмоктуватися, а потім знову виділятися у кишечник (так звана циркуляція по ентеропечінковому колу). Через легені виводяться із організму леткі сполуки. Даний процес відбувається за рахунок пасивної дифузії і залежить від частоти та глибини дихання. Деякі препарати виводяться із секретом залоз (потових, слинних, шлункових та ін.). Деякі алкалоїди та основи можуть виділятися у порожнину шлунка, звідки потім всмоктуються повторно.

При отруєнні такими засобами проводять багаторазове промивання шлунку, що дозволяє видалити із організму певну кількість препарату. Виведення із секретом молочних залоз (антикоагулянтів, транквілізаторів, цитостатиків та ін.) створює небезпеку несприятливого впливу лікарських засобів на організм дитини. Процес очищення організму від лікарської речовини шляхом її інактивації називається "елімінацією". Для оцінки елімінації використовують величину, яка має назву "період напівелімінації" (Т1/2).

Період елімінації - це час, за який концентрація препарату у крові зменшується вдвічі порівняно із фазою рівновісного розподілення. Необхідно пам`ятати, що зі збільшенням дози препарату виведення його із організму знижується і відповідно зростає період напівелімінації.

Крім того, для кількісної характеристики швидкості виведення речовини із організму використовують термін "кліренс" (очищення). Він відображає швидкість очищення плазми крові від речовини (наприклад, 10 мл/хв). Розрізняють загальний, нирковий і печінковий кліренси.

Фармакодинаміка лікарських препаратів

Види дії лікарських засобів

Ліки можуть діяти безпосередньо на місці їх застосування. Такий вид дії називають місцевим. Місцево діють мазі, примочки та ін.

Однак слід мати на увазі, що виключно місцева дія трапляється рідко, оскільки певна кількість речовини завжди всмоктується через шкіру і слизові оболонки у кров. Дія речовини, яка розвивається після її надходження у кров, називається резорбтивною. У випадках як місцевої, так і резорбтивної дії препарат може впливати безпосередньо на субстрат (пряма дія) або опосередковано через інший орган або систему (опосередкована або непряма дія). Одним із видів опосередкованої дії є рефлекторна. При рефлекторній дії препарату на рецептори відбувається зміна активності нервових центрів або різних органів. Так, при застосуванні гірчичників, які подразнюють рецептори нервових закінчень шкіри, від-

бувається розширення судин і покращується трофіка певних тканин. Рецепторами називають ліпопротеїдні комплекси, які специфічно взаємодіють з хімічними посередниками передавання імпульсів.

Існує велика кількість різних рецепторів: холінергічні, адренергічні, дофамінергічні, серотонінергічні рецептори та ін. Спорідненість засобу до рецептора, яка і зумовлює утворення комплексу "речовина-рецептор", називається афінітетом. Засоби, взаємодія яких з рецепторами супроводжується розвитком змін, які відповідають певному біологічному ефекту, називають агоністами. Найчастіше це стимулювальні ефекти. Якщо при взаємодії агоніста з рецептором розвивається максимальний ефект, такий агоніст називають "повним". У випадку, коли розвивається лише частковий ефект, агоніст називають "частковим".

Засоби, взаємодія яких із рецепторами не супроводжується змінами, типовими для їх стимуляції, називають антагоністами. У випадку, коли речовина діє на один підтип рецептора як агоніст, а на інший підтип цього самого рецептора як антагоніст, речовину називають агоніст-антагоніст. Як приклад можна згадати препарат налорфін, який є агонітом d - і k-опіоїдних рецепторів, але антагоністом m-опіоїдних рецепторів. Дія лікарських препаратів може бути неспецифічною (загальною) і специфічною (вибірковою). У випадку загальної дії препарат впливає на функції багатьох органів і тканин. Так діють загальнозміцнюючі засоби. Препарати з вибірковою дією впливають на функціонування певного органа або тканини. Як приклад вибіркової дії можна згадати застосування аерозолю салбутамолу для лікування бронхіальної астми. Оскільки абсолютної вибірковості практично не існує, термін "вибіркова" дія часто замінюють терміном "переважна" дія. Виділяють головну (основну) і другорядну дії препаратів.

Основна дія препарату - це дія, яка забезпечує лікувальний ефект. Наприклад, кардіотонічна дія серцевих глікозидів на серце при хронічній та гострій серцевій недостатності. Одночасно при застосуванні препаратів цієї групи зростає кровотік у нирках. Це приклад другорядної дії препаратів. Залежно від міцності зв`язку між препаратом і рецептором розрізняють зворотну і незворотну дії. У випадку зворотної дії функція органа (тканини, ферменту та ін) відновлюється через певний проміжок часу. Так діють антихолінестеразні засоби зворотної дії (прозерин та ін). Препарати незворотної дії виявляють стійкий ефект, і у випадку їх застосування функція субстрату не відновлюється протягом тривалого часу, а іноді - ніколи. Незворотну дію виявляють фосфорорганічні сполуки, які блокують ацетилхолінестеразу в холінергічних синапсах.

Механізми дії лікарських препаратів

Способи, за допомогою яких досягаються фармакологічні ефекти лікарських препаратів є механізмом дії. Більшість лікарських препаратів, що надходять в організм, взаємодіють із рецепторами. Вони є місцями специфічного зв’язування ліків з певними структурами тканин організму, до них можна віднести складні макромолекули, деякі ферменти, іонні канали, транспортні системи та гени. Взаємодія між речовиною та рецептором здійснюється за рахунок утворення міжмолекулярних зв’язків різного типу: водневих, ван-дер-ваальсових, іонних, зрідка — ковалентних. Останній зв’язок є надзвичайно міцним. Лікарські препарати,

що мають його із субстратом, проявляють необоротну дію. Зокрема, кислота ацетилсаліцилова необоротно інгібує ЦОГ тромбоцитів, що зумовлює її високу ефективність як антиагрегантного препарату, але водночас робить небезпечною в плані розвитку шлункових кровотеч. Інші види міжмолекулярних зв'язків через деякий час розпадаються, що зумовлює оборотну дію більшості ЛП. ЛП, які зв'язуються з рецепторами й активують їх, називаються агоністами (епінефрин, ізадрин, ацеклідин, цититон та багато інших). Якщо ЛП, зв'язуючись із рецептором, перешкоджає ефектам його збудження, він є антагоністом (атропін, пропранолол, дифенгідрамін тощо). Якщо ліки-антагоністи зв'язуються з тими ж рецепторами, що й ендогенні ліганди, вони називаються конкурентними антагоністами, якщо з іншими ділянками макромолекули, які зв'язані з рецептором функціонально, — називаються неконкурентними антагоністами. Деякі ЛП проявляють властивості агоністів-антагоністів. При цьому вони є антагоністами відносно одного підтипу рецепторів і агоністами — відносно іншого. Зокрема, антигіпертензивний препарат лабетолол є блокатором α_1-, β_1-адренорецепторів, але стимулює β_2-адренорецептори судин скелетних м'язів, що сприяє їх розширенню. Наркотичний анальгетик пентазоцин є агоністом дельта- і каппа-опіоїдних рецепторів і антагоністом мю-рецепторів. Якщо речовина впливає лише на певний підтип рецептора, вона проявляє селективну (вибіркову) дію. Зокрема, антигіпертензивний препарат празозин вибірково блокує постсинаптичні α_1-адренорецептори, на відміну від блокатора α_1-, α_2-адренорецепторів фентоламіну. Міорелаксанти селективно блокують Н-холінорецептори, розміщені в ділянці закінчень соматичних нервів, і не впливають на Н-холінорецептори гангліїв. Деякі ЛП взаємодіють зі специфічними ферментами: антихолінестеразні препарати — з ацетилхолінестеразою холінергічних синапсів, інгібітори МАО — з МАО нейронів ЦНС, ІАПФ — з АПФ, серцеві глікозиди — з K^+, Na^+-АТФазою, блокатори протонного насоса — з H^+, K^+-АТФазою, антигіпертензивний засіб кандоксатрил — з ендопептидазою, яка руйнує передсердний натрійуретичний фактор. НПЗП гальмують активність ферменту ЦОГ, причому деякі з них є селективними блокаторами ЦОГ-2, що зумовлює зменшення в них кількості побічних ефектів. В основі механізму дії ЛП можуть також бути неспецифічні зміни, зумовлені їх фізичними і хімічними властивостями. Зокрема, сечогінна дія маніту пов'язана з його здатністю підвищувати осмотичний тиск у ниркових канальцях. Пряма хімічна взаємодія відзначається при нейтралізації антацидними засобами соляної кислоти шлункового вмісту, при утворенні хелатних сполук між динатрієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти та солями важких металів, при зв'язуванні цитратом натрію іонів кальцію. Фізико-хімічна взаємодія відзначається між гепарином і його антагоністом — протамін-сульфатом, в основі якої лежить різниця зарядів їх молекул (негативного — у гепарину і позитивного — у протамін-сульфату). Деякі ЛП здатні включатися в метаболічні процеси в організмі внаслідок подібності їх будови до структури природних метаболітів. Так діють сульфаніламідні препарати, які є структурними аналогами ПАБК. На цьому ґрунтується механізм дії деяких засобів, які використовують для лікування онкологічних захворювань (метотрексату, меркаптопурину, які відповідно є антагоністами фолієвої кислоти і

пурину). Механізми дії багатьох ЛП остаточно не встановлені й потребують подальшого вивчення.

Принципи дозування лікарських препаратів

Дія препаратів залежить від дози. Доза - це кількість препарату, яку приймає пацієнт. Кількість препарату на одне приймання називають разовою дозою. Кількість препарату, яку пацієнт приймає протягом доби, називають добовою дозою. Курсовою дозою називають кількість препарату, яка необхідна на весь курс лікування.

Найменша кількість препарату, яка спричиняє розвиток мінімального терапевтичного ефекту у пацієнта, називається мінімальною терапевтичною дозою. Однак у медичній практиці рідко використовують мінімальні терапевтичні дози. Як правило, лікарі орієнтуються на середні терапевтичні дози.

Середня терапевтична доза - це кількість препарату, яка спричиняє розвиток оптимального за силою лікувального ефекту у більшості хворих. У деяких випадках призначають вищу терапевтичну дозу. Вища терапевтична доза - це найбільша кількість препарату, після приймання якої у пацієнта ще не розвиваються токсичні ефекти. Після діапазону терапевтичних доз знаходиться діапазон токсичних доз, а потім - діапазон смертельних доз. У кожному з діапазонів виділяють відповідно мінімальні, середні та вищі дози.

Вищі терапевтичні дози (добові та разові) отруйних і сильнодіючих препаратів наведені у Державній фармакопеї України. Рекомендовані середні терапевтичні дози для дорослих і дітей - це орієнтир у роботі лікаря. Залежно від тяжкості стану, динаміки зміни симптомів і чутливості хворих до препаратів лікар коригує дози у процесі лікування. У випадках, коли необхідно створити високу концентрацію лікарської речовини в організмі, призначають першу дозу в кількості, яка перевищує наступні. Ця кількість має назву ударної дози. Наступні дози препарату, якими продовжують лікування, називають підтримуючими. Крім лікувальних, у медичній практиці широко користуються профілактичними дозами, які використовують у випадках призначення ліків для попередження певних захворювань.

З поняттям дози пов`язано поняття "широта терапевтичної дії" препарату. Це діапазон між мінімальною терапевтичною і максимальною терапевтичною дозами включно. Чим більша широта терапевтичної дії препарату, тим він безпечніший у використанні, що забезпечує лікарю більшу можливість для підбору оптимальної дози певному пацієнту. Лікар завжди повинен пам`ятати чудове правило, що було сформульоване ще в 1997 році Арндтом і Шульцем: "Малі дози збуджують функції живих елементів, середні - посилюють їх, великі - пригнічують, а надмірні - паралізують".

Повторне застосування лікарських засобів

При повторному застосуванні ліків їх дія може як посилюватися, так і послаблюватися. Зростання ефекту зумовлене здатністю препаратів кумулювати (накопичуватися) в організмі. Розрізняють матеріальну та функціональну 15 кумуляцію. Матеріальна кумуляція - це накопичення в організмі лікарського пре-

парату. Це може бути зумовлено затримкою інактивації і повільним виведенням препарату.

Ймовірність кумуляції зростає, коли препарат повільно інактивується, міцно з`єднується із субстратами. Кумуляція може бути причиною інтоксикації організму. Висока здатність до кумуляції характерна для серцевих глікозидів, антикоагулянтів непрямої дії, снодійних засобів. При функціональній кумуляції відбувається накопичення ефекту препарату, а не самого препарату. Класичним прикладом функціональної кумуляції є явище алкоголізму, коли психічні зміни, які супроводжують регулярне вживання етилового алкоголю, зростають аж до розвитку гострого алкогольного психозу ("біла гарячка"). Сам спирт етиловий не накопичується в організмі у результаті повторних вживань, оскільки швидко окиснюється і виводиться із організму. Для попередження будь-якого виду кумуляції необхідно ретельно контролювати динаміку функціональних змін в організмі і коригувати дози та режим приймання препарату

При повторних прийманнях ліків також може розвинутися феномен звикання. Звикання (толерантність) - це поступове зменшення ефективності препарату при повторних прийманнях. Причинами звикання можуть бути зниження всмоктування препарату, зниження реактивності клітинних рецепторів, активація додаткових шляхів обміну замість блокованих препаратом, прискорення інактивації препарату (у випадках індукції мікросомальних ферментів печінки), зростання швидкості виведення препарату із організму, посилення гомеостатичних механізмів регуляції та ін. У випадку звикання необхідно підвищувати дозу препарату для досягнення початкового ефекту або заміняти один препарат на інший. Але при цьому можливе перехресне звикання, при якому толерантність розвивається не до одного препарату, а до ряду препаратів з подібними хімічною будовою та механізмом дії.

Існує особливий вид звикання - тахіфілаксія. Це дуже швидке звикання (іноді після першого введення), яке розвивається через 20-30 хвилин після введення препарату. У разі раптової відміни препарату після тривалого його вживання може розвинутися феномен відміни. Відомі два різновиди феномену відміни. Перший різновид характерний для тривалого вживання гормональних засобів. Суть його полягає у пригніченні функцій відповідних ендокринних залоз організму. Особливо часто цей різновид спостерігається при вживанні глюкокортикоїдів (преднізолону, дексаметазону та ін.). При терапії цими препаратами відбувається (за принципом негативного зворотного зв`язку) зниження продукції власних глюкокортикоїдів і атрофія надниркових залоз.

Після припинення вживання гормональних препаратів відновлення функції надниркових залоз відбувається дуже повільно - протягом декількох місяців, року і більше. Тому раптова відміна глюкокортикоїдних засобів супроводжується розвитком гострої надниркової недостатності з шокоподібними симптомами. Усунення цих проявів вимагає введення гормональних препаратів. Для попередження розвитку 16 феномену відміни глюкокортикоїди треба відміняти, поступово знижуючи їх дозу і частоту приймань. У другому варіанті феномену відміни раптове припинення приймання препарату супроводжується розвитком синдрому

"віддачі" (синдром "рикошету"). Суть цього явища полягає у тому, що при відміні препарату відбувається "розгальмовування" регуляторного процесу, який був пригнічений препаратом. Відбувається гіперкомпенсація процесу з різким загостренням основного захворювання. Попередити це явище можна, поступово зменшуючи дозу препарату і частоту його вживання. До деяких лікарських засобів при повторних вживаннях розвивається лікарська залежність.

Розрізняють психічну і фізичну лікарську залежність. Психічну залежність спричиняють засоби із психоседативними властивостями, які створюють у людини відчуття психічного комфорту, заспокоєння, розслаблення, вдаване усунення життєвих конфліктів, швидке і легке засинання. Відмова від таких препаратів супроводжується дискомфортом, невпевненістю, психічною напругою, відчуттям страху та іншими симптомами. Бажання позбавитися цих почуттів змушує людину знову приймати цей препарат або шукати його замінник, причому з часом дозу доводиться збільшувати, оскільки розвивається толерантність. Психічна залежність також розвивається до психотропних засобів збуджувальної дії (фенамін, сиднокарб, кофеїн та ін.). При прийманні цих засобів виникає відчуття припливу сил, активності, приємне збудження (ейфорія), завищена оцінка своїх можливостей, власної особистості.

Бажання зберегти цей стан змушує людину приймати психостимулятори. Відміна цих засобів супроводжується пригніченням, зниженням настою і працездатності, депресією. Подібну залежність називають токсикоманією. Фізична залежність є більш тяжким ступенем залежності. Вона розвивається при прийманні наркотичних аналгетиків (морфіну, промедолу, героїну), снодійних та деяких інших засобів. Відміна препарату у таких випадках спричиняє тяжкий стан з психічними і фізичними порушеннями функціонування багатьох органів і систем (судоми, втрата свідомості, пригнічення дихання та ін) аж до загибелі пацієнта. Комплекс цих симптомів називають абстиненцією (синдром "позбавлення"). Всім добре відомі соціальні наслідки наркоманії: розвиток наркобізнесу, руйнування особистості, зростання злочинності, поширення СНІДу, гепатитів В, С, Д та ін.

Комбіноване застосування лікарських засобів

У медичній практиці для лікування того чи іншого захворювання часто призначають одночасно кілька препаратів з метою вплинути на різні ланки патологічного процесу, що дозволяє досягти кращих результатів. Але часто така комбінована терапія може призвести до розвитку у хворого ускладнень. Згідно із статистикою, кількість ускладнень фармакотерапії зростає пропорційно до кількості одночасно застосованих препаратів. При взаємодії один з одним препарати можуть змінювати як фармакокінетику, 17 так і фармакодинаміку один одного.

Взаємодію лікарських засобів класифікують так. І Фармакологічна взаємодія: 1) фармакокінетична взаємодія; 2) фармакодинамічна взаємодія; 3) фізико-хімічна взаємодія в середовищах організму. ІІ Фармацевтична взаємодія. Фармакокінетична взаємодія розвивається при застосуванні двох і більше препаратів. Препарати можуть впливати один на одного на етапах всмоктування, біотрансформації, транспорту, депонування і виведення із організму. Так, приймання ад-

сорбуючих (активоване вугілля) або обволікаючих (алмагель) засобів погіршує всмоктування інших препаратів. Якщо приймаються 2 препарати, кожний із яких взаємодіє з білками плазми, то один із них буде витісняти зі зв`язку інший, вільна фракція якого при цьому буде збільшуватися. Це може призвести до розвитку токсичних ефектів.

Лікарські засоби можуть взаємодіяти на етапі біотрансформації. Так, вживання препаратів, які підвищують активність мікросомальних ферментів печінки (фенобарбітал), може стати причиною зниження ефектів інших лікарських засобів у результаті посиленої їх біотрансформації. При фармакодинамічному типі препарати взаємодіють на рівні рецепторів. Можлива односпрямована дія двох або більшої кількості препаратів - так званий синергізм. При цьому кінцевий ефект препаратів може дорівнювати сумі їх односпрямованих ефектів. Такий вид синергізму має назву "сумація" (адитивна дія, проводячи аналогію з арифметикою, - 2+4=6). Більш вигідним є інший варіант, коли кінцевий ефект кількох препаратів перевищує суму ефектів кожного з них. Такий вид синергізму називають "потенціювання" (супраадитивна дія: 2+4→10). Можливо також, що кінцевий варіант буде меншим, ніж сума ефектів окремих препаратів, але більший, ніж ефект кожного окремо взятого. Це так звана інфраадитивна дія (2+4→5). Синергізм у дії препаратів широко використовується в медицині для досягнення необхідного ефекту завдяки можливості знизити дозу кожного із компонентів. На жаль, синергізм виявляється не лише відносно лікувальних ефектів, але і відносно токсичних.

Взаємодія препаратів може також супроводжуватися зменшенням їх ефективності. Таке явище називають антагонізмом. Антагонізм, як і синергізм, може бути прямим і непрямим. Якщо один препарат зменшує дію іншого і обидва вони діють на один і той самий субстрат, такий антагонізм називають прямим (наприклад, адреноміметики і адреноблокатори). Якщо ж один препарат пригнічує ефект іншого, але препарати діють на різний субстрат, то це непрямий антагонізм (наприклад, вплив адреноміметиків і холіноміметиків на серце). Крім того, трапляється явище синергоантагонізму, коли одні ефекти одночасно застосованих препаратів посилюються, а інші послаблюються. 18 Можливі хімічна і фізико-хімічна взаємодії препаратів у організмі людини. Так, гепарин, молекули якого мають негативний заряд, взаємодіє з протаміну сульфатом, молекули якого заряджені позитивно. Явище антагонізму широко застосовується в медицині для зменшення побічних явищ, лікування отруєнь лікарськими препаратами та отрутами. У таких випадках говорять про антидотну дію препаратів. Комбіноване застосування препаратів дуже поширене в сучасній медицині. Але по можливості слід надавати перевагу монотерапії (лікування одним препаратом), при якій ефекти препарату легше прогнозувати і контролювати.

Фармацевтична взаємодія можлива в процесі виготовлення і зберігання препаратів або при змішуванні їх в одному шприці. Так, при змішуванні в одному шприці папаверину і дібазолу препарати послаблюють активність один одного. Фармацевтична несумісність ліків зумовлена їх хімічними та фізичними властивостями. Основні види лікарської терапії Етіотропна терапія є ідеальним видом

фармакотерапії, оскільки передбачає вплив на причину хвороби. Прикладом може бути застосування антибактеріальних засобів для знищення збудників інфекційних захворювань. Однак препаратів, які впливають на причину захворювання, не так багато. Основним напрямком сучасної фармакотерапії є використання засобів, які впливають на основні, по можливості початкові, механізми патогенезу захворювань. Така терапія називається патогенетичною.

Як різновид патогенетичної терапії виділяють замісну терапію, при якій призначають препарати для компенсації дефіциту відповідних метаболітів, ферментів, гормонів, вітамінів у хворому організмі. Застосування препаратів, які усувають певні окремі симптоми хвороби (наприклад, біль), називається симптоматичною терапією. Застосування таких препаратів не приводить до одужання, але часто корисне і важливе. Наприклад, застосування знеболювальних засобів при травмах. Без сумніву, важливе значення відіграє профілактична терапія, яка має на меті попередження тих чи інших захворювань. Для цього застосовують антисептики, дезінфікуючі та інші засоби. Профілактичній медицині належить майбутнє. Умови, які впливають на дію лікарських засобів Значення віку. Середні та вищі терапевтичні дози для дорослих призначаються для пацієнтів віком від 18 до 60 років. Розміри людини, її вага та інші особливості при цьому не враховуються. Для людей низького зросту, виснажених хворих і т.п. дози, як правило, зменшують. Дозування ліків іноді проводять на 1 кг маси тіла хворого або на одиницю поверхні тіла. Вивченням особливостей дії лікарських засобів на організм дитини займається педіатрична фармакологія. Загальним правилом вважається, що чим 19 менша дитина, тим менш досконалі у нього механізми нервової і гуморальної регуляції, системи знешкодження ліків, імунітет і тим вище вразливість психіки і ендокринної системи. Це не може не відображатися на стані здоров`я, на рості і розвиткові дитини. Із педіатричної фармакології виділили як самостійний напрям перинатальну фармакологію, яка вивчає дію ліків на плід від 24 тижнів до пологів і на новонародженого до 4 тижнів. Плід і новонароджені особливо чутливі до дії ліків. У них або відсутні, або недостатньо розвинуті ферментні системи, знижена екскретуюча функція нирок, підвищена проникність гематоенцефалічного бар`єру, недорозвинена центральна нервова система. Система мікросомальних ферментів печінки та інші ферментні системи формуються у новонароджених до кінця другого тижня, але повного розвитку досягають лише до закінчення статевого дозрівання. Наприклад, антибіотик левоміцетин дуже токсичний для новонароджених і може стати причиною смерті дитини. У печінці новонароджених відсутні необхідні для його інактивації ферменти.

У державній фармакопеї містяться вищі разові і добові дози отруйних і сильнодіючих препаратів для дітей різного віку. Розрахунок доз препаратів, які відсутні у фармакопеї, проводять за правилом, згідно з яким на кожен рік віку дитини призначають 1/20 частину дози дорослого. Слід зауважити, що такі розрахунки дуже приблизні, оскільки за вагою, зростом і розвитком деякі діти можуть перебувати на 1-2 вікові сходинки нижче їхнього віку. Вивченням особливостей реагування хворих похилого та літнього віку займається геріатрична фармакологія. У таких хворих наявні не лише вікові зміни, але, як правило, кілька хроніч-

них захворювань. У результаті погіршеного кровопостачання шлунково-кишкового тракту і нирок уповільнене всмоктування і виведення ліків. Значно знижені у таких пацієнтів також процеси біотрансформації препаратів у печінці, а в крові знижений вміст білків. З віком зменшується кількість води в організмі, часто підвищується об`єм жирової тканини.

В похилому віці різко знижені адаптаційні резерви організму, порушується засвоєння вуглеводів, збільшується схильність до тромбоутворення, гіпоксії, ацидозу. Вікові зміни судинної стінки є причиною погіршення кровотоку в організмі, особливо зниження мозкового і коронарного кровопостачання. Через все це людям після 60 років дози більшості препаратів зменшують на 1/3-1/2 від середньої терапевтичної дози для дорослого. Навіть з урахуванням цих поправок кількість поправок у людей похилого віку значно вища, ніж у пацієнтів середнього віку. Через це пацієнтам похилого віку по можливості краще призначати фітопрепарати і т.п. Стан хворого. Різні захворювання суттєво впливають на чутливість до препаратів та їх ефективність. Так, при захворюваннях нирок і печінки лікарські засоби можуть затримуватися в активній формі в організмі людини і підвищується ризик побічних ефектів. Щоб їм запобігти, необхідно знати основні шляхи знешкодження і виведення препаратів, які призначаються. Так, при недостатності нирок перевагу надають препаратам, які знешкоджуються у печінці, а при захворюваннях печінки - препаратам, які виводяться через нирки 20 переважно в незміненому стані. Частота небажаних реакцій і інтоксикацій вища у ослаблених, виснажених і дегідратованих хворих. У деяких випадках чутливість до препаратів змінюється у результаті патології. Так, при надлишковій продукції гормонів щитовидної залози (гіпертиреоз) підвищується чутливість міокарда до катехоламінів і т.д. Змінюється чутливість організму до препаратів під час вагітності, в період менопаузи і т.п. Значення статі. Залежність фармакологічних ефектів від статі досліджена недостатньо.

В експериментах доведено, що жіночий організм більш чутливий, ніж чоловічий, до ряду препаратів (нікотин, алкоголь, стрихнін та ін.). Жінки сильніше реагують на психотропні і гормональні препарати, але слабше - на серцево-судинні засоби. Для усунення післяопераційного болю чоловікам необхідні вищі дози, ніж жінкам. Часто у жінок фармакотерапія переривається в період менструацій і кількох наступних днів. Значення генетичних факторів. Вивченням впливу спадковості на реактивність організму до лікарських засобів і інших ксенобіотиків займається фармакогенетика.

Відомо, що деякі токсичні ефекти препаратів зумовлені блокуванням або відсутністю певних генів, які відповідають за синтез тих чи інших ферментів, що біотрансформують ксенобіотики. Так, у результаті генетичного дефекту несправжньої холінестерази плазми тривалість міорелаксуючого ефекту дитиліну різко зростає (до 6-8 годин замість звичних 5-7 хвилин). У регіонах світу, де жителі протягом багатьох століть хворіли на малярію, досить поширений дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах, що є причиною гемолізу еритроцитів після приймання деяких препаратів (ацетилсаліцилової кислоти, амідопірину, парацетамолу, сульфаніламідів, нітрофуранів, левоміцетину та ін.). Відомі прик-

лади атипових генетично зумовлених реакцій на препарати, які мають назву ідіосинкразія. Такі атипові реакції розвиваються при першому прийманні навіть невеликих доз препаратів. Як правило, ідіосинкразія розвивається гостро і бурхливо. Виявити ферментопатії можна шляхом збирання сімейного анамнезу та опитування хворого про те, як він переносив ліки в минулому. При призначенні нових препаратів необхідно (особливо в дитячому віці) контролювати реакцію на перше приймання. Значення добових ритмів для фізіологічного стану організму безсумнівне. У стані бадьорості активність нервової і ендокринної систем значно вище, ніж під час сну.

Це відображається на чутливості організму до різних препаратів. Дослідженням залежності фармакологічних ефектів від добового ритму займається хронофармакологія, яка поділяється на хронофармакокінетику і хронофармакодинаміку. Доведено, що в основному найбільш виражений ефект препаратів спостерігається в період максимальної активності людей, тобто вдень. Так, знеболювальний ефект морфіну максимально виражений на початку другої половини дня, а вранці і вночі активність препарату значно нижча. Ефективність нітрогліцерину при нападах стенокардії вища вранці, ніж у другій половині дня. Токсичність препаратів також змінюється залежно від часу доби. Всмоктування, біотрансформація та інші фармакокінетичні особливості препаратів можуть змінюватися протягом дня. Встановлено, що протигрибковий препарат гризеофульвін краще всього всмоктується десь опівдні. А всмоктування літію карбонату, який застосовується при маніакальних станах, набагато вище вдень, ніж вночі. Слід пам`ятати, що в нічний час фармакодинамічні ефекти препаратів в різний час доби можуть змінюватися при різних патологічних станах. Крім добових, відомі також сезонні зміни фізіологічних функцій органів, що також впливає на дію препаратів.

Основна та побічна дія препаратів Дія лікарського препарату, що забезпечує розвиток необхідного фармакологічного ефекту (зниження артеріального тиску, усунення болю, зниження високої температури), називається основною.

Однак, крім основних ефектів, всі препарати проявляють побічні дії, які можуть бути несприятливими для організму. Побічні ефекти розвиваються в діапазоні терапевтичних доз препаратів. Так, снодійний препарат хлоралгідрат в терапевтичних дозах проявляє виражену подразнювальну дію на слизові оболонки. Побічна дія може бути первинною і вторинною. Первинна дія виникає як прямий наслідок впливу даного препарату на певний субстрат (наприклад, нудота і блювання при інгаляції ефіру в результаті подразнювальної дії останнього на слизову оболонку шлунка). Вторинна дія виникає опосередковано (наприклад, в результаті аспірації блювотних мас в органи дихання при ефірному наркозі можлива тяжка деструктивна пневмонія). Побічні ефекти можуть бути різного ступеня тяжкості і несприятливо впливати на функціонування органів і систем.

Одними із несприятливих побічних ефектів є алергічні реакції. Лікарські засоби можуть виступати в ролі алергенів (антигенів). За клінічними ознаками виділяють алергічні реакції негайного та уповільненого типів. Обидва типи пов`язані із сенсибілізацією організму і змінами клітинного і гуморального іму-

нітетів. Ідіосинкразія також є одним із проявів побічних ефектів препаратів. Несприятливі ефекти, які проявляються в діапазоні токсичних доз, називають токсичними ефектами. Основною причиною токсичних ефектів є передозування препарату. Лікарські препарати можуть виявляти несприятливу дію на плід. Ембріотоксичний ефект виникає в перші 12 тижнів після запліднення і, як правило, призводить до загибелі плода. Такий ефект характерний для нікотину, фторовмісних препаратів, гормональних засобів (естрогени, гестогени, дезоксикортикостерону ацетат, соматотропний гормон та ін), барбітурати, антиметаболіти та ін.

Тератогенна дія - це дія препарату на плід від кінця 4-го і до кінця 10- го тижня. Проявляється вона порушеннями диференціювання тканин, що супроводжується розвитком аномалій (каліцтв) у новонародженого. Наприклад, 22 приймання талідоміду (снодійний засіб) вагітними жінками призвело до народження десятків дітей у Європі із вродженими аномаліями (відсутність кінцівок, аномалії шлунково-кишкового тракту та ін.).

Фетотоксичний ефект - це результат небажаного впливу ліків у більш пізні терміни вагітності. При цьому якість реакції плода практично не відрізняється від реакції дорослої людини і може бути причиною тяжкої патології або загибелі плода чи новонародженого. Необхідно пам`ятати, що ліки можуть згубно впливати на плід ще на етапі прогенезу, діючи на розмноження і трофіку чоловічих і жіночих статевих клітин, викликаючи хромосомні аберації або мутації генів. Така здатність препаратів спричиняти стійкі пошкодження клітини і її генетичного апарату, що супроводжується змінами генотипу дитини, називається мутагенною. Через це при плануванні вагітності необхідно не менше ніж за півроку припинити приймання всіх лікарських засобів.

Канцерогенність - це здатність будь-якої речовини спричиняти розвиток злоякісних пухлин. Канцерогенність препаратів може спостерігатися у людей будь-якого віку. Крім зазначених ускладнень, можливі також так звані нефізіологічні відхилення від норми під дією препаратів (наприклад, підвищення рівня білірубіну, сечової кислоти, метаболічний ацидоз і т.д.). Цей фон створює умови для розвитку певних захворювань.

Питання для самоконтролю.

Виберіть правильні відповіді.

1. *Частина дози, яка досягає системного кровотоку в незміненому вигляді, називається:*

A. Терапевтична доза
B. Максимальна концентрація
C. Оптимальна доза
D. Біодоступність
E. Кліренс

2. *Які з перерахованих шляхів введення ліків не відносять до ентеральних?*

A. Вагінальний
B. Ректальний

C. Сублінгвальний
D. Трансбукальний
E. Трансдермальний

3. *Який з вказаних параметрів є обов'язковою умовою швидкого проникнення лікарської речовини через гематоенцефалічний бар'єр?*
A. Тривалий період напіввиведення
B. Висока гідрофільність
C. Стійкий зв'язок з білками
D. Іонізований стан
E. Висока ліпофільність

4. *Що відображує такий фармакокінетичний параметр, як загальний кліренс лікарського засобу (Cl)?*
A. Умовний об'єм плазми крові , який звільняється від препарату за одиницю часу
B. Проміжок часу, за який концентрація препарату в плазмі крові зменшується на 50 %
C. Час повного виведення препарату з організму
D. Швидкість зникнення препарату з організму шляхом біотрансформації і виведення
E. Час надходження препарату з місця введення в системний кровотік при позасудинному введенні

5. *Що відображує період напіввиведення ліків (T1/2)?*
A. Час, необхідний для всмоктування 1/2 дози препарату з місця введення в кров
B. Час, за який концентрація препарату в плазмі крові зменшується на 50 %
C. Час повного виведення препарату з організму
D. Співвідношення між швидкістю виведення препарату і його концентрацією в плазмі крові
E. Швидкість виведення препарату через нирки

6. *Лікарські засоби при взаємодії з рецепторами утворюють зворотні міжмолекулярні зв'язки, до яких відносять:*
A. Вандерваальсові
B. Ковалентні
C. Іонні
D. Водневі
E. Дипольні

7. *Десенситизація рецепторів призводить до розвитку:*
A. Толерантності
B. Залежності

C. Синергізму
D. Синдрому відміни
E. Несумісності

8. *Для оперативного втручання використана комбінація засобів для наркозу. При цьому остаточний ефект був арифметичною сумою ефектів цих препаратів. Який це тип взаємодії лікарських засобів?*
A. Потенціювання
B. Кумуляція
C. Антагонізм
D. Аддиція
E. Сенсибілізація

9. *Як називається швидкий розвиток послаблення фармакологічного ефекту лікарського засобу при повторному введенні?*
A. Кумуляція
B. Сенсибілізація
C. Толерантність
D. Ідіосинкразія
E. Тахіфілаксія

10.*Жінка перед пологами протягом місяця приймала транквілізатор, що проявилося надалі послабленням смоктального рефлексу в новонародженого. Яка дія реалізувалася при цьому?*
A. Тератогенна
B. Алергічна
C. Канцерогенна
D. Ембріотоксична
E. Фетотоксична

Список використаних джерел:

Основна література.
1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних фтів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін.Медицина. 2024. 335 с.
3. Фармакологія: навчально-методичний посібник з позааудиторної та аудиторної роботи здобувачів вищої освіти / С. Ю. Штриголь, І. М. Риженко, К. Г. Щокіна та ін. ; за ред. проф. С. Ю. Штриголя. – Харків : Вид-во НФаУ, 2023. – 277 с.

4. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2021. – 364 с.
5. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2022. – 352 с.
6. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
7. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
8. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок-1» фармація 2007-2024 / Рожковський Я.В., Шемонаєва К.Ф., Антоненко П.Б. та ін. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т, 2024. 71с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
4. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
5. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
6. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.
7. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) 25 / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
8. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
9. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та

ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
10. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
11. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
12. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
13. Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

Електронні інформаційні ресурси

1. http://moz.gov.ua

2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini

3. АТС-класифікація – Режим доступу: https://compendium.com.ua/uk/atc/ 4. Онлайн-платформа з протоколами на засадах доказової медицини – Режим доступу: http://guidelines.moz.gov.ua/

5. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf

6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/

7. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/

8. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/

9. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/

10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/

11. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснован на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com

12. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція 2

Тема: "Фармакологія лікарських засобів, що впливають на еферентну іннервацію. Лікарські засоби, що впливають на холінорецептори (холіноміметики, холіноблокатори)"

Актуальність теми: синапс — високоспеціалізована морфофункціональна система, розташована в місці контакту нейрона з іншими нейронами або клітинами ефекторних органів. Проведення нервового імпульсу здійснюється за допомогою медіаторів, які утворюються в пресинаптичному апараті і депонуються в синаптичних бульбашках у вигляді лабільної і стабільної фракцій. Залежно від характеру медіатора розрізняють холінергічні синапси (ацетилхолін), адренергічні (норадреналін), дофамінергічні (дофамін), серотонінергічні (серотонін), гістамінергічні (гістамін), ГАМК-ергічні (ГАМК) та ін.

Лікарські засоби, що втручаються в швидкість проведення нервового імпульсу, мають назву синаптичних, або медіаторних речовин. Вони або полегшують (діють подібно — миметики, агоністи), або утруднюють (порушують, блокують — блокатори, літики або антагоністи) функціонування синапсів.

Регулюючи швидкість синаптичного проведення, медіаторні засоби змінюють стан як периферичної, так і центральної нервової системи. Використовуючи препарати, які імітують або блокують дію медіаторів, можна вибірково модифікувати багато функцій організму, у тому числі вегетативні, регулюючи діяльність серцевого м'яза, гладенької мускулатури, судин, залоз, пресинаптичних закінчень.

Таким чином, ці речовини застосовують при багатьох захворюваннях у клінічній практиці. Холінотропні засоби чинять активуючий (холіноміметики) або гальмівний (холіноблокатори) впливи на холінергічну передачу імпульсів у синапсах скелетних м'язів, вегетативних гангліях (симпатичних і парасимпатичних), у закінченнях постгангліонарних парасимпатичних волокон внутрішніх органів. Внаслідок цього холіноміметичні засоби знижують артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, внутрішньоочний тиск, посилюють перистальтику кишечника і сечовивідних шляхів, підвищують тонус матки, функцію екскреторних залоз, прискорюють нервово-м'язову передачу і рефлекторну активність скелетних м'язів.

Ці та інші ефекти роблять групу незамінною для лікування глаукоми, атонії кишечника і сечовивідних шляхів, міастенії, парезів і паралічів після інсульту, поліомієліту та ін.

Холіноблокуючі засоби поділяють на дві основні групи: М- і Нхоліноблокатори. М-холіноблокатори (атропіноподібні) внаслідок своїх фармакологічних ефектів (бронходилатація, розслабляють жовчні, сечовивідні шляхи, матку, викликають тахікардію, знижують функцію екскреторних залоз та ін.) є препаратами для лікування бронхіальної астми, брадіаритмій, купірування ниркової, кишкової, печінкової кольок, потрібні для премедикації хворих перед оперативними втручаннями тощо. Нхоліноблокатори поділяють на 2 групи: препарати, що блокують Нхолінорецептори вегетативних гангліїв — гангліоблокатори, і препарати, що блокують Н-холінорецептори скелетної мускулатури — міорелаксанти. Застосування гангліоблокаторів сьогодні обмежене через безліч супутніх небажаних ефектів (ортостатичний колапс та ін.). Їх сьогодні застосовують, в основному, для купірування гіпертонічного кризу, керованої гіпотонії, при набряку легенів.

Міорелаксанти ─ речовини, що розслабляють скелетну мускулатуру, бувають центральної і периферичної дії.

Центральні міорелаксанти (транквілізатори та ін.) застосовують для лікування спастичності та розглядаються в розділі "Препарати, що впливають на центральну нервову систему". Без периферичних міорелаксантів (кураreподібних) немислима сучасна хірургія, травматологія та ін. галузі медицини.

Мета:

• Знати: фармакологію лікарських засобів, що впливають на холінергічну передачу в еферентній частині нервової системи.

• Уміти: обґрунтувати вибір і виписати холінотропні препарати в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

• Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань холінергічних ліків у практичній діяльності лікаря.

Основні поняття: Холінергічний синапс, нейромедіатори, схема передачі, локалізація рецепторів, холіноміметики, холіноблокатори, антидоти при отрєнні холіноміметиками та холіноблокаторами.

Зміст лекційного матеріалу:

Синапс (від грец. Synapsis - «зіткнення, з'єднання») - функціональний (хімічний) контакт двох нервових клітин або нервової клітини і клітини виконавчого органу. Медіатор (від лат. Mediator - «посередник») - речовина, що виділяється з нейрона або нейроглії, що впливає на електрохімічний статус і метаболізм інших клітин.

Будова і функції синапсів

У синапсах розрізняють дві контактуючі мембрани:

• передавальну пресинаптичну мембрану аксона;

• постсинаптичну мембрану нервової клітини (тіло, дендрит, аксон) або клітини виконавчого органу.

Між пресинаптичною і постсинаптичною мембраною знаходиться синаптична щілину шириною 20-40 нм. Вона заповнена полісахаридних гелем, має канали для дифузії медіатора. Синапс обмежений філаментами, що перешкоджають виходу медіатора за межі синаптичної щілини. Низькомолекулярні медіатори синтезуються в закінченні аксона і депонуються в зв'язку з білком в синаптичних бульбашках (везикулах). Медіатори-пептиди утворюються в тілі нейрона і в складі синаптичних бульбашок транспортуються швидким аксоплазматічним потоком в пресинаптичну зону. Синаптичні бульбашки формуються з мембрани ЕПР. Під час потенціалу спокою через пресинаптичну мембрану виділяються поодинокі кванти медіатора. Вони викликають мініатюрні потенціали дії (0,1-3,0 мВ) на постсинаптичній мембрані, необхідні для підтримки фізіологічної реактивності органів і тонусу скелетних м'язів, які, на відміну від гладких, не мають спонтанного міогенного тонусу.

Синаптична передача починається з потенціалу дії пресинаптичної мембрани. Позитивний заряд на внутрішній поверхні пресинаптичної мембрани викликає злипання з її активними зонами негативно заряджених синаптичних пухирців, що містять білок сінаптобревін.

Вхідний струм іонів кальцію каталізує взаємодію білків пресинаптичної мембрани (сінтаксін-1, SNAP-25) з сінаптобревіном. У пресинаптичної мембрани відкривається канал (сінаптопор) для екзоцитозу (викиду) квантів медіатора в синаптичну щілину. Один потенціал дії викликає виділення нейромедіатора з 300-2000 синаптичних пухирців. У екзоцитозі беруть участь білки сінаптостігміни. Циторецептори медіаторів можуть бути розташовані на обмеженій ділянці постсинаптичної мембрани (як в кінцевий платівці скелетних м'язів) або на всій мембрані сприймає клітини (як в гладких м'язах).

Циторецептори регулюють проникність іонних каналів безпосередньо або за допомогою Gбілків, змінюють активність мембранозв'язаних ферментів (аденілатциклази, 6 фосфоліпаз). Ферменти, в свою чергу, змінюють синтез вторинних месенджерів: цАМФ, ІФ 3 і ДАГ. Пресинаптичні циторецептори шляхом активації або блокади кальцієвих каналів впливають на виділення медіаторів. Після взаємодії з рецепторами медіатори усуваються з синаптичної щілини різними шляхами. Нейрональним захопленням - активним транспортом через пресинаптичну мембрану в синаптичні пухирці для повторної участі в передачі нервових імпульсів. Нейрональне захоплення сприяє депонуванню норадреналіну, дофаміну, серотоніну, ГАМК, гліцину, глутамінової кислоти. Екстранейрональним захопленням - депонуванням в виконавчих органах. Ферментативним розщепленням. Таким шляхом повністю інактивується ацетилхолін, медіатори пептидної природи. Недавні дослідження виявили нові функції медіаторів. Вони можуть виділятися з нейроглії і діяти на циторецептори нейроглії. У нервовом'язових синапсах ацетилхолін виділяється не тільки з закінчень рухових нервів, але і з шванновських клітин. Циторецептори до медіатора можуть розташовуватися на клітинах-мішенях, значно віддалених від місця викиду, при цьому передача сигналу стає повільною і дифузійної. Спростовано принцип Дейла «один нейрон - один медіатор».

Виділення більшості класичних медіаторів супроводжується одночасним викидом нейропептидів (енкефалінів, субстанції Р, нейропептида Y, вазоактивного інтестинального пептиду, соматостатину), пуринів (АТФ, аденозину), оксиду азоту (NO). У спинному мозку в одному і тому ж синапсі виділяються два гальмівні медіатори - ГАМК і гліцин.

В периферичній нервовій системі функціонують адренергічні (медіатор - норадреналін), холинергічні (медіатор - ацетилхолін), пуринергічні (медіатори - АТФ і аденозин), дофамінергічні та серотонинергічні синапси. Велика частина синаптотропних засобів впливає на адренергічні і холінергічні синапси.

Хромафинну тканину надниркових залоз розглядають як аналог симпатичних гангліїв, у яких редуцировались аксони, а медіатор став гормоном (70-90% становить адреналін, 10-30% - норадреналін). У синокаротидній зоні холінорецептори розташовані на закінченнях каротидної гілки язикоглоткового нерва, тоні-

зуючої дихальний центр, ацетилхолін виділяється з синаптичних бульбашок клітин каротидних клубочків. Таким чином, адренергічні волокна - тільки симпатичні постгангліонарні; холінергичні волокна - рухові, симпатичні прегангліонарні, парасимпатичні прегангліонарні і постгангліонарні.

Функції холинергічних синапсів

Холінергічні синапси локалізовані в ЦНС (тут ацетилхолін регулює моторику, пробудження, пам'ять, навчання), а також в вегетативних гангліях, мозковій речовині надниркових залоз, області каротидних клубочків, скелетних м'язах і внутрішніх органах, які отримують постгангліонарні парасимпатичні волокна. У скелетних м'язах синапси займають 0,1% поверхні сарколеми і ізольовані один від одного. У верхньому шийному гангліі близько 100 000 синапсів зосереджені в обсязі 2-3 мм 3 . Ацетилхолін синтезується в аксоплазмі холинергічних закінчень з ацетил-КоА (мітохондріального походження) і незамінного аміноспирту холіну за участю ферменту холінацетилтрансферази (холінацетілази). Іммуноцітохімічний метод визначення цього ферменту дозволяє встановити локалізацію холинергічних нейронів. Ацетилхолін депонується в синаптичних бульбашках (везикулах) в зв'язку з АТФ і нейропептидами (вазоактивним інтестинальним пептидом, нейропептиди Y).

Транспорт в синаптичні пухирці забезпечується енергією електрохімічного протонного градієнта. Ацетилхолін квантами виділяється при деполяризації пресинаптичної мембрани і активує холінорецептори. В закінчення рухового нерва знаходиться близько 300 000 синаптичних пухирців, в кожному з них депоновано від 1000 до 50 000 молекул ацетилхоліну. Весь ацетилхолін, що знаходиться в синаптичної щілини, дуже швидко піддається гідролізу ферментом ацетилхолінестеразою (істинної холінестеразою) з утворенням холіну та ацетату. Одна молекула медіатора інактивується протягом 150-200 мкс (6х10 5 молекул за 1 хв). Ацетилхолінестераза локалізована на пре- і постсинаптичній мембранах, в аксонах, дендритах, перікаріоне. 10 Холін в 1000-10 000 разів менш активний в порівнянні з ацетилхоліном. Близько 50% його молекул піддається нейрональному захопленню і знову бере участь в синтезі ацетилхоліну. Ацетат окислюється в циклі трикарбонових кислот і бере участь в синтетичних процесах. Бутирилхолінестераза (псевдохолінестераза) крові і печінки виконує рудиментарну функцію: каталізує гідроліз ефірів рослинного походження і лікарських засобів. Бутирилхолінестераза нейроглії бере участь в центральній холінергічній регуляції.

Холінорецептори

Холінорецептори за хімічною структурою є глікопротеїнами, що складаються з декількох субодиниць. Більшість холінорецепторовів є резервними. На постсинаптичній мембрані в нервово-м'язовому синапсі розташоване до 100 млн холінорецепторів, з них не функціонують 40-99%. У холінергічному синапсі на гладкій м'язі перебуває близько 1,8 млн холінорецепторів, з них резервними є 90-99%. У 1914 р Генрі Дейл встановив, що ефіри холіну можуть надавати мускаріно чи нікотиноподібну дію. Відповідно до хімічної чутливістю холінорецептори класифікують на мускаріночутливим (м) і никотіночутливі (н). Ацетилхолін має гнучку молекулу, здатну в різних стерео-конформаціях активувати як м-, так і н-

холінорецептори. М-холінорецептори Метаботропні м-холінорецептори активуються отрутою мухомора мускарином і блокуються атропіном. М-холінорецептори локалізовані в нервовій системі, ендотелії і внутрішніх органах, які отримують парасимпатичну іннервацію. При активації м-холінорецепторів пригнічується серцева діяльність, скорочуються гладкі м'язи внутрішніх органів, розширюються судини, активується секреторна функція екзокринних залоз . М-холінорецептори асоційовані з G-білками і мають типову будову: складаються з 7 доменів, пронизливих, як серпантин, клітинну мембрану.

Виділено 5 типів м-холінорецепторів.

• М-холінорецептори : розташовані в ЦНС (активують лімбічну систему, базальні гангліі, ретикулярну формацію) і вегетативних гангліях (викликають пізній постсинаптичний потенціал).

• М 2 -холінорецептори : розташовані в серці, зменшують ЧСС і потреба міокарда в кисні, погіршують атріовентрикулярну провідність, послаблюють скорочення передсердь.

• М 3 -холінорецептори : - гладких м'язів внутрішніх органів - викликають звуження зіниць (міоз), спазм акомодації, бронхоспазм, спазм жовчовивідних шляхів, сечоводів, скорочення сечового міхура, матки, посилюють перистальтику кишечника, розслаблюють сфінктери; 11 - екзокринних залоз - викликають сльозотечу, потовиділення, рясне відділення рідкої, бідної білком слини, секрецію бронхіальної слизу і кислого шлункового соку; - позасинаптичні - знаходяться в ендотелії судин, підвищують освіту судинорозширювального фактора - NO.

• М 4 - і М 5 -холінорецептори мають менше функціональне значення.

М 1 -, М 3 - і М 5 -холінорецептори пов'язані з G q / 11 -белком, активують фосфоліпазу С і збільшують синтез вторинних месенджерів ІФ 3 і ДАГ. ІФ 3 стимулює виділення Са 2 + з ЕПР, ДАГ активація протеїн С. М 2 - і М 4 - холінорецептори за участю G і -білка інгібують аденілатциклазу (гальмують синтез цАМФ); М 2 -холінорецептори також блокують вхід іонів кальцію і підвищують калієву провідність. Додаткові ефекти м-холінорецепторів - мобілізація арахідонової кислоти і активація гуанілатциклази. Н-холінорецептори Н-холінорецептори чутливі до алкалоїду тютюну нікотину: в малих дозах нікотин їх активує, у великих - блокує. Біохімічна ідентифікація і виділення Н - холінорецепторів стали можливі завдяки виявленню їх селективних високомолекулярних блокаторів - α-нейротоксинів. Вони містяться в отруті змій: індійської (очкової) кобри (Naja naja) і південнокитайського многополосого крайта (Bungarus multicinctus). Н-холінорецептори - пентамер, утворені гомологічними субодиницями (в скелетних м'язах - α 2 βεδ). Субодиниці мають поза- і внутрішньоклітинну частини, з'єднуються, як пелюстки квітки, і утворюють структуру, навколишнє іонні канали для Na + , K + і Ca 2+ . Ацетилхолін та інші ліганди зв'язуються з Н –холінорецепторами в місцях стиків субодиниць. Протягом мілісекунд активований Н -холінорецептор підвищує проникність каналу, і через нього лавиноподібно спрямовується потік іонів. Так, через один канал мембрани скелетного м'яза за 1 з проходить 50 000 іонів натрію.

Розрізняють н-холінорецептори нейронального і м'язового типу.

Нейрональні н-холінорецептори локалізовані:

• в корі великих півкуль, довгастому мозку, клітинах Реншо спинного мозку, нейрогіпофізі (підвищують секрецію вазопресину);

• в вегетативних гангліях (беруть участь в швидкому проведенні потенціалів дії з прегангліонарних волокон на постгангліонарних);

• в мозковому шарі надниркових залоз (підвищують секрецію адреналіну і норадреналіну);

• на закінченнях каротидної гілки язикоглоткового нерва (беруть участь в рефлекторному тонізації дихального центру). М'язові н-холінорецептори підвищують тонус і скоротливість скелетних м'язів. Пресинаптичні м-холінорецептори гальмують, а пресинаптичні нхолінорецептори стимулюють виділення ацетилхоліну з нервових закінчень. 12 *Класифікація ХОЛІНОМІМЕТИЧНИХ речовин*

- ✓ *М-холіноміметики* ─ пілокарпін, ацеклідин;
- ✓ *Н-холіноміметики* ─ нікорете, цититон, лобелін;
- ✓ *М-, Н-холіноміметики* дії:

─ *прямої* ─ карбахолін;

─ *непрямої (антихолінестеразні):*

- ♦ *оборотної*─ рослинного походжння (алкалоїди, третичні аміни) - фізостигмин (эзерин), галантамін; *синтетичний* - четвертичні: прозерин (неостигмін), пиридостигмін; третичні аміни: іпідакрин (нейромидин, амиридин), донепезил, аминотигмін;
- ♦ *необоротної*─ армін.

При тривалому застосуванні ацеклідина в очних краплях можливі роздратування кон'юнктиви, ін'єкція судин ока, біль в оці. М - , Н -холіноміметікі і М - холіноміметікі в очних краплях і плівках протипоказані при іриті і іридоциклиті.

Ацеклідин не застосовують за брадикардії, стенокардії, органічних захворюваннях серця, атеросклерозі, бронхіальній астмі, хронічної обструктивної хвороби легень, шлунковокишкових кровотечах, запальних захворюваннях черевної порожнини до оперативного втручання, механічної непрохідності кишечника, епілепсії, інших судомних захворюваннях, вагітності. М, Н-холіноміметики Ацетилхолін, синтезований в 1867 р А. Бейером, робить потужну холіноміметичну дію. Ефект ацетилхоліну короткочасний внаслідок швидкого гідролізу ферментами групи холінестераз.

Ефекти ацетилхоліну залежать від дози:

• в дозах 0,1-0,5 мкг / кг діє на м-холінорецептори і викликає ефекти активації парасимпатичної системи;

• в дозах 2-5 мкг / кг діє на м- і н-холінорецептори, при цьому нхоліноміметичну дію відповідає ефектам симпатичної системи.

Селективна активація н-холінорецепторів можлива тільки після блокади м-холінорецепторів.

Ацетилхолін при внутрішньовенному введенні має виражену дію на серцево-судинну систему: • викликає генералізоване розширення судин і артеріальна гіпотензія (стимулює виділення NO з ендотелію); • пригнічує спонтанну діастолічну деполяризацію і подовжує рефрактерний період в синусному вузлі, що су-

проводжується зменшенням частоти серцевих скорочень; • послаблює силу скорочень передсердь, вкорочує в них потенціал дії і рефрактерний період (виникає ризик тріпотіння і фібриляції передсердь); • подовжує рефрактерний період і порушує провідність в атріовентрикулярному вузлі (виникає ризик розвитку атріовентрикулярної блокади); • знижує автоматизм волокон Пуркіньє. Ацетилхолін використовують переважно в експериментальної фармакології. Іноді його вводять підшкірно при атонії кишечника і сечового міхура і паралітичної непрохідності кишечника, а також вливають внутрішньоартеріально для розширення артерій при облітеруючих захворюваннях. Внутрішньовенне введення ацетилхоліну неприпустимо через небезпеку судинного колапсу і зупинки серця.

Карбахол (карбахолін) - ефір холіну і карбамінової кислоти (Н 2 NCOOH). Не гідролізується ацетилхолінестеразою, надає слабковиражене, але тривалу дію. Цей холиноміметик застосовують місцево при глаукомі, вводять підшкірно при атонії кишечника і сечового міхура (переважно підвищує тонус гладких м'язів кишечника і сечовивідної системи).

Антихолінестеразні препарати

Інгібітори холінестерази, оборотньо або необоротньо блокуючи ацетилхолінестеразу холинергічних синапсів, викликають накопичення в синаптичної щілини ацетилхоліну, підсилюють і пролонгують його дію на мі н-холінорецептори. Інгібітори холінестерази також блокують бутирилхолінестеразу (псевдохолінестеразу) крові. Ацетилхолінестераза в мільйони разів прискорює спонтанний лужний гідроліз ацетилхоліну. Одна молекула ферменту за 1 хв гідролізує 6х10 5 молекул ацетилхоліну. Ацетилхолінестераза має 2 активних центри: аніонний (утворений карбоксильною групою залишку глутамінової кислоти) і естеразний (утворений імідазольним кільцем залишку гістидину і гідроксильною групою залишку серину). Катіонна головка ацетилхоліну встановлює з аніонним центром ацетилхолінестерази іонну зв'язок, що забезпечує розпізнавання медіатора ферментом. Для гідролізу необхідно освіту нестійкої ковалентного зв'язку карбонільного атома вуглецю ацетилхоліну з гідроксілрадікалом естеразного центру. У холінергічних синапсах знаходиться надлишок ацетилхолінестерази, тому посилення холінергічної передачі настає тільки при інгібуванні 80-90% молекули ферменту.

Перший інгібітор холінестерази - алкалоїд фізостигмін (езерін) - був виділений з калабарських бобів (Faba calabaria) в 1864 р калабарські боби - висушені стиглі плоди деревовидного чагарника фізостігми отруйною (Physostigma venenosum), що виростає на берегах річок Західної Африки (Калабар - порт в Нігерії). Місцеві жителі використовували боби для шаманського суду («судилищні боби»). В Європу калабарські боби привіз офіцер англійських колоніальних військ в Африці Едвард Даніель в 1840 р (згодом він став професором медицини в Единбурзькому університеті). У 1872 р встановлена ефективність фізостигміну як антидот при отруєнні блекотою. З 1877 р фізостигмін почали застосовувати для лікування глаукоми. У 1932-1935 рр. для лікування міастенії був запропонований неостигміну метілсульфат.

Оборотні інгібітори холіноестерази

Оборотні інгібітори холінестерази є ефірами аміно-спиртів та карбамінової кислоти (H2N-COOH). Карбамінової кислота встановлює з естеразним центром ацетилхолінестерази ковалентний зв'язок, набагато 16 більш міцну, ніж зв'язок ацетату ацетилхоліну. Період полуелімінації карбамоілірованної ацетилхолінестерази становить 15-30 хв, тривалість дії карбаматів - 3-4 ч. Оборотні інгібітори холінестерази представлені третинними і четвертинними амінами.

До третинних амінів відносяться: • фізостигмін - карбонат, алкалоїд калабарських бобів; • галантамін - алкалоїд бульб проліска Воронова (Galanthus Woronowii); • Іпідакрін - синтетичне похідне хіноліну; не тільки пригнічує ацетилхолінестеразою, але і знижує провідність калієвих каналів нейронів, що перешкоджає виходу іонів калію з нервової клітини і полегшує її деполяризацію.

Оборотні інгібітори холінестерази - третинні аміни добре всмоктуються в кров при прийомі всередину, інгаляційному та нашкірному введення, інгібують ацетилхолінестеразою в ЦНС і периферичних синапсах. Інгібітори ацетилхолінестерази - четвертинні аміни: • неостигміну метілсульфат - спрощений аналог фізостигміну, карбонат, робить сильний, швидко наступає і нетривала дія; • піридостигміна бромід - похідне неостигміну з більш тривалим ефектом; • амбенонія хлорид - симетричне бісаммонійное з'єднання, за активністю перевершує неостигміну метілсульфат.

Четвертинні аміни відрізняються рядом особливостей: • погано проникають через мембрани; • не надходять у головний мозок через гематоенцефалічний бар'єр; • слабо впливають на функції холінергічних синапсів внутрішніх органів і вегетативних гангліїв; • значно покращують нервово-м'язову передачу.

Необоротні інгібітори холіноестерази

Необоротні інгібітори холінестерази мають хімічну будову фосфорорганічних речовин (ФОР). У цю фармакологічну групу входять інсектициди і акарициди (карбофос, хлорофос, дихлофос, паратіон, малатіон), бойові отруйні речовини (зарін, зоман, табун) і засіб для лікування важкої глаукоми армин. Перше ФОР синтезовано в 1854 р - на 10 років раніше, ніж було виділено фізостигмін. Атом фосфору в складі ФОР встановлює з естеразним центром ацетилхолінестерази дуже міцний ковалентний зв'язок, стійкий до гідролізу. Активність ферменту відновлюється через кілька тижнів шляхом синтезу нових молекул.

Інгібітори холінестерази не тільки блокують ацетилхолінестеразу, але і прямо активують або сенсибілізують холінорецептори, полегшують виділення ацетилхоліну з холінергічних закінчень. М-холіноміметичні 17 властивості характерні для фізостигміну і арміна, н-холіноміметичну дію мають галантамін, неостигміну метілсульфат, піридостигмину бромід, амбенонія хлорид. Селективна активація холінорецепторів проявляється після денервації органів і переродження холінергічних закінчень. Деполяризація пресинаптичної мембрани під впливом надлишку ацетилхоліну створює антідромний потенціал до мотонейронів спинного мозку, що супроводжується фасцикуляціями (від лат. Fasciculus - «пучок м'язових волокон») - скороченнями окремих моторних одиниць скелетних м'язів.

Місцева дія інгібіторів холіноестерази

Інгібітори холінестерази застосовують місцево у формі очних крапель. При такому способі застосування їх ефекти аналогічні дії м-холіноміметиків (міоз, поліпшення відтоку внутрішньоочної рідини через кут передньої камери, зниження внутрішньоочного тиску, спазм акомодації), але дія інгібіторів холінестерази сильніша й триваліша. При застосуванні інгібіторів холінестерази можливі біль в очах, гіперемія склери і кон'юнктиви, при тривалому лікуванні розвиваються стійкий міоз і катаракта. Фізостигмін і неостигміну метілсульфат використовують у формі очних крапель для лікування важких форм глаукоми. При їх неефективності допустимо застосування арміна. Галантамін в офтальмології не застосовують за його дію та небезпеки набряку кон'юнктиви.

Резорбтивна дія інгібіторів холінестерази

Резорбтивна дія інгібіторів холінестерази проявляється алгебраїчною сумою ефектів активації м- і н-холінорецепторів в ЦНС і периферичних холінергічних синапсах. • Центральні ефекти: поліпшення пам'яті і здатності до навчання, активація моторики (полегшується холінергічна передача в ЦНС). • мускаріноподобні ефекти: пригнічення серцевої діяльності, артеріальна гіпотензія, скорочення гладких м'язів, підвищення секреторної функції залоз. • нікотиноподібні ефекти: активація ацетилхоліном парасимпатичних і симпатичних гангліїв, каротидної гілки язикоглоткового нерва (рефлекторна задишка), мозкового шару надниркових залоз (викид адреналіну і норадреналіну), збільшення тонусу і скоротливої активності скелетних м'язів. Вплив інгібіторів холінестерази на серцево-судинну систему залежить від індивідуальних особливостей організму. Найчастіше вони зменшують ЧСС і знижують артеріальний тиск, порушують атріовентрикулярну провідність. Ці ефекти обумовлені дією ацетилхоліну на м 2 -холінорецептори серця і н-холінорецептори парасимпатичних гангліїв. Іноді інгібітори холінестерази викликають тахікардію і підвищують артеріальний тиск внаслідок активації ацетилхоліном н-холінорецепторів симпатичних гангліїв і мозкового шару надниркових залоз. Третинні аміни також активують судиноруховий центр і центр блукаючого нерва в довгастому мозку.

Застосування резорбтивного ефекту оборотних інгібіторів холіноестерази

Інгібітори холінестерази застосовують для лікування захворювань центральної нервової системи запального і дегенеративного характеру: паралічів і парезів при поліомієліті, енцефаліт, менінгіт, дитячому церебральному паралічі, після інсульту і травм мозку. Застосовують центральні холиноміметичні засоби - третинні аміни (фізостигмін, галантамін, іпідакрін). Після ліквідації гострих явищ при цих захворюваннях вони усувають гальмування в постраждалих функціональних центрах і прискорюють включення компенсаторних механізмів мозку. Всі інгібітори холінестерази полегшують холінергічну передачу в нервово-м'язових синапсах.

Галантамін застосовують при деменції легкого або середнього ступеня. Міастенія - підвищена стомлюваність і слабкість скелетних м'язів в результаті порушення нервово-м'язової передачі. Відомі аутоімунні і спадкові варіанти міастенії. У нервово-м'язових синапсах хворих на міастенію підвищується активність ацетилхолінестерази, зменшується на 70-90% кількість нхолінорецепторів. Ацетил-

холін втрачає здатність викликати достатню для скорочення м'язи деполяризацію сарколеми. У 85-90% хворих аутоімунної міастенією в крові присутні антитіла до н-холінорецепторів скелетних м'язів, хоча їх титр не корелює з тяжкістю міастенії. Антитіла, активуючи каскад реакцій системи комплементу, стимулюють виділення протеолітичних ферментів з наступним сегментарним некрозом м'язових волокон. На спадкові форми міастенії припадають 10% випадків. Спадкова міастенія обумовлена мутаціями генів н-холінорецепторів або ацетилхолінестерази. При міастеничному кризі виникають гострі розлади дихання і ковтання, іноді цей стан веде до летального результату. Провокуючими факторами можуть бути інфекційні захворювання, психоемоційний стрес, вагітність, пологи. При міастеничному кризі проводять ШВЛ. Діагноз аутоімунної міастенії підтверджують за допомогою неостігміновой проби: у хворих через 15-30 хв після внутрішньом'язового введення 1-2 мл 0,05% розчину неостигміну метилсульфат відновлюються м'язові функції.

Для патогенетичного лікування аутоімунної міастенії застосовують інгібітори холінестерази з прямим н-холіноміметичним ефектом (неостигміну метілсульфат, пірідостигміна бромід, амбенонія хлорид). Ці лікарські засоби при міастенії збільшують обсяг рухів, м'язову силу, рухову активність, життєву ємність легенів. Небажані мускаріноподібні ефекти усувають підшкірним введенням атропіну або метоцінія йодиду. До мускаріноподібної дії розвивається звикання, тому необхідність в мхоліноблокатори через якийсь час відпадає. Передозування інгібіторів холінестерази у хворих на міастенію супроводжується розвитком холінергічного кризу. Він проявляється сплутаністю свідомості, атаксією, слабкістю скелетних м'язів, мускаріноподібних симптомами. Необхідна екстрена диференціальна діагностика міастеничного і холінергічного кризу. При спадкової міастенії інгібітори холінестерази неефективні.

Атонія гладких м'язів

Інгібітори холінестерази підсилюють моторику нижньої третини стравоходу, шлунка, кишечника (найбільшою мірою - ободової кишки), викликають скорочення сечового міхура і матки в результаті дії ацетилхоліну на м 3 - холінорецептори гладких м'язів і н-холінорецептори парасимпатичних гангліїв в міжм'язових сплетеннях. Їх застосовують при атонії стравоходу, кишечника, сечового міхура і паралітичної непрохідності кишечника.

Декурарізація

Для усунення міопаралітічної дії антидеполяризуючих міорелаксантів вводять внутрішньовенно галантамін, неостигміну метілсульфат на тлі захисту м-холінорецепторів атропіном. Інгібітори холінестерази протипоказані при ірите, іридоцикліті, брадикардії, стенокардії, недавно перенесений інфаркт міокарда, органічних захворюваннях серця, вираженої гіпотензії, тиреотоксикозі, бронхіальній астмі, хронічної обструктивної хвороби легень, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, спастичних станах і обструкції кишечника, жовчовивідних і сечовивідних шляхів, перитоніті, підозрі на некроз ділянки кишечника, тетанії, епілепсії, хвороби Паркінсона, післяопераційному і гемодинамічному шоці.

ГОСТРЕ ОТРУЄННЯ фосфорорганічними речовинами

Невідкладна допомога при інтоксикації фосфорорганічними речовинами

• Виконання заходів і призначення лікарських засобів для ліквідації станів, що представляють безпосередню загрозу життю потерпілого: інтубація трахеї, аспірація вмісту дихальних шляхів, ШВЛ, кисень, введення атропіну і реактіваторів холінестерази, купірування судом, судинного колапсу і аритмії. • Видалення, зв'язування і інактивація не аобсорбованої отрути: промивання шлунка, введення ентеросорбентів, проносних засобів, сифонна клізма, обробка шкіри розчином натрію гідрокарбонату. 20 • Інфузійна терапія: вливання кровозамінних розчинів, еритроцитарної маси, корекція кислотно-лужної рівноваги. • Прискорення елімінації отрути: форсований діурез, гемосорбція, гемодіаліз, перитонеальний діаліз. • Зменшення тяжкості отруєння і профілактика ускладнень: введення блокаторів кальцієвих каналів, антигіпоксантів, антиоксидантів, вітамінів, гепатопротекторів, антибіотиків, імуностимуляторів.

Найбільше значення має терапія за допомогою специфічних антидотів - захист перезбуджених м-холінорецепторів атропіном (фізіологічний прямий неконкурентний антагонізм) і реактивація ацетилхолінестерази засобами, що мають оксимну групу. До таких хімічних антагоністів ФОР відносяться трімедоксіма бромід, аллоксим, діетіксим і ізонітрозину. Оксимна група (-CH = N-O-) несе більш виражений негативний заряд, ніж естеразний центр блокованої ацетилхолінестерази, тому встановлює зв'язок з атомом фосфору ФОР з утворенням неактивних фосфорілоксимів. Каталітична функція ацетилхолінестерази відновлюється. Реактиватори холінестерази ефективні на початковій стадії отруєння, так як у міру «старіння» фосфорілірованний ацетилхолінестеразою стає резистентної до їх дії. Максимальну чутливість до реактивації проявляє ацетилхолінестеразою нервово-м'язових синапсів. Трімедоксіма бромід - сильний реактиватор ацетилхолінестерази, як четвертинний амін діє тільки в периферичних синапсах. Ізонітрозину містить третинний атом азоту, менш ефективний, але добре проникає в ЦНС. У великих дозах реактиватори підсилюють нервово-м'язовий блок. При перших ознаках інтоксикації (порушення, міозит, пітливості, слинотеча) вводять підшкірно 2-3 мл 0,1% розчину атропіну і 1 мл 15% розчину трімедоксіма броміду. Якщо симптоми отруєння не зникають, препарати вводять повторно в тих же дозах. При більш тяжких формах захворювань (сопорозном або коматозному стані, судомах, бронхоспазмі і бронхореі) вводять внутрішньовенно 3 мл 0,1% розчину атропіну і внутрішньовенно або внутрішньом'язово 1 мл 15% розчину трімедоксіма броміду. Потім ін'єкції атропіну повторюють по 1-3 мл кожні 5-10 хв до повного зникнення бронхореі і розширення зіниць. Трімедоксіма бромід вводять внутрішньом'язово з інтервалом 1-2 ч. За добу середня доза атропіну становить 50 мг (в звичайних умовах вища разова доза становить 1 мг, вища добова доза - 3 мг).

Середня доза трімедоксіма броміду - 450-600 мг. Ізонітрозину вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 3 мл 40% розчину кожні 30-40 хв, добова доза - 3-4 г. У наступні 2-3 дні проводять підтримуючу атропінизації (іноді вона необхідна протягом тижнів). При значних порушеннях бронхіальної прохідності

додатково необхідна інгаляція м-холіноблокаторів - іпратропію броміду або тіотропію. Для купірування психотичних реакцій і судом застосовують седативний анксіолітик діазепам (також зменшує виділення ацетилхоліну) і магнію сульфат. Блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, ніфедипін, дилтіазем) гальмують залежне від іонів кальцію виділення ацетилхоліну, мають антиоксидантну, нейро- і кардиопротективну дію, покращують мікроциркуляцію.

При тривалому контакті з ФОР можливо хронічне отруєння. Воно проявляється поліневритом, млявим паралічем кінцівок, змінюваним спастичним паралічем. Причиною неврологічних розладів є набухання, розпад і вторинна деміелінізація нервових стовбурів, дегенерація провідних шляхів спинного мозку. Особливо небезпечні тріарілфосфати і фторвмісні алкилфосфатів. У роки «сухого закону» тисячі американців загинули від паралічу дихальних м'язів, ставши жертвами підпільних алкогольних напоїв на основі малайського імбиру, забрудненого тріфторкрезілфосфатом.

Н-холіноміметики (гангліостімулятори)

Н-холіноміметики активують нейрональні н-холінорецептори ЦНС, каротидної гілки язикоглоткового нерва, симпатичних і парасимпатичних гангліїв, мозкового шару надниркових залоз. Лікарські засоби цієї групи не впливають на н-холінорецептори скелетних м'язів. Терапевтичне значення має активація н-холінорецепторів каротидної гілки язикоглоткового нерва, що йде від каротидних клубочків до дихального центру. Клітини каротидних клубочків багаті мітохондріями і синаптичними бульбашками, що містять ацетилхолін. Вони контактують з закінченнями каротидної гілки язикоглоткового нерва. Тканина каротидних клубочків відрізняється багатим кровопостачанням і значним споживанням кисню. Тим часом каротидні клубочки не виробляють механічної скорочувальної роботи і не несуть енергетичних витрат на хімічний синтез. Велика кількість енергії витрачається на функціонування Na +, К + залежної АТФази, так як трансмембранний струм натрію в клітинах каротидних клубочків відбувається навіть при потенціалі спокою. Припинення функціонування Na + , К + -АТФази при гіпоксії супроводжується деполяризацією і виділенням ацетилхоліну. Ацетилхолін, активуючи н-холінорецептори закінчень каротидного нерва, викликає аферентних імпульс, тонізуючий дихальний центр. Н-холіноміметики, рефлекторно тонізуючі дихальний центр, мають рослинне походження.

Цитизин - алкалоїд рокитника (рід Cytisus) і термопсису ланцетоподібного (Thermopsis lanceolata), похідне піримідину, сильний нхолиноміметик (випускається у вигляді 0,15% розчину під назвою «цититон»). Лобелін - алкалоїд лобелії (рід Lobelia), що виростає в тропічних країнах, похідне піперидину. Обидва засоби діють короткочасно - протягом 2-5 хв. Їх вводять внутрішньовенно при пригніченні дихального центру у хворих із збереженою рефлекторної збудливістю, наприклад при отруєнні опіоїдними анальгетиками, чадним газом.

Лобелін, активуючи центр блукаючого нерва в довгастому мозку, викликає брадикардію і артеріальну гіпотензію. У другій фазі дії лобеліна АТ підвищується внаслідок стимуляції симпатичних гангліїв і мозкового шару надниркових залоз. Цитізин володіє тільки прессорним впливом. При введенні н-

холіноміметиків внутрішньом'язово або підшкірно потрібні в 10-20 разів вищі дози, ніж при внутрішньовенному вливанні. При цьому цитізин і лобелін як третинні аміни проникають в ЦНС і, активуючи нхолінорецептори головного мозку, викликають блювоту, тоніко-клонічні судоми, брадикардія і зупинку серця. Слід зазначити, що при порушеннях дихання ШВЛ завжди надійніше і ефективніше будь-яких дихальних аналептиків. До останніх вдаються лише тоді, коли немає можливості провести ШВЛ.

Н-холіноміметики протипоказані при артеріальній гіпертензії, атеросклерозі, кровотечі з великих судин, набряку легенів. Цитізин, лобелін і близький до них за дією алкалоїд ежовника безлистного (Anabasis aphylla) анабазин знайшли застосування в якості засобів, що полегшують відмову від куріння. Для цієї мети їх випускають в таблетках (табекс з цитізином, лобесіл з Лобеліну), в плівках для наклеювання на ясна (цитізін і анабазин), у вигляді жувальної гумки (гамібазін з анабазіна). Ці засоби зменшують потяг до нікотину і полегшують обтяжливі відчуття, пов'язані з припиненням куріння. Механізм дії обумовлений активацією центральних н-холінорецепторів. Таким чином, сильний наркотик замінюється більш слабким. Прийом цитізину, лобеліну і анабазіну допомагає припинити куріння тільки при твердому рішенні курця людини відмовитися від цієї шкідливої звички. Застосування таблеток з Лобеліну, цитізином і анабазіна протипоказано при виразковій хворобі шлунку і дванадцятипалої кишки, органічної патології серцево-судинної системи. При передозуванні розвиваються слабкість, дратівливість, запаморочення, тахікардія, артеріальна гіпертензія, нудота, блювота, розширюються зіниці.

Холіноблокуючі засоби

1. Класифікація ХОЛІНОБЛОКУЮЧИХ речовин:

1) *М-холіноблокатори* ─ атропін, препарати беладони, скополамін, гоматропин, платифілін, метацин, іпратропіум, гастроцепін та ін .;
2) *Н-холіноблокатори:*
   - гангліоблокатори ─ гігроній, пентамін, бензогексоній, пахікарпін, пірілен;
   - міорелаксанти ─ тубокурарин, диплацин, піпекуроній, векуроній, атракурій, дитилін;
3) *М-, Н-холіноблокатори* (центральні) ─ циклодол, апрофен, амізил, тропацин.

2. М-ХОЛІНОБЛОКАТОРИ(атропіноподібні). Історія створення. Загальна характеристика. Класифікація:

а) *рослинного походження* (алкалоїди, третинні аміни) - атропін і препарати беладони, скополамін, платифілін;
б) *синтетичні - четвертинні* (метацин, іпратропіум, тіотропію бромід і ін.), третинні аміни (пірензепін).

М-холіноблокатори є конкурентними антагоністами медіатора ацетилхоліну і лікарських засобів групи холіноміметіков щодо мхолінорецепторів. Антагонізм більш виражений по відношенню до дії агоністів м-холінорецепторів, ніж до ефектів парасимпатичних нервів. Конкурентний антагонізм з м-

холіноміметиками носить односторонній характер, так як аффінітет холіноблокаторів до рецепторів в сотні і тисячі разів вище, ніж аффінітет холіноміметиків. Ефекти холіноміметиків легко усуваються холіноблокаторами, але після застосування холіноблокаторів холиноміметики не викликають фармакологічної дії. Найбільш активні засоби блокують 50% м-холінорецепторів в концентрації 1 нг / мл.

М-холіноблокатори, порушуючи функції холінергічних синапсів, викликають дисбаланс медіаторних систем, блокують парасимпатичну нервову систему, що супроводжується переважанням симпатичних ефектів. М-холіноблокатори рослинного походження

Атропін - алкалоїд, рацемічна суміш фармакологічно активного Lгіосциамина і інертного D-гіосциамина (в процесі виділення обидва енантіомера змішуються з утворенням оптично неактивного атропіну). Гіосциамін утворюється в рослинах сімейства пасльонових: ягодах і коренях беладони (Atropa belladonna), насінні дурману (Datura stramonium), листках і коренях блекоти (рід Hyoscyamus). Беладоні латинську назву дав Карл Лінней (1707-1778). Слово «Atropa» відповідає імені давньогрецької богині долі - Мойри Атропо (невідворотності), яка перерізала нитки життя. Італійське слово belladonna перекладається як «красива жінка» і відображає звичай італійок епохи Відродження закопувати в очі сік беладони, так як широкі, блискучі зіниці вважалися ознакою краси (в даний час атропін з аналогічною метою використовують фотомоделі). Атропін є ефір аміноспирту тропіну і тропової кислоти. Тропін проявляє властивості слабкого м-холіноміметика, а приєднання ліпофільного фрагмента тропової кислоти перетворює його в сильний м-холіноблокатор.

Атропін зворотньо, але довготривало блокує аніонний центр мхолінорецепторів, а також зв'язується з іншими ділянками цих рецепторів. Скополамін - алкалоїд блекоти, дурману індіанського (Datura in-oxia) і мандрагори (рід Mandragora). Являє собою L-гіосцін - ефір аміноспирту Скопіна (Тропін з кисневим містком між атомами вуглецю) і тропової кислоти. Платифіллін - алкалоїд крестовника плосколістного (Senecio platyphylloides), похідне геліотрідана. Всі м-холіноблокатори рослинного походження є третинними амінами і проникають в ЦНС.

М-холіноблокатори застосовують місцево у формі очних крапель, а також використовують їх резорбтивну дію. Дія на м-холінорецептори в очах Атропін при місцевому застосуванні блокує м 3 -холінорецептори очі і розслабляє круговий м'яз райдужки і циліарного (акомодації) м'язу. При застосуванні атропіну в формі очних крапель виникають такі ефекти: • мідріаз - параліч кругового м'яза і переважання тонусу її антагоніста - радіального м'яза, що супроводжується розширенням зіниць; • світлобоязнь (фотофобія); • підвищення внутрішньоочного тиску - через розширення зіниць райдужка стає товстою і закриває кут передньої камери ока, в результаті чого утруднюється відтік внутрішньоочної рідини; • параліч акомодації (штучна далекозорість, або циклоплегія) - розслаблений циліарний м'яз натягує циннову зв'язку і капсулу кришталика, кришталик стає плоским,

його заломлююча сила зменшується, чітке зображення на сітківці виходить тільки при розгляданні далеко розташованих об'єктів.

Атропін розширює зіниці протягом 7-10 днів, параліч акомодації триває 8-12 днів. Дія скополаміна на око більш виражене, але менш тривалий (3-5 днів). Платифіллін викликає помірний мідріаз протягом 5-6 ч без супутнього паралічу акомодації. При системному застосуванні атропін підвищує внутрішньоочний тиск тільки у хворих глаукому і людей з дрібної передньою камерою, скополамін ж значно порушує функції ока. В офтальмології м-холіноблокатори застосовують для лікування іриту (запалення райдужної оболонки) і іридоцикліту (поєднане запалення райдужної оболонки і циліарного тіла), підбору окулярів, огляду очного дна. При іриті атропін і скополамін викликають: • хімічну іммобілізацію райдужки внаслідок розширення зіниць і ослаблення їх реакції на світло; • місцеву анестезію за типом дії кокаїну (Тропін і Скопін близькі за хімічною структурою до екгоніну); • сплощення кришталика і збільшення відстані між ним і запаленої радужкою, що попереджає виникнення синехій. При підборі очок атропін використовують для виключення акомодаційної функції кришталика і визначення істинної рефракції ока. Для огляду очного дна застосовують м-холіноблокатори, що викликають нетривалий мідріаз (гоматропіна метилбромід, Тропікамід, а також адреноміметики (фенілефрин, ефедрин). У людей, які страждають на хворобу Альцгеймера, Тропікамід розширює зіниці сильніше, ніж у здорових осіб. Це обумовлено гіперчутливістю м-холінорецепторів і використовується для діагностики хвороби Альцгеймера.

Резорбтивна дія

Дія на центральні м-холінорецептори Атропін в терапевтичних дозах мало впливає на центральну нервову систему. Він активує дихальний центр і центр блукаючого нерва. У токсичних дозах атропін викликає занепокоєння, дратівливість, дезорієнтацію, яскраві, страхітливі зорові галюцинації, марення, клонікотонічні судоми. Скополамін, краще за атропін здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр, викликає ейфорію, сонливість (у структурі сну редукована швидка фаза) і амнезію, зменшує рухові порушення при хворобі Паркінсона і лікарському паркінсонізмі, має противосудомну і противоблювотну дію, заспокоює вестибулярний апарат (блокує мхолінорецептори мозочка, триггерної зони блювотного центру і ядра солітарного тракту).

Центральні ефекти платифілліну обмежуються помірним пригніченням судинного центру. Дія на периферичні м-холінорецептори Ефекти атропіну розвиваються в певній послідовності. В першу чергу порушуються функції, в найбільшою мірою залежні від парасимпатичної регуляції. Атропін пригнічує секреторну функцію потових, слізних, слинних, бронхіальних залоз, викликає мідріаз, параліч акомодації (блокує м 3 - холінорецептори) і тахікардію (блокує м 2 - холінорецептори). Потім розслабляє гладкі м'язи бронхів, кишечника, сечового міхура (блокує м 3 - холінорецептори) і зменшує секрецію муцину, пепсину і соляної кислоти в шлунку (також блокує м 3 -холінорецептори).

Атропін збільшує ЧСС та потребу міокарда в кисні, покращує атріовентрикулярну провідність. Тахікардія найбільш виражена при початково високому то-

нусі блукаючого нерву у дорослих людей (приріст на 35-40 скорочень на хвилину). При низькому парасимпатичному тонусі з початково частим пульсом у дітей і людей похилого віку атропін може не викликати його подальшого почастішання. Збудливу дію скополаміну на серце виражено сильніше, ніж у атропіну, але має меншу тривалість (протягом 30 хв). Обидва м-холіноблокатори незначно підвищують систолічний і мало впливають на діастолічний АТ. Атропін та скополамін послаблюють судинорозширювальний ефект ацетилхоліну, блокуючи позасинаптічні м 3 -холінорецептори ендотелію.

Платифіллін в меншій мірі, ніж атропін і скополамін, впливає на функції серця і екзокринних залоз, але набагато сильніше розслабляє гладкі м'язи, так як крім м-холіноблокуючих володіє міотропною спазмолітичною властивістю.

Синтетичні М-холіноблокатори

Синтетичні м-холіноблокатори мають хімічну будову четвертинних (метоцінія йодид, іпратропія і тіотропію броміди, тровентол) і третинних (оксибутинин, пірензепін) амінів. Четвертинні аміни погано проникають через гематоенцефалічний бар'єр і гематоофтальмічний бар'єр. Метоцінія йодид (метацин) - діметіламіноетіловий ефір бензилової кислоти, надає більш виражене, ніж атропін, дія на секреторну функцію залоз і тонус гладких м'язів, але в меншій мірі здатний викликати мідріаз, параліч акомодації і тахікардію.

Іпратропію бромід - четвертинний похідний тропіну, при вдиханні в формі аерозолю майже не всмоктується в кров зі слизової оболонки бронхів 26 (90% дози хворі ковтають). Викликає селективний бронхолітичний ефект, на відміну від атропіну чи не порушує мукоциліарного кліренсу. Тіотропія бромід - четвертинний похідний Скопіну, аналогічно іпратропію броміду не всмоктується в кров зі слизової оболонки бронхів. Застосовують у формі капсул з порошком для інгаляцій. Блокує переважно м 1 -холінорецептори інтрамуральних парасимпатичних гангліїв в бронхах і м 3 -холінорецептори бронхіальних гладких м'язів і залоз, перешкоджає проліферації гладких м'язів і ремоделюванню бронхів, не викликає тахікардії. Тровентол - вітчизняний аналог іпратропію броміду, робить сильну бронхолітичну дію. Оксибутинін знижує тиск в сечовому міхурі, підвищує його еластичність, зменшує частоту скорочень детрузора, стримує позиви на сечовипускання. Застосовується при гіперактивному типі нейрогенної дисфункції сечового міхура, в тому числі при нетриманні сечі у дітей старше 5 років. Для зменшення антихолінергічних побічних ефектів оксибутинін вводять в сечовий міхур, застосовують ректальні супозиторії або ТТС.

Пірензепін - трициклічне з'єднання бензодіазепіну (за структурою близький до антидепресантів іміпраміну), не проникає в ЦНС. Селективно блокує м 1 -холінорецептори, в результаті порушує проведення потенціалів дії в інтрамуральних парасимпатичних гангліях і виділення гістаміну ентерохромаффіноподібних клітинами слизової оболонки шлунку. Зменшує секрецію соляної кислоти, не пригнічує продукцію нейтрального слизу; надає гастропротективну дію, так як гальмує протеолітичні процеси в епітелії, покращує кровопостачання і регенерацію слизової оболонки шлунка. Пірензепін приймають всередину при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, ерозивно-виразкових ураженнях шлу-

нка, хронічному гіперацидному рефлюкс-езофагіті. При шлунковому кровотечі пірензепін вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

Застосування м-холіноблокаторів

Потенціювання наркозу При наркозі м-холіноблокатори надають противоблювотну дію, перешкоджають зупинці серця, пригнічують секрецію слини, бронхіального і ларингеального слизу, зменшують ризик розвитку бронхоспазму і рефлекторного ларингоспазму. Атропін, крім того, тонізує дихальний центр. Атропін, скополамін і метоцінія йодид вводять внутрішньовенно в складі літичних сумішей для потенцювання наркозу. У хворих з сильною передопераційної болем скополамін може викликати занепокоєння, галюцинації і делірій. Застосування метоцінія йодиду не перешкоджає оцінці анестезіологом глибини наркозу за величиною зіниць, так як цей м-холіноблокатор погано проникає в середовища ока.

Вестибулярні розлади

Для профілактики нудоти і блювоти при морській та повітряній хворобі застосовують скополамін в складі таблеток «Аерон» (камфорнокислої солі скополаміна і гіосциаміна). Камфора і гиосциамін, тонізуючи дихальний центр, усувають пригнічуючий вплив скополаміну на дихання. Противоблювотний ефект скополаміна зберігається 4-6 ч.

Аритмії

Атропін застосовують при синусової брадикардії і атріовентрикулярній блокаді. При призначенні атропіну хворим на інфаркт міокарда потрібна особлива обережність через небезпеку виникнення тахікардії та підвищення кисневого запиту міокарда. Хронічна обструктивна хвороба легень Відомо, що при загостренні хронічної обструктивної хвороби легень підвищується тонус блукаючого нерву, тому м-холіноблокатори більш ефективні при цьому захворюванні, ніж при бронхіальній астмі. Для лікування хронічної обструктивної хвороби легень застосовують інгаляційний тровентол, іпратропія і тіотропію броміди.

Бронхолітичний ефект іпратропія броміду і Тровентолу розвивається через 30 хв після інгаляції і триває 6 год, тіотропію бромід розширює бронхи повільніше (максимальний ефект настає через 1,5-2 години після інгаляції), але діє більш тривалий час (протягом 24 год). Слід враховувати, що м-холіноблокатори не впливають на алергічний компонент бронхіальної астми і не пригнічують її пізньої запальної фази.

Спазм гладкої мускулатури

М-холіноблокатори розслаблюють гладкі м'язи при нирковій коліці, пілороспазмі і спастичної непрохідності кишечника, але мало впливають на тонус жовчовивідних шляхів при печінковій коліці. При спастичних станах призначають платифіллін, метоцінія йодид або атропін з одночасним введенням опіоїдних анальгетиків. Екстракт беладони входить до складу таблеток «Бесалол», застосовуваних при кишкових розладах. М-холіноблокатори протипоказані при глаукомі, тахіаритмії, запорі, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, що супроводжується порушенням сечовипускання.

ГОСТРЕ отруєнні атропіном

Летальна доза атропіну для дорослих становить 100 мг, для дітей - 10 мг (2-3 ягоди беладони). Інтоксикація виникає при випадковому вживанні рослин сімейства пасльонових, передозуванні атропіну, в тому числі при місцевому застосуванні в очних краплях. У клінічній картині отруєння розрізняють стадії збудження і пригноблення.

Стадія порушення. У цій стадії виникають: • збудження ЦНС - дезорієнтація, галюцинації, марення («блекоти об'ївся»), клоніко-тонічні судоми, задишка; • припинення секреторною діяльності залоз - сухість шкіри, сухість у роті, глотці і гортані, утруднення жування і ковтання, афонія (беззвучний голос з-за висихання голосових зв'язок), запалення порожнини рота, спрага; • розслаблення гладких м'язів - максимальне розширення зіниць, параліч акомодації, диплопія, затримка сечовипускання і дефекації.

Температура тіла у постраждалих підвищена (у дітей до 42 ° С) через порушення потовиділення і зменшення тепловіддачі шляхом випаровування. Компенсаторно посилюється мікроциркуляція в шкірі, що збільшує радіацію тепла. Шкіра обличчя, шиї, грудей гіперемована, покрита висипом. ЧСС досягає 160-190 в хвилину («скаче пульс»), виникають шлуночкові екстрасистоли, ішемія міокарда, помірна артеріальна гіпертензія.

Стадія гноблення. У цій стадії виникають амнезія, кома, параліч дихального центру, судинний колапс, пригнічуються рефлекси на тлі симптомів блокади периферичних м-холінорецепторів. У дітей отруєння починається відразу зі стадії гноблення.

При отруєнні атропіном необхідно проводити диференційну діагностику з рядом захворювань. • екзантематозними лихоманками: кір, скарлатину. Загальні ознаки - гіпертермія, запалення порожнини рота, висипання на шкірі. • На сказ. Виникають порушення, водобоязнь. • Гострим психозом, алкогольним делірієм. При отруєнні атропіном реєструється максимальне розширення зіниць, багато симптомів інтоксикації стають менш вираженими після внутрішньом'язової ін'єкції інгібітору холінестерази галантаміну. Ускладнення інтоксикації - ателектаз, пневмонія, токсичний поліневрит, енцефаліт, глибокі розлади інтелекту і пам'яті.

Принципи лікування отруєння атропіном

• Стабілізація стану хворого - інтубація трахеї, ШВЛ, купірування психотичних симптомів і судом за допомогою седативних анксіолітиків або натрію оксибутірату, вологі обгортання. • Повторне повільне внутрішньовенне введення оборотних інгібіторів холінестерази - фізостигміну або галантаміну (фізіологічний прямий неконкурентний антагонізм). • Видалення всмоктався отрути - промивання шлунка з активованим вугіллям. • Симптоматична терапія.

Гангліоблокатори

Гангліоблокатори перешкоджають дії ацетилхоліну на нейрональні нхолінорецептори вегетативних гангліїв (симпатичних і парасимпатичних), мозкового шару надниркових залоз і аферентних нервів синокаротидної зони, але не впливають на еволюційно давніші н-холінорецептори скелетних м'язів. Найбільш активні гангліоблокатори - четвертинні симетричні бісаммонійні з'єднання з відстанню між катіонними головками 0,6-0,7 нм, або 5-6 атомів вуглецю (гексамето-

ній бензосульфонат, азаметонія бромід). Вони блокують аніонні центри двох сусідніх н-холінорецепторів або два аніонних центру одного холінорецептора (один з цих центрів не взаємодіє з ацетилхоліном). Гангліоблокатори викликають фармакологічну денервацію внутрішніх органів, так як одночасно блокують симпатичний і парасимпатичний відділи вегетативної нервової системи.

Ефекти залежать від переважаючого вегетативного впливу на функції відповідного органу. Механізм гіпотензивної дії гангліоблокаторів обумовлений блокадою н-холінорецепторів симпатичних гангліїв і мозкового шару надниркових залоз. Гангліоблокатори розширюють артерії і вени і викликають виражену ортостатичну гіпотензію, розслаблюють прекапілярні сфінктери з поліпшенням кровообігу і мікроциркуляції в органах. Знижують преднавантаження (розширюють вени) і постнавантаження (розширюють артерії) на серце. Після ін'єкції гангліоблокаторів хворі повинні 2-2,5 ч лежати щоб уникнути ортостатичного колапсу.

Гангліоблокатори викликають помірну тахікардію в результаті блокади парасимпатичних сплетінь в серце. Тахікардія є також рефлекторної реакцією на артеріальну гіпотензію і зниження венозного повернення крові, компенсує гіпотензивний ефект. Блокада парасимпатичних гангліїв під впливом гангліоблокаторів супроводжується розслабленням гладких м'язів бронхів, кишечника, жовчо і сечовивідних шляхів, пригніченням секреторної функції потових, слізних, слинних, бронхіальних залоз, зменшенням секреції шлункового соку і соку підшлункової залози. Крім того, гангліоблокатори стимулюють регенерацію слизової оболонки шлунка.

Гангліоблокатори розширюють зіниці і послаблюють акомодацію. Гангліоблокатори рідко застосовують у клінічній практиці через недостатньо селективності дії. При артеріальній гіпертензії і гіпертонічному кризі вводять антигіпертензивні засоби з селективним впливом на регуляцію АТ. Гексаметоній бензосульфонат і азаметонія бромід вливають у вену для керованої гіпотензії при операціях на судинах і органах з багатим кровопостачанням. Після введення гангліоблокаторів частину, яка оперується, підіймають. Кров внаслідок ортостатичних явищ накопичується в нижчих областях, а її надходження в операційне поле зменшується. В результаті стає менше крововтрата. Обидва гангліоблокатори можна вливати внутрішньовенно під контролем АТ при набряку легенів і головного мозку, вводити внутрішньом'язово при облітеруючих захворюваннях периферичних артерій.

Міорелаксанти

Міорелаксанти селективно блокують н-холінорецептори в нервовом'язових синапсах і викликають оборотний параліч скелетної мускулатури. Їх 30 застосовують в анестезіології, хірургії, травматології, неврології. Введення міорелаксантів дозволяє виконати хірургічну операцію без глибокої анестезії, яка може призводити до порушень діяльності дихальної та серцево-судинної систем.

Антидеполяризуючі міорелаксанти мають історичну назву - «курареподібні засоби». Міорелаксанти мають будову четвертинних симетричних бісаммонійних з'єднань. За механізмом дії міорелаксанти поділяють на дві групи: антидеполяризуючі і деполярізуючі. Антидеполяризуючі міорелаксанти Антидеполяризу-

ючі міорелаксанти мають жорсткі молекули з відстанню між четвертинними атомами азоту 1,0 ± 0,1 нм. До складу молекул входять гідрофобні ароматичні та гетероциклічні радикали (міорелаксанти є похідними бензілиіохіноліна або амонієвими стероїдами). Механізм дії антидеполяризуючих міорелаксантів - конкурентний антагонізм з ацетилхоліном щодо н-холінорецепторів скелетної мускулатури. Міорелаксанти блокують аніонний центр рецепторів, а також утворюють вандерваальсови зв'язки з ділянками рецептора, оточуючими аніонний центр. При блокаді н-холінорецепторів знижується частота відкриття каналів для Na +, K +, Ca 2 +, але не змінюються провідність одиночного каналу і тривалість його відкриття. Міорелаксанти стабілізують потенціал спокою в кінцевий платівці і викликають спочатку м'язову слабкість, потім млявий параліч м'язів. У великих концентраціях міорелаксанти прямо порушують провідність відкритих іонних каналів.

При введенні антидеполяризуючих міорелаксантів м'язи паралізуються в певній послідовності. Спочатку розслаблюються окорухові м'язи, м'язи середнього вуха, гортані, мімічні і жувальні м'язи, м'язи пальців рук і ніг, потім - м'язи шиї, кінцівок, тулуба, в останню чергу - міжреберні м'язи і діафрагма. Тонус м'язів відновлюється в зворотному порядку. Міорелаксанти не проникають в ЦНС. У 1947 році американський анестезіолог Скотт Сміт відчув на собі дію тубокурарину хлориду 8 в дозі, що перевищує в 2,5 рази терапевтичну дозу (дихання підтримувалося за допомогою ШВЛ). Після введення міорелаксанту у випробуваного не реєструвалися відхилення на електроенцефалограмі (ЕЕГ), не виникло аналгезії, що не порушилися свідомість, пам'ять, чутливість, зір, слух.

Синергістами антидеполяризуючих міорелаксантів є засоби для наркозу і лікарські засоби, об'єднані назвою «центральні міорелаксанти». До них відносяться седативні анксіолитики діазепам, феназепам, агоніст ГАМК В - рецепторів баклофен, центральний н-холіноблокатор толперізон 1 . Ці лікарські засоби пригнічують базальні ганглії, гіпокамп, спинний мозок. Міопаралітичну дію потенціюють також засоби, що перешкоджають кальційзалежному виділенню ацетилхоліну з нервових закінчень: антибіотики групи аміноглікозидів, тетрациклін, лінкоміцин, поліміксини, магнію сульфат, місцеві анестетики, блокатори кальцієвих каналів. Антагоністами антидеполяризуючих міорелаксантів є оборотні інгібітори холінестерази з нікотиноподібною дією: неостигміну метілсульфат і галантамін. Вони викликають в нервово-м'язових синапсах накопичення ацетилхоліну, який витісняє антидеполяризуючий міорелаксантй з зв'язку з н-холинорецепторами.

Декурарізація проводять, коли обсяг вентиляції легенів досягає 20-30% норми. Дія більшості деблокуючих засобів коротша, ніж міорелаксантів. Це створює небезпеку рекурарізації з поверненням паралічу дихальної мускулатури.

Новий антагоніст антидеполяризуючих міорелаксантів сугаммадекс інактивує амонієві стероїди середньої тривалості дії рокуронію броміду і в меншій мірі векуронію броміду. Сугаммадекс являє собою модифікований олігосахарид - γ-циклодекстрин. Він складається з 8 молекул глюкози, об'єднаних в кільцеподібну структуру. Сугаммадекс інкапсулює міорелаксанти в ліпофільній порожнині, в

результаті перешкоджає їх взаємодії з н-холинорецепторами. Сугаммадекс вводять внутрішньовенно. Його ефект залежить від дози: у дозі 2-4 мг / кг він усуває нервово-м'язовий блок середньої глибини; 4 мг / кг - послаблює глибокий нервово-м'язовий блок; 16 мг / кг - відновлює дихання після введення рокуронію або ванкуроніуму в високих дозах при інтубації трахеї. Дія сугаммадекса не змінюється на тлі наркозу. Сугаммадекс не впливає на гемодинаміку, не викликає нудоти і блювоти. При його застосуванні не вимагає введення атропіну. Деполяризуючі міорелаксанти

Представником деполяризуючих міорелаксантів (лептокураре) є суксаметонію йодид (бромід або хлорид) (дитилин). Цей четвертинний амін має лінійну структуру двох з'єднаних молекул ацетилхоліну (діхоліновий ефір бурштинової кислоти) з відстанню між атомами четвертинного азоту 1,45 нм. Суксаметоній не утворює гідрофобних зв'язків з н-холінорецепторами, фіксується м'язовими волокнами в кількості, в 20 разів більшому, ніж антидеполяризуючий міорелаксант. Суксаметоній активує н-холінорецептори і викликає стійку деполяризацію кінцевої пластинки скелетних м'язів. Це перешкоджає виникненню нового потенціалу дії. У перший момент після введення суксаметонію виникають фасцикуляції м'язів грудної клітки і живота, потім розвивається млявий параліч. Під час деполяризації м'язи втрачають іони калію, що може ставати причиною м'язової слабкості і значною гіперкаліємії. Гіперкаліємія загрожує зупинкою серця, особливо у хворих ХСН, які отримують серцеві глікозиди і сечогінні засоби, а також при опіках, травмах, рабдоміолізі, пошкодженні спинного мозку. Фасцикуляції призводять до мікротравм і м'язового болю через 10-12 год. Цей небажаний ефект усувають введенням седативного анксіолітика діазепаму або антипсихотичного засобу дроперидолу перед операцією.

Синергістами деполяризуючих міорелаксантів є інгібітори холінестерази. *Антагоністів для декурарізації не існує*. Параліч мускулатури під впливом суксаметонію прогресує в наступному порядку: спочатку паралізуються м'язи шиї, рук, ніг, тулуба, потім - міжреберні м'язи і діафрагма. Повністю не паралізується мімічна і жувальна мускулатура. У денервированному м'язу суксаметоній, активуючи нхолінорецептори, викликає скорочення. Цей ефект усувається антидеполяризуючими міорелаксантами.

Застосування міорелаксантів

Міорелаксанти застосовують в медичній практиці: • для розслаблення м'язів гортані і глотки, щоб полегшити інтубацію при інгаляційному наркозі і ШВЛ; • при хірургічних операціях під наркозом з ШВЛ (глибину наркозу можна обмежити рівнем, коли вимикаються свідомість і рефлекси); • для полегшення вправлення вивихів, репозиції уламків кісток при переломах; • при правці, важких судомних припадках, під час ЕСТ; Для характеристики безпеки міорелаксантів введено поняття широти міопаралітичної дії. Це діапазон доз, що викликають ефекти від мінімального (параліч м'язів шиї і неможливість утримувати голову) до максимального (параліч дихальних м'язів). Для тубокурарину хлориду широта міопаралітичної дії становить 1: 1,7, для суксаметонію - 1: 1000. Таким чином,

суксаметонію йодид (бромід, хлорид) можна застосовувати в малих дозах без ШВЛ, наприклад, при вправленні вивихів або репозиції уламків кісток.

Побічні ефекти міорелаксантів. Антидеполяризуючі міорелаксанти (переважно атракурію і цісатракурія безілат) викликають виділення із стовбурових клітин гістаміну, що супроводжується бронхоспазмом, бронхореєю, підвищеної салівацією і зниженням артеріального тиску. Ізоціуронія бромід сильніше за інших міорелаксантів блокує м-холінорецептори з розвитком тахікардії. Особливо важкі ускладнення можливі при введенні деполяризуючого міорелаксанту суксаметонію йодиду (броміду, хлориду). Суксаметоній, проявляючи властивості гангліостімулятора, підвищує артеріальний тиск, викликає тахікардію або брадикардію. Він викликає також спазм окорухових м'язів і здавлення очей (протипоказаний при операціях в офтальмології і при травмах ока). Міопаралітичний ефект суксаметонію йодиду (броміду, хлориду) у деяких хворих подовжується до 3-5 ч. Причини пролонгованої дії - дефект бутирилхолінестерази (псевдохолінестерази) або подвійний блок. Недостатня функція бутирилхолінестерази, гідроліз суксаметонію, обумовлена генетичною аномалією з появою атипового ферменту (частота в 33 популяції - 1: 8000-9000). Менше значення мають важкі захворювання печінки і переливання кровозамінників при крововтраті. Гідроліз суксаметонію прискорюють введенням препарату бутирилхолінестерази або переливанням донорської крові з нормальною активністю ферменту.

При подвійному блоці повторне розслаблення м'язів виникає в результаті десенситизації н-холінорецепторів. У другій фазі блоку застосовують інгібітори холінестерази, хоча їх антагоністичний ефект виявляється слабше, ніж по відношенню до антидеполяризуючих міорелаксантів. Велику небезпеку становить злоякісна гіпертермія.

Це ускладнення розвивається при введенні суксаметонію йодиду (броміду, хлориду) на тлі наркозу у людей з генетичною аутосомно-домінантною аномалією скелетних м'язів. Частота злоякісної гіпертермії у дітей становить 1 випадок на 15 000 наркозів, у дорослих - 1 на 100 000. Патогенез злоякісної гіпертермії обумовлений порушенням депонування іонів кальцію в саркоплазматичному ретикулумі і масивним виділенням цих іонів. Захворювання пов'язане з мутацією (більше 20 варіантів) гена, що кодує внутрішньоклітинний домен кальцієвих каналів саркоплазматичного ретикулума і потенціалзалежних кальцієвих каналів Lтипу в антисарколемальних. Іони кальцію, стимулюючи біоенергетику, підвищують виділення тепла, продукцію лактату та вуглекислоти.

Клінічні симптоми злоякісної гіпертермії: • гіпертермія (збільшення температури тіла на 0,5 ° С кожні 15 хв); • ригідність скелетних м'язів замість міорелаксації; • тахікардія (140-160 за хвилину), аритмія; • тахіпное; • метаболічний і дихальний ацидоз; • ціаноз; • гіперкаліємія; • серцева, ниркова недостатність, дисеміноване внутрішньо-судинне згортання крові. При злоякісної гіпертермії необхідно проводити гіпервентиляцію киснем, купірувати аритмію (лідокаїн), ліквідувати ацидоз (натрію гідрокарбонат), гіперкаліємію (препарати інсуліну в дозі 20-40 ОД в 40-60 мл 40% розчину глюкози), збільшувати діурез (манітол, фуросемід) . Для охолодження використовують бульбашки з льодом, лаваж шлунка,

сечового міхура і навіть перитонеального простору (якщо розкрита черевна порожнина) крижаним фізіологічним розчином, вводять внутрішньовенно кілька літрів охолодженого до 4 ° С 0,9% розчину натрію хлориду. Охолодження припиняють при досягненні температури тіла 38 ° С.

Міорелаксанти (особливо антидеполяризуючі) протипоказані при міастенії. Застосування міорелаксантів у людей з початковими, стертими формами міастенії супроводжується тривалою зупинкою дихання. Суксаметонію йодид (бромід, хлорид) протипоказаний при нетравматичному рабдоміолізі, травмах очей, операціях в офтальмології, пошкодженні спинного мозку з паралічу чи тетраплегією, дітям до 9 років.

Завдання для самоконтролю.

Виберіть правильні відповіді:

1. *Які ефекти викликають М-холіноміметики:*
   A. Стимулюють роботу серця
   B. Підвищують секрецію залоз зовнішньої секреції
   C. Розслабляють гладеньку мускулатуру внутрішніх органів
   D. Викликають мідріаз
   E. Знижують внутрішньоочний тиск

2. *Вкажіть групи препаратів, що використовуються при отруєнні антихолінестеразними речовинами і фосфорорганічними отрутами:*
   A. Н-холіноміметики
   B. Адреноміметики
   C. Гангліоблокатори
   D. Реактиватори холіноестерази
   E. Адреноблокатори

3. *Вкажіть симптоми отруєння отруйними грибами, що містять мускарин:*
   A. Бронхоспазм
   B. Тахікардія
   C. Підвищене потовиділення
   D. Гіпертензія
   E. Діарея

4. *Перерахуйте стани, при яких показано застосування антихолінестеразних засобів:*
   A. Атонія кишечника
   B. Наслідки поліомієліту
   C. Судомні стани
   D. Глаукома
   E. Бронхіальна астма

5. *Вкажіть ефекти цитітону:*

A. Пригнічує судиннорухoвий центр
B. Викликає рефлекторне збудження дихального центру
C. Пригнічує симпатичні ганглії
D. Посилює моторику кишечника
E. Викликає міоз

6. *Показання щодо призначення атропіну:*
A. Бронхоспазм
B. Для звуження зіниці
C. Печінкова колька
D. Діарея
E. Гіпертермія
7. *Які М-холіноблокатори добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті?*
A. Метацин
B. Атропін
C. Скополамін
D. Пірензепін
E. Іпратропіум
8. *Симптоми отруєння атропіном:*
A. Сухість слизових оболонок
B. Підвищення температури тіла
C. Міоз
D. Мідріаз
E. Діарея
9. *Основні небажані ефекти гангліоблокаторів:*
A. Ортостатичний колапс
B. Брадикардія
C. Обстипація
D. Підвищення тонусу матки при вагітності
E. Атонія сечового міхура й утруднення сечовипускання
10. *Які небажані ефекти властиві деполяризуючим міорелаксантам:*
A. Бронходилатація
B. М’язові болі в післяопераційний період
C. Аритмії
D. Гіпокаліємія
E. Підвищення внутрішньоочного тиску

Список використаних джерел:

Основна література.

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних фтів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.

2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін.Медицина. 2024. 335 с.
3. Фармакологія: навчально-методичний посібник з позааудиторної та аудиторної роботи здобувачів вищої освіти / С. Ю. Штриголь, І. М. Риженко, К. Г. Щокіна та ін. ; за ред. проф. С. Ю. Штриголя. – Харків : Вид-во НФаУ, 2023. – 277 с.
4. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2021. – 364 с.
5. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2022. – 352 с.
6. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
7. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок-1» фармація 2007-2024 / Рожковський Я.В., Шемонаєва К.Ф., Антоненко П.Б. та ін. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т, 2024. 71с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
4. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
5. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
6. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с. 5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) 25 / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
7. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В.

П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
8. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
9. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
10. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
11. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
12. Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

Електронні інформаційні ресурси

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. АТС-класифікація – Режим доступу: https://compendium.com.ua/uk/atc/ 4. Онлайн-платформа з протоколами на засадах доказової медицини – Режим доступу: http://guidelines.moz.gov.ua/
5. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
7. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
8. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
9. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
11. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
12. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція 3

Тема: "Фармакологія лікарських засобів, що впливають на адренорецептори (адреноміметики, адреноблокатори)"

Актуальність теми. Адренотропні засоби впливають на адренореактивні синапси, де медіаторами виступають катехоламіни (дофамін, норадреналін, адреналін). Такий вплив може бути таким, що активує (адреноміметики) і гальмує (антиадренергічні). У периферичній нервовій системі адренореактивні синапси знаходяться, в основному, у закінченнях постгангліонарних симпатичних волокнах внутрішніх органів, серцево-судинної системи.

Антиадренергічні лікарські засоби поділяють на препарати рецепторної дії (адреноблокатори) і ті, що зменшують вміст катехоламінів в синапсі (симпатолітики). Адреноміметики в більшості своїй є препаратами вибору при колапсі, шоку, бронхіальній астмі, брадіаритміях, гіпоглікемичній комі та ін. Антиадренергічні засоби є провідною групою в лікуванні найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи: артеріальних гіпертензій, тахіаритмій, ішемічної хвороби серця (стенокардії, інфаркту міокарда, кардіосклерозу) та ін. Знання цієї групи ліків обов'язкове для лікаря будь-якої спеціальності.

Мета: Знати: фармакологію лікарських засобів, що впливають на адренергічну передачу еферентної частини нервової системи. Уміти: обґрунтувати вибір і виписати адренотропні препарати в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань адренергічних ліків у практичній діяльності лікаря.

Основні поняття: Адренергічний синапс, адреноміметики, адреноблокатори, допомога при передозування.

Зміст лекційного матеріалу:

"Фармакологія лікарських засобів, що впливають на адренорецептори (адреноміметики, антиадренергічні засоби"

Адренергічні синапси

Адренергічні нейрони розташовані в ЦНС (блакитна пляма середнього мозку, міст, довгастий мозок) і симпатичних гангліях. Периферичні адренергічні синапси утворені варикозними стовщеннями розгалужень постгангліонарних симпатичних волокон. Медіатором адренергічних синапсів є норадреналін. Його біохімічний попередник дофамін виконує медіаторну функцію в дофамінергічних синапсах. Адреналін - гормон мозкового шару надниркових залоз. Всі три речовини відносяться до групи катехоламінів, так як містять гідроксильні групи в 3-м і 4- м положенні ароматичного кільця. Синаптичні бульбашки в адренергічних синапсах за даними електронної мікроскопії мають гранулярну будову і тому отримали назву «гранули».

У гранулах норадреналін зберігатиметься в зв'язку з АТФ і білком хромограніном. У складі гранул виявлені також ферменти і моделюючі нейропептиди (енкефаліни, нейропептид Y). Норадреналін синтезується з амінокислоти тирозину. Перетворення фенілаланіну в тирозин є неспецифічним процесом і відбувається в печінці. Обидві амінокислоти містяться у великих кількостях в сирі, шоколаді, бобових. Тирозин активним транспортом надходить в адренергические закінчення. В їх аксоплазмі він набуває другий гідроксил-радикал в 3-му положенні ароматичного кільця і перетворюється в диоксифенилаланин (ДОФА). Цю реакцію каталізує тирозингідроксилази мітохондрій. Потім ДОФА декарбоксилаз ароматичних L-амінокислот декарбоксилируется в дофамін. Дофамін з аксоплазми транспортується в гранули. На останньому етапі дофамін набуває третій гідроксил у β-положенні бічного ланцюга за участю дофамін- βгідроксилази. У мозковому шарі надниркових залоз норадреналін виходить з гранул і в цитоплазмі метіліруеться в гормон адреналін під дією N-метилтрансферази (донатором метильних груп служить S-аденозил-метіонін).

Утворення адреналіну підвищують глюкокортикоїди, естрогени і тироксин. Глюкокортикоїди, вступаючи в мозковий шар по ворітної системі наднирників, активують тирозингідроксилазу, дофамін β-гідроксилазу і N-метилтрансферазу. У деяких видів акул корковий і мозковий шари наднирників є ізольовані залози, тому в них адреналін не синтезується, а єдиним гормоном хромафинних клітин є норадреналін. Після дисоціації комплексу «норадреналін-адренорецептор» медіатор інактивується протягом 2-3 хв за участю ряду механізмів. • нейронального захоплення (захоплення-1) - активного транспорту спочатку через пресинаптичну мембрану (пов'язаний з виходом іонів натрію), а потім через мембрану гранул під впливом протонної АТФаза (при вході в гранулу однієї молекули норадреналіну в аксоплазме виходять 2 протона).

• Екстранейронального захоплення (захоплення-2) нейроглії, фібробластами, кардіоміоцитами, клітинами ендотелію і миоцитами судинної стінки. • інактивації ферментами. Близько 80% норадреналіну піддається нейрональному захопленню і по 10% - екстранейрональному захопленню і ферментативному розщепленню. Необхідність нейронального захоплення диктується дефіцитом субстратів і великою потребою в енергії для синтезу норадреналіну з тирозину. Для збереження адреналіну основне значення має екстранейрональне захоплення. Ферменти інактивації катехоламінів - МАО і катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ). МАО, локалізована на зовнішній мембрані мітохондрій і в гранулах, здійснює окислювальне дезамінування катехоламінів з утворенням біогенних альдегідів. Потім альдегіди окислюються НАД-залежної 5 альдегіддегідрогеназою в кислоти або відновлюються альдегідредуктазою в гліколі.

Цитоплазматичний фермент КОМТ каталізує приєднання метильної групи до гідроксилу в 3-му положенні ароматичного кільця (тільки при наявності гідроксилу в 4-му положенні). Донатором метильних груп служить Saденозилметионин.

Метиловані продукти в 200-2000 разів (за результатами різних тестів) менш активні, ніж норадреналін і адреналін. Адренорецептори У 1948 р англійський

фармаколог Рассел Алквіста висунув гіпотезу про два типи адренорецепторів. α-Адренорецептори звужують судини, найбільш чутливі до адреналіну, менше реагують на норадреналін і дуже слабо сприймають дію ізопреналіну (ізопропілнорадреналіна). β-Адренорецептори розширюють судини, мають максимальну чутливістю до ізопреналіном, в 10-50 разів слабкіше реагують на адреналін і норадреналін. Адренорецептори виявлені на постсинаптичні, пресинаптичною мембранах і в клітинах, які не отримують адренергічної іннервації. Постсинаптичні адренорецептори мають індекси 1 або 2, пресинаптичні і внесінаптичні адренорецептори позначаються індексом 2. Внесинаптичні адренорецептори активуються циркулюючими в крові норадреналином і адреналіном. β-Адренорецептори жирової тканини мають індекс

Усі адренорецептори характеризуються подібною послідовністю амінокислот (у α 1 - і α 2 -адренорецепторів ідентичні 30% амінокислот, у β 1 - і β 2 -адренорецепторів - 60%). В судинах і внутрішніх органах розташовані α- і β-адренорецептори різних типів. Наприклад, в судинах легенів виявлено 30% β 1 -адренорецепторів і 70% β 2 -адренорецепторів. Адренорецептори є глікопротеїнами, асоційовані з G-білками і мають таку саму будову, як і інші рецептори цього типу. Їх білковий ланцюг складається з семи гідрофобних доменів у вигляді трансмембранної спіралі, Домени з'єднані гідрофільними петлями, розташованими поперемінно по обидві сторони мембрани. N-кінець білкової молекули адренорецептора розташований позаклітинно, С-кінець - всередині клітини. Активний центр адренорецептора є кишенею, утворений висококонсервативними амінокислотами, розташованими в середній і в позаклітинній третинах гідрофобних трансмембранних спіралей. Аміногрупа катехоламінів з'єднується іонним зв'язком з карбоксилом аспарагінової кислоти в третьому трансмембранному домені. Гідроксили катехоламінів утворюють водневий зв'язок із залишками серину в п'ятому і сьомому доменах, що необхідно для активації адренорецепторів.

α -*адренорецептори*

Постсинаптичні α1-адренорецептори (типи A, B, D) активують мембранні фосфоліпази і збільшують проникність кальцієвих каналів. У гладких м'язах іони кальцію активують кальмодулінзалежну киназу легких 6 ланцюгів міозину, що необхідно для утворення актоміозина і скорочення. Тільки в шлунку і кишківнику α 1 -адренорецептори, відкриваючи кальційзалежні калієві канали, викликають гіперполяризацію сарколеми і розслаблення гладких м'язів.

Ефекти активації α 1 -адренорецепторів наступні: • скорочення радіальної м'язи райдужки з розширенням зіниць (мідріаз, від грец. Amydros - «темний, неясний»); • звуження судин шкіри, слизових оболонок, органів травлення, нирок і головного мозку; • підвищення артеріального тиску; • скорочення капсули селезінки з викидом депонованої крові в циркуляторне русло; • скорочення сфінктерів травного тракту і сечового міхура; • пригнічення моторики і зниження тонусу шлунка і кишечника. α2-адренорецептори (типи A, B, C) локалізовані на постсинаптичній, пресинаптичній мембранах і поза синапсів.

Пресинаптичні α2-адренорецептори інгібують аденілатциклазу і гальмують синтез цАМФ, збільшують проникність мембран для K + з розвитком гіперполя-

ризації, блокують кальцієві канали. За принципом негативного зворотного зв'язку вони гальмують виділення норадреналіну з адренергічних закінчень при надмірній активації адренорецепторів. Постсинаптичні α2-адренорецептори звужують судини шкіри і слизових оболонок, пригнічують моторику шлунку і кишківника, пригнічують секрецію кишкового соку.

Позасинаптичні α2-адренорецептори звужують судини шкіри і слизових оболонок, пригнічують моторику шлунку і кишечника, секрецію інсуліну, підвищують агрегацію тромбоцитів.

β-адренорецептори

β-Адренорецептори, активуючи аденілатциклазу, викликають перетворення АТФ в цАМФ - активатор цАМФ-залежних протеїнкіназ. Протеїнкіназа А транспортується в ядро клітин і фосфорилює фактор транскрипції - ДНК-зв'язуючий білок. Цей білок регулює активність цАМФчутливого елемента в промоторній ділянці гена, в результаті активується синтез β-блокатори.

Для постсинаптичних β1-адренорецепторів характерні наступні ефекти: • стимуляція серцевої діяльності: тахікардія, прискорення проведення збудження по провідній системі, посилення скорочень міокарда, збільшення потреби в кисні (β 1 -адренорецептори за участю G s -білків стимулюють фосфорилювання кальцієвих каналів, що супроводжується їх відкриттям, входом в саркоплазму Ca2+ і мобілізацією цього іона з саркоплазматичного ретикулума; також фосфорилюється білок фосфоламбан, що сприяє депонуванню Ca2+ в саркоплазматичному ретикулумі); • стимуляція секреції реніну; • пригнічення моторики кишечника.

Постсинаптичні і позасинаптичні β2-адренорецептори розслаблюють гладкі м'язи і викликають гіперглікемію.

У гладких м'язах вони за участю цАМФ знижують активність кінази легких ланцюгів міозину, в печінці і скелетних м'язах активують фермент глікогенолізу фосфорілазу, інгібують глікогенсінтази. Крім того, в гладких м'язах блокуються кальцієві канали і активуються калієві канали.

Типові ефекти β 2 -адренорецепторів наступні: • розширення судин серця, легенів і скелетних м'язів; • зниження артеріального тиску; • розширення бронхів і пригнічення секреторної функції бронхіальних залоз; • пригнічення моторики шлунка і кишечника; • розслаблення жовчного міхура, сечового міхура, матки; • посилення цАМФ-залежного глікогеноліза і глюконеогенезу; • активація глікогенолізу в скелетних м'язах; • стимуляція секреції інсуліну. Пресинаптические β2-адренорецептори здійснюють зворотний зв'язок, стимулюючи виділення норадреналіну при недостатній активації адренорецепторів.

β3-адренорецептори підсилюють цАМФ-залежний ліполіз в жирових депо з підвищенням в крові вмісту вільних жирних кислот.

Поліморфізм гена β 3 -адренорецептори створює схильність до розвитку ожиріння та цукрового діабету 2-го типу.

β-Адренорецептори піддаються гомологічної і гетерологічної десенситизації. Гомологічна десенситизація розвивається тільки до дії β-адреноміметиків. Під їх впливом повільно фосфорилюється специфічна цАМФнезалежна протеїнкиназа - кіназа β-блокаторів. Цей фермент фосфорилює комплекс "β-

адренорецепто-β-адреноміметик". Далі починається білок βаррестін, що порушує зв'язок регуляторного домену β-блокатори з G-білком. Інактивований комплекс піддається інтерналізації в цитоплазму і деградації в лізосомах. При гетерологічної десенситизациії у відповідь на дію β-адреноміметиків послаблюється реакція на багато речовин, що підвищують синтез цАМФ. Вона обумовлена швидким (протягом мілісекунд) фосфорилюванням βадренорецептори протеїнкіназою А з подальшою втратою здатності передавати сигнал на ефекторні системи. Класифікація лікарських засобів, впливають на адренергічні системи синапсів

Адреноміметики

Класифікація АДРЕНОМІМЕТИЧНИХ речовин:

1*) α-, β-адреноміметики*:

- прямої дії ─ адреналіну (епінефрину) гідрохлорид та гідротартрат;
- непрямої дії ─ ефедрин, дофамін;

2*) α-адреноміметики* ─ мезатон, норадреналіну гідротартрат, галазолін (ксилометазолін), нафтизин; центральні α_2-адреноміметики: клофелін (клонідин), метилдопа, гуанфацін;

3*) β-адреноміметики*:

- неселективні (β_1 + β_2) ─ изадрин, орципреналін (алупент);
- кардіоселективні (β_1) ─ добутамін;
- селективні (β_2):
  - короткої дії (3-8 год) ─ сальбутамол, фенотерол (партусистен), гексопреналін (гініпрал, Іпрадол), тербуталін;
  - тривалої дії (10-12 год) ─ кленбутерол, формотерол, сальметерол

АДРЕНОМІМЕТИКИ

Фармакологічна дія адреноміметиків багато в чому аналогічно дії симпатичної нервової системи. Деякі адреноміметики впливають на центральну нервову систему. Адреноміметики прямої дії - агоністи α- і β-блокатори.

Адреноміметики непрямої дії активують адренорецептори опосередковано: підвищують виділення норадреналіну з пресинаптичних закінчень, гальмують його нейрональний захоплення, інгібують МАО. Адреноміметики є похідними фенілалкіламіну або імідазоліну. α, β -адреноміметики

Епінефрин в малих дозах (1-10 мкг) активує переважно βадренорецептори, у великих дозах активує α- і β-адренорецептори. Найбільш 9 чутливі до адреналіну β 2 -адренорецептори. У медичній практиці адреналін використовують у вигляді розчинів його гідрохлориду або гидротартрату.

Гормон мозкового шару надниркових залоз адреналін називають гормоном тривоги, стресу, так як він мобілізує вегетативні функції в екстремальних умовах («битися або тікати»): збуджує ЦНС (включаючи дихальний центр), розширює бронхи, підвищує хвилинний об'єм крові, збільшує кровообіг в коронарних судинах, судинах скелетних м'язів, викликає централізацію кровообігу, зменшує згортання крові, стимулює глікогеноліз, глюконеогенез і ліполіз, що супроводжується надходженням в органи субстратів окислення, підвищує потребу в кисні.

Місцева дія

Місцеві ефекти адреналіну обумовлені активацією постсинаптичних α 1 - адренорецепторів. Вони включають: • спазм судин шкіри і слизових оболонок; • розширення зіниць (мідріаз) в результаті скорочення радіальної м'язи райдужної оболонки; • зменшення внутрішньоочного тиску. Епінефрин додають до розчинів місцевих анестетиків для пролонгування їх місцевої дії і зниження резорбтивних ефектів. Розчином адреналіну змочують тампони для зупинки кровотеч. Епінефрин (1-2% розчин гідрохлориду) застосовують при відкритокутовій формі глаукоми. Епінефрин підвищує проникність дренажної системи ока, короткочасно гальмує фільтрацію внутрішньоочної рідини. У половини хворих виникають гіперемія кон'юнктиви, сльозотеча; рідше з'являються темна пігментація країв повік, кон'юнктиви і рогівки, набряк жовтої плями (токсична макулопатія). Новий препарат - адреналіну діпівалат (0,05- 0,1% розчин в формі очних крапель) - має високу ліпофільність, легко проникає через рогівку, діє довго, менше пошкоджує очей. Епінефрин протипоказаний при закритокутовій глаукомі.

Дія на центральну нервову систему

Епінефрин мало впливає на функції головного мозку, так як його молекула полярна і погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. При цьому адреналін проникає в довгастий мозок і гіпоталамус. Він тонізує дихальний центр довгастого мозку, активує центр теплопродукції гіпоталамуса. У великих дозах викликає головний біль, страх, занепокоєння, тремор, блювоту. Дія на серце Адреналін, активуючи β 1 -адренорецептори серця, надає кардіостімулірующее ефект.

Дія адреналіну на ізольоване серце в експерименті відрізняється від дії in vivo. При перфузії адреналіном ізольованого серця виникає тахікардія, прискорюється проведення потенціалів дії, посилюються скорочення. Систола стає більш енергійною і короткою. В цілому організмі серце знаходиться під впливом різних регулюючих систем, крім адренергічної. Епінефрин викликає ті ж самі ефекти, але тахікардія виражена менше. Причина цього - ослаблення барорефлексом прямого активує впливу адреналіну на β 1 -адренорецептори синусового вузла. Барорефлекс викликають потужна пульсовая хвиля, спазм аорти і каротидного синуса, що призводить до подразнення барорецепторів. Барорефлекс підсилює гальмівний вплив блукаючого нерва на серце. Епінефрин підвищує кисневий запит серця, одночасно зменшується коефіцієнт корисної дії - відношення хвилинного об'єму крові до споживання кисню. Кисневий запит збільшується в результаті інтенсивного окислення в міокарді вільних жирних кислот (ліполіз посилюється при активації β 3 - адреноблокатори). Жирні кислоти, так само як і сам адреналін, роз'єднують окиснення і фосфорилювання в мітохондріях.

Енергія виділяється у вигляді тепла, без супутнього синтезу АТФ. При застосуванні адреналіну швидко виснажуються функціональний і метаболічний резерви серця, підвищується ризик розвитку стенокардії та інфаркту міокарда. Епінефрин підвищує автоматизм волокон Пуркіньє і міокарда шлуночків і полегшує утворення ектопічних вогнищ збудження. Це проявляється політопна шлуночкова екстрасистолія і навіть фібриляцією шлуночків. Аритмогенна дія адреналіну є особливо актуальним при ішемії міокарда, артеріальної гіпертензії, тиреотокси-

козі, отруєнні серцевими глікозидами, наркозі галотаном (сенсибілізує β-адренорецептори серця). Слід також враховувати, що адреналін звужує артерії і вени, внаслідок чого підвищуються переднавантаження (заповнення серця венозною кров'ю) і постнавантаження (робота серця з подоланням периферичного опору артерій).

Дія на артеріальний тиск

При швидкому внутрішньовенному введенні адреналіну розвиваються чотири фази зміни артеріального тиску. I фаза: швидкий підйом АТ, обумовлений тахікардією і звуженням багатих α-адренорецепторами судин шкіри, слизових оболонок і внутрішніх органів. II фаза: уповільнення зростання АТ внаслідок зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) на тлі барорефлекса. III фаза: пік підйому артеріального тиску (до 400 мм рт.ст.) в результаті посилення спазму судин і стимуляції секреції реніну за участю β 1 - адренорецепторів юкстагломерулярного апарату нирок. IV фаза: зниження артеріального тиску нижче нормального, викликане розширенням судин скелетних м'язів, що мають β 2 -адренорецептори. β 2 - Адреноміметний ефект в цій фазі виступає на перший план, оскільки адреналін піддається екстранейрональному захопленню, інактивується під впливом МАО і КОМТ і його концентрація швидко знижується. У малих концентраціях адреналін активує найбільш чутливі до нього β 2 - адренорецептори.

При повільному внутрішньовенному або підшкірному введенні адреналін підвищує систолічний і помірно знижує діастолічний АТ, вдвічі збільшує кровотік в скелетних м'язах. Середнє АТ при цьому змінюється в незначній мірі. Епінефрин звужує судини, в яких знаходяться переважно αадренорецептори: судини головного мозку, органів черевної порожнини, нирок. При його введенні в терапевтичних дозах мозковий кровотік мало змінюється, кровопостачання нирок знижується на 40% без значного зменшення швидкості клубочкової фільтрації і діурезу. Кровотік перерозподіляється на користь малого кола кровообігу, так як у великому колі виникає спазм великих вен. Кровопостачання легенів збільшується. У токсичних дозах адреналін викликає набряк легенів. Навпаки, судини, що містять переважно β 2 -адренорецептори, - коронарні судини і судини скелетних м'язів - під дією адреналіну розширюються. Поліпшення коронарного кровотоку обумовлено також підвищенням тиску в аорті і реакцією на зрослий кисневий запит міокарда.

Адреналін, скорочуючи прекапілярні сфінктери, порушує кровообіг у внутрішніх органах, перемикає біоенергетику на анаеробне окислення, викликає гіпоксію і метаболічний ацидоз. При стресі гормон адреналін підтримує рідкий стан крові, так як комплекс «гепарин-антитромбін III-адреналін» підсилює фібриноліз. Дія на гладку мускулатуру внутрішніх органів Адреналін, активуючи β 2 -адренорецептори, розширює бронхи, розслаблює сечовий міхур і матку. Активація адренорецепторів всіх типів знижує тонус і пригнічує перистальтику шлунка і кишечника. Активація α 1 - адренорецепторів викликає спазм сфінктерів травного тракту і сечового міхура, сечоводів, скорочення капсули селезінки. При синдромі бронхіальної обструкції адреналін не тільки розширює бронхи, а й усуває набряк їх слизової оболонки, перешкоджає цАМФзалежного виділення гіста-

міну і серотоніну із стовбурових клітин, нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів і альвеолярних макрофагів.

Метаболічна дія

Активація β2-адренорецепторів адреналіном викликає гіперглікемію і зрідка глюкозурію, так як посилюються глікогеноліз і глюконеогенез в печінці, глікогеноліз в скелетних м'язах. Одночасно за участю α 2 -адренорецепторів пригнічується секреція інсуліну.

Під дією адреналіну активуються β 3 -адренорецептори жирової тканини з посиленням ліполізу і зростанням концентрації вільних жирних кислот в плазмі. При підшкірному введенні адреналіну в малих концентраціях виникає спазм піломоторов («гусяча шкіра»).

Показання до застосування адреналіну • Купірування гіпоглікемічної коми. Епінефрин вводять підшкірно, щоб створити в крові малу концентрацію для активації β 2 - адренорецепторів. Додатково внутрішньовенно вводять розчин глюкози. • Пожвавлення здорового серця при травмах. З цією метою 0,3-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну в 20 мл 0,9% розчину натрію хлориду вводять внутрішньовенно.

Купірування анафілактичного шоку.

Епінефрин вводять внутрішньовенно для стимуляції роботи серця, збільшення артеріального тиску, розширення бронхів. • Діагностика прихованих форм малярії та висипного тифу. Епінефрин при підшкірному введенні стимулює викид з селезінки депонованих еритроцитів, що містять плазмодії малярії або рикетсії висипного тифу. Ефекти адреналіну розвиваються через 5-10 хв після підшкірної ін'єкції і тривають 30-40 хв. Епінефрин нестійкий в лужному розчині, розкладається на повітрі і на світлі. Рожеве забарвлення розчину адреналіну зумовлена присутністю окисленого продукту - адренохрома, коричневий колір розчину додають полімери адреналіну. Епінефрин протипоказаний при ішемічній хворобі серця (ІХС), аритмії, серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, атеросклерозі, тиреотоксикозі, цукровому діабеті. α -адреноміметикі Лікарські засоби цієї групи надають переважне (норадреналін) або селективне (нафазолин, ксилометазолин, фенілефрин) дію на αадренорецептори.

α-Адреноміметики застосовують як судинозвужувальні засоби при гіпотензії і набряку слизових оболонок. Норепінефрин (норадреналін) Норадреналін є медіатором адренергічних волокон в ЦНС і периферичних синапсах, становить 10-20% катехоламінів наднирників. При пухлини мозкового шару надниркових залоз - феохромоцитомі - частка норадреналіну досягає 97%. Норепінефрин активує α 1 -, α 2 - і β 1 -адренорецептори. Викликає брадикардію, посилюючи парасимпатичні барорефлекси. Збільшує АТ в 5-10 разів сильніше, ніж адреналін, так як при інфузії норадреналіну відсутня заключна гіпотензивна фаза. Погіршує кровотік в головному мозку, легенів, шкіри, органах травлення, нирках, скелетних м'язах, підсилює гіпоксію тканин. У хворих на варіантну стенокардію норадреналін, викликаючи важкий коронароспазм, створює ризик розвитку інфаркту міокарда. Для норадреналіну характерно також виражена аритмогенна дія.

Основне застосування норадреналіну - купірування судинного колапсу при травмах, хірургічних втручаннях, інтоксикаціях. Вводять внутрішньовенно 13 крапельно 2-4 мл 0,2% розчину норадреналіну гідротартрат в 1 л 5% розчину глюкози під контролем АТ. Щоб уникнути тромбофлебіту вену після закінчення інфузії промивають розчином глюкози. При підшкірному введенні норадреналін викликає сильний спазм судин, ішемію і некроз м'яких тканин. Для усунення цих ускладнень використовують α-адреноблокатори (фентоламін, троподіфен). Норепінефрин протипоказаний при судинному колапсі на тлі наркозу через небезпеку аритмії.

Ксилометазолін і нафазолін

Ксилометазолін і нафазолін -α 1 , α 2 - адреноміметики, похідні імідазоліну. Надають місцеву судинозвужувальну дію і використовуються в якості деконгестантів (від лат. De - приставка, що означає припинення, усунення, congestio - «застій»). Деконгестанти зменшують набряк і гіперемію слизових оболонок, сльозотечу, закладеність носа, чхання. Використовуються в формі очних і назальних крапель при кон'юнктивіті, риніті, гайморіті. Ксилометазолін має слабку подразнювальну ефектом. Протипоказано при артеріальній гіпертензії, тахікардії, атеросклерозі. Препарат нафазолін пролонгованої дії випускається у формі емульсії під назвою «санорін».

Фенілефрин (мезатон)

Фенілефрин є селективним α 1 -адреноміметиків. Він відрізняється від адреналіну відсутністю гідроксилу в 4-му положенні ароматичного кільця, стійкий до інактивації під впливом КОМТ, тому його дія більш тривалий, але і менш виражене. Місцева дія фенілефрину характеризується розширенням зіниць, звуженням артеріол і зменшенням набряку кон'юнктиви, слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і придаткових пазух. Фенілефрин додають до розчинів місцевих анестетиків, використовують для огляду очного дна, застосовують як деконгестант при кон'юнктивіті (очні краплі), риніті, гайморіті (назальні краплі), помилковому крупі (інгаляції за допомогою ультразвукового інгалятора).

Резорбтивна дія фенілефрину проявляється рефлекторною брадикардією, помірним, але тривалим підвищенням артеріального тиску. Фенілефрин приймають всередину, вводять підшкірно і внутрішньом'язово при різних формах артеріальної гіпотензії, внутрішньовенно - при легкому судинному колапсі, в тому числі на тлі наркозу (не викликає аритмії). Протипоказання до застосування фенілефрину: артеріальна гіпертензія, атеросклероз, схильність до спазмів судин, тиреотоксикоз, хронічні захворювання серця. Тривале місцеве призначення фенілефрину, ксилометазоліну та нафазоліну може викликати атрофію слизових оболонок.

β -адреноміметики

Агоністи β1- і β2-адренорецепторів знаходять застосування в кардіології та пульмонології. β -адреноміметикі, що застосовуються в кардіології. Добутамін - структурний аналог дофаміну. Він існує у вигляді двох енантіомерів. β-адреноміметичного ефект S-енантіомер в 10 разів сильніший, ніж R-ізомеру. Крім того, R-енантіомер є сильним агоністом α 1 - адренорецепторів. Навпаки, S-

енантіомер ці рецептори блокує. В результаті застосовується в медичній практиці суміш енантіомерів діє тільки на βадренорецептори. Добутамін підсилює серцеві скорочення без аритмії і вираженої тахікардії, помірно підвищує потребу міокарда в кисні, знижує загальний периферичний і легеневий судинний опір, покращує коронарний і нирковий кровообіг, стимулює екскрецію нирками іонів натрію і води.

Добутамін вводять внутрішньовенно крапельно при гострої серцевої недостатності (інфаркті міокарда, кардіогенному шоці, операціях на серці, травмах, крововтраті, сепсисі). Припустимо також введення добутаміну при декомпенсації у хворих ХСН. Період навіпелімінації добутамину становить всього 2-3 хв внаслідок швидкої інактивації під впливом МАО. Протягом 2-3 дні в до добутаміну розвивається толерантність. При швидкому введенні добутамін викликає тахікардію, аритмію, артеріальну гіпертензію, біль за грудиною, нудоту, головний біль. У місці ін'єкції може розвиватися флебіт. Добутамін протипоказаний при ідіопатичному гіпертрофічному субаортальному стенозі, з обережністю його призначають при вагітності і дітям.

β -адреноміметикі, які використовуються в пульмонології

Ізопреналін (ізадрин) - хімічний аналог норадреналіну, який має ізопропільний радикал при аміногрупі. Надає бронхолітичну дію через 1-2 хв після інгаляції аерозолю, діє протягом 1-2 ч. Ізопреналін, незважаючи на незначне проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, може викликати головний біль, запаморочення, дратівливість, інсомнію, тремор. Його дія на β 1 -адренорецептори серця проявляється тахікардією (до 120-130 в хвилину), підвищенням провідності, скоротливості і потреби міокарда в кисні. Цей адреноміметик розширює судини серця, легенів, скелетних м'язів, так як активує β 2 -адренорецептори. Підвищує систолічний АТ і знижує його діастолічний компонент, в результаті зменшує середній АТ. Погіршує нирковий кровообіг у здорових людей, але підвищує його при кардіогенному і септичному шоці. Стимулює секрецію вазопресину [антидіуретичного гормону (АДГ)]. Викликає гіпокаліємію в результаті активації асоційованої з β 2 - адренорецепторами Na +, К + залежної АТФази скелетних м'язів. Ізопреналін вводять внутрішньовенно при вираженій брадикардії, асистолія, атріовентрикулярній блокаді, для купірування нападів Морган'іАдамса-Стокса. Приступ Морган'і-Адамса-Стокса виникає на тлі брадикардії, проявляється раптовою втратою свідомості з судомами, ціанозом, дихальними розладами; у хворих не визначається АТ, не прослуховуються тони серця. Для застосування ізопреналіна та інших β-адреноміметиків основне значення має активація β 2 - адренорецепторів середніх і дрібних бронхів, переважна над іншими ефектами при інгаляційному введенні.

Лікарські засоби даної групи розширюють бронхи, підвищують дренажну функцію миготливого епітелію і утворення сурфактанту в альвеолах легенів. β-адреноміметики зменшують виділення медіаторів алергії та запалення з тучних клітин, нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів і альвеолярних макрофагів; інгібують фосфоліпазу А 2 ; нормалізують проникність мікросудин легень, збільшують силу і витривалість дихальної мускулатури, перешкоджають стомлення діафрагми.

Разом з тим β-адреноміметики не володіють істинним протизапальний ефект глюкокортикоїдів і не усувають типовий для бронхіальної астми хронічний десквамативний еозинофільний бронхіт. β-адреноміметики розслаблюють матку, стимулюють глікогеноліз, глюконеогенез, збільшують секрецію інсуліну (активують β 2 - адренорецептори), підсилюють ліполіз (активують β 3 - адренорецептори). Побічні ефекти ізопреналіна при лікуванні бронхіальної астми і хронічної обструктивної хвороби легень зумовлені впливом на ЦНС і серцево-судинну систему. Він викликає тремор, підвищує кисневий запит серця, створює небезпеку стенокардії, аритмії, некрозу і фіброзу міокарда, гіпокаліємії. На початку лікування знижується напруга кисню в крові, так як посилюється вентиляція ділянок легких з поганим кровопостачанням.

При тривалому прийомі ізопреналіна можливі звикання, деструкція миготливого епітелію, погіршення дренажної функції бронхів, набряк їх слизової оболонки, розвиток гіперреактивності бронхів на алергени і неспецифічні стимули. Механізм звикання пов'язують зі зменшенням в бронхах числа β 2 - адренорецепторів, їх гомологічної і гетерологічної десенситизації, активацією фосфодіестерази IV, що викликає гідроліз цАМФ. Спочатку настає звикання до побічних ефектів (тремор, тахікардія), оскільки бронхіальні β 2 -адренорецептори більш стійкі до десенситизації.

Замість бронхолітичного ефекту може розвинутися бронхоспазм, так як КОМТ легеневої тканини перетворює ізопреналін в 3-метоксіізопротеренол, блокуючий βадренорецептори.

Селективні β 2 -адреноміметики

Селективні β 2 -адреноміметики є хімічними аналогами ізопреналіна. Молекули β 2 -адреноміметиків мають асиметричний центр, утворений β-ОНгрупою етаноламіну, тому вони складаються з суміші енантіомерів R і S. Активність R-енантіомерів в 40-100 разів вище, ніж активність S-енантіомерів. При тривалому застосуванні β 2 -адреноміметиків настає кумуляція Sенантіомерів, що знижує ефективність лікування.

Лікарські засоби групи β 2 - адреноміметиків класифікують за тривалістю бронхолітичної дії (табл. 10-2). 16 Таблиця 2 . Селективні β 2 -адреноміметики β - адреноміметикі в ставлення активност і щодо адренорецепторов β 2 / β 1 шляхи введення інгаляційне введення почато к дії, хв максиму м дії триваліст ь дії, ч

Засоби короткої дії

Сальбутамол. Інгаляційний (аерозоль, порошок), внутрішньовенни й 30 хвилин, Фенотерол Інгаляційний (аерозоль, розчин), внутрішньовенни й 45 хв.

Засоби тривалої дії. Салметерол Інгаляційний (аерозоль) 2-4 ч. Формотерол 400 Інгаляційний (аерозоль, порошок) 2год.

Швидкість настання і тривалість бронхолітичного ефекту β 2 - адреноміметиків залежать від їх фізико-хімічних властивостей. Гідрофільні β 2 , - адреноміметики надають швидке і коротка дія, для ліпофільних засобів характерно уповільнене і тривала дія. β 2 -адреноміметиків короткої дії сальбутамол і фенотерол відносяться до гідрофільних сполук, формотерол займає проміжне положення, салметерол відрізняється максимальною липофільністю, яка переве-

ршує в 10 000 разів липофільність сальбутамолу. При інгаляційному введенні гідрофільні сальбутамол і фенотерол залишаються у водній біофазі і швидко взаємодіють з активним центром β 2 - адренорецепторів на зовнішній поверхні клітинної мембрани, але незабаром вони перестають фіксуватися в мембрані і видаляються у водне середовище (Т 1/2 зв'язування сальбутамолу з β 2 - адренорецепторами становить 2 хв, з мембраною - 6 хв). Ліпофільний салметерол повністю розчиняється в ліпідному біошарі мембран. Його молекули поступово надходять з товщі мембрани на поверхню для активації β 2 -адренорецепторів, що супроводжується уповільненим настанням бронхолітичного ефекту.

У мембрані формується депо салметерола. Т 1/2 зв'язування салметерола з β 2 -адренорецепторами становить 5 год, при цьому тривалість дії досягає 12 ч. Така невідповідність пояснюється тим, що високоліпофільний бічний ланцюг салметерола (салігенін) встановлює зв'язок з β 2 -адренорецепторами поза активного центру. Формотерол швидше салметерола транспортується з ліпідного біошару мембран для зв'язування з β 2 -адренорецепторами, тому його ефект настає швидше. β 2 –адреноміметики слабкіше, ніж неселективний β-адреноміметик ізопреналін, збуджують ЦНС і серце. Сальбутамол підвищує ЧСС в 7-10 разів слабкіше ізопреналіна.

Найбільш виражено селективну дію у салметерола і формотеролу: при їх застосуванні рідко виникають кардіологічні побічні ефекти. β 2 -адреноміметиків на відміну від ізопреналіна стійкі до дії КОМТ і не піддаються метилюванню в продукти, що викликають бронхоспазм. При біотрансформації сальбутамолу і сальметеролу утворюються активні метаболіти. Препарати β 2 -адреноміметиків у формі аерозолів, розчинів і порошків для інгаляцій призначають при бронхіальній астмі і хронічної обструктивної хвороби легень. Інгаляційні короткодіючі β 2 -адреноміметики служать засобами вибору для ситуаційного симптоматичного контролю бронхоспазму, а також для попередження нападів астми, викликаних провокуючими факторами (фізичним зусиллям, холодним повітрям, алергенами). Вони не рекомендовані для регулярного застосування, так як погіршують контроль над перебігом захворювання, не знижують гіперреактивності бронхів і в підсумку можуть викликати часті і важкі загострення.

Салметерол використовують з метою тривалої превентивної терапії, формотерол призначають на вимогу і, аналогічно салметерол, на регулярній основі. β 2 -адреноміметиків тривалої дії знижують гіперреактивність бронхів, перешкоджають їх ремоделированню і адгезії мікроорганізмів (Moraxella spp., Haemophylus spp., Pseudomonas aeruginosa) до бронхіального епітелію. Збільшують обсяг форсованого видиху, зменшують воздушність легких. Розширюють судини пост капілярного русла, знижують співвідношення пре- і посткапілярні опору і перешкоджають утворенню щілин між клітинами ендотелію. Це супроводжується зменшенням ексудації плазми і виходу нейтрофілів, базофілів, еозинофілів і лімфоцитів в просвіт бронхів, адгезії цих клітин і виділення медіаторів алергії і запалення.

β 2 -адреноміметики тривалої дії комбінують з інгаляційними глюкокортикоїдами. Випускають комбіновані препарати салметерола з флутіказоном (сере-

тид) і формотеролу з будесонидом (сімбікорт). Побічні ефекти β 2 - адреноміметиків обумовлені активацією β 2 - адренорецепторів серця, а також пресинаптических β 2 -Адренорецепторів, що підвищують виділення норадреналіну.

Лікарські засоби цієї групи можуть викликати гіпокаліємію з подовженням на електрокардіограмі (ЕКГ) інтервалу Q- T, збільшують в крові рівень вільних жирних кислот, інсуліну, глюкози, пірувату і лактату. Звикання до β 2 - адреноміметиків формується повільніше, ніж до ізопреналіна, але при збереженні їх бронхолітичної дії триває приховане, масковане запалення в бронхах. β 2 - адреноміметиків короткої дії (сальбутамол, фенотерол) вводять внутрішньовенно крапельно та приймають всередину як токолітики (засобів, що розслабляють матку) при загрозі викидня, передчасних пологів і плацентарної недостатності. Дози для досягнення токолітичного ефекту більш високі, ніж для бронхолітичної. При застосуванні β 2 -адреноміметиків в акушерській практиці необхідно рахуватися з ризиком набряку легенів у породіллі, а також з небезпекою гіпергідрації, тахікардії та аритмії у плода та новонародженого. Найбільш безпечний як токолітик фенотерол, який утворює глюкуронові кон'югати, не здатні проникати через плаценту. Усі β-адреноміметики протипоказані при тиреотоксикозі, артеріальної гіпертензії, атеросклерозі, ІХС, аритмії, серцевої недостатності, цукровому діабеті, вагітності, дітям до 2 років.

Допамін (дофамін)

Допамін є аналогом дофаміну - медіатора центральної і периферичної нервової системи. Ідентифіковано різні типи рецепторів дофаміна. D 1 - рецептори активують аденілатциклазу, підвищують синтез внутрішньоклітинного цАМФ. D 2 рецептори інгібують аденілатциклазу, гальмують продукцію цАМФ, збільшують калієву провідність мембран, знижують кальцієву провідність.

Допамін, отриманий синтетичним шляхом, застосовують для надання невідкладної допомоги. Він погано проникає в ЦНС внаслідок високої полярності молекули і викликає в основному периферичні ефекти, але є виключення з цього положення: у дітей допамін добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Фармакологічна дія допаміну залежить від дози. У мінімальних дозах [0,5-2,0 мкг / (кгхмін)] він активує D 1 -рецептори і викликає розширення мозкових, коронарних, мезентеріальних, ниркових судин, збільшує діурез. У дозах 2-3 мкг / (кгхмін) допамін активує β 1 -адренорецептори серця, що призводить до посилення серцевих скорочень і збільшення серцевого викиду. У дозах 7-10 мкг / (кгхмін) активує пресинаптичні β 2 -адренорецептори зі збільшенням виділення норадреналіну з адренергічних закінчень. Така дія супроводжується тахікардією і навіть аритмією. У ще більш високих дозах [15 мкг / (кгхмін)] допамін, активуючи α 1 - адренорецептори, викликає звуження судин, підйом АТ, погіршує ниркový кровообіг, зменшує діурез.

При введенні допаміну в високих дозах раціональна комбінація з лікарськими засобами, які поліпшують кровопостачання нирок, наприклад з натрію нітропрусидом. Допамін гальмує синтез альдостерону. Допамін швидко інактивується МАО, період напівелімінації становить не більше 9 хв. Допамін вводять внутрі-

шньовенно крапельно під контролем артеріального, венозного тиску та ЕКГ при кардіогенному, травматичному, токсичному, післяопераційному, гіповолемічного (в поєднанні з кровозамінниками) шоці, гострій серцевій недостатності. Тривалість терапії не повинна перевищувати 2-3 днів, так як швидко розвивається звикання (тахіфілаксія). Для передозування допаміну характерні тахікардія, аритмія, гіпоксія міокарда, легенева і системна артеріальна гіпертензія, гіпофосфатемія, олігурія. При введенні допаміну в дуже високих дозах можливо шлункова кровотеча, різко погіршується периферичний кровообіг з розвитком гангрени. У хворих на бронхіальну астму допамін викликає напади бронхоспазму. При його попаданні в підшкірну клітковину виникає небезпека некрозу.

Допамін протипоказаний при тиреотоксикозі, феохромоцитомі, бронхіальній астмі, глаукомі, доброякісної гіперплазії передміхурової залози. При вагітності його призначають тільки за життєвими показаннями.

Адреноміметики непрямої дії

Ефедрин

Ефедрин - алкалоїд ефедри хвощевої (Ephedra equisetina, кузьмичева трава), відомої народній медицині вже більше 5000 років. Ефедрин застосовують з 1924 р Природний ефедрин є L-ізомер, синтетичний препарат є менш активним рацематом. За хімічною структурою ефедрин близький до адреналіну, але позбавлений гідроксилів в ароматичному кільці, відрізняється низькою полярністю і високу ліпофільність. У механізмі дії ефедрину поєднуються непрямі і прямі адреноміметичні ефекти. Цей адреноміметик: • витісняє норадреналін з гранул адренергічних закінчень за конкурентним принципом (без екзоцитозу інших компонентів гранул); • пригнічує МАО; • гальмує нейрональне захоплення норадреналіну; • активує адренорецептори (переважно β-адренорецептори). Про непрямому характері адреноміметичного впливу свідчить феномен тахіфілаксії: при введенні ефедрину через короткі інтервали часу гіпертензивну дію втрачається. Тахіфілаксія обумовлена виснаженням фонду норадреналіну в гранулах.

Місцева дія

Місцеві ефекти ефедрину такі ж, як адреналіну, але ефедрин діє слабше і триваліше. Він розширює зіниці, знижує внутрішньоочний тиск, викликає спазм судин шкіри і слизових оболонок. Ефедрин в формі очних крапель застосовують для огляду очного дна і при кон'юнктивіті, в формі назальних крапель - при риніті і гайморіті.

Резорбтивна дія

Ефедрин має властивості психомоторного стимулятора, близькими до ефектів типового представника цієї групи амфетаміну. Він підвищує фізичну і розумову працездатність, додає бадьорості, бажання трудитися, тимчасово 20 зменшує потребу уві сні, покращує настрій, оживляє моторику, тонізує дихальний і судиноруховий центри довгастого мозку.

При систематичному прийомі ефедрину можливий розвиток психічної залежності. Стимуляція психомоторної сфери обумовлена непрямим адрено- і дофаміноміметичною дією ефедрину на синапси ретикулярної формації, таламуса, гіпоталамуса, лімбічної системи. Ефедрин стимулює серцеву діяльність і підвищує

артеріальний тиск. Ці ефекти слабкіші, але в 7-10 разів триваліший аналогічних ефектів адреналіну. Ефедрин підвищує артеріальний тиск, оскільки тонізує судиноруховий центр. Менше значення має активація адренорецепторів судин. Покращує кровотік в серці, скелетних м'язах, звужує судини шкіри, слизових оболонок і органів черевної порожнини. Помірно розширює бронхи, розслаблює кишечник, матку, викликає гіперглікемію.

Показання до застосування ефедрину • Енурез (нічне нетримання сечі) - ефедрин знижує глибину сну, підвищує тонус сфінктера сечового міхура. Приймають всередину на ніч. • Нарколепсія (патологічна сонливість) - ефедрин підвищує рівень неспання головного мозку і працездатність. Призначають всередину. • Профілактика судинного колапсу при спинномозковій та епідуральній анестезії - ефедрин тонізує судиноруховий центр і проявляє фізіологічний антагонізм з місцевими анестетиками, що пригнічують цей центр. Вводять підшкірно або внутрішньом'язово. • Анафілактичний шок, гостра артеріальна гіпотензія при інфекційних захворюваннях, травмах, крововтраті. Ефедрин вводять внутрішньовенно повільно. Побічна дія ефедрину: нервове збудження, інсомнія, тремор, психічна залежність, серцебиття, затримка сечі, блювота, посилення потовиділення. Ефедрин протипоказаний при інсомнії, артеріальної гіпертензії, атеросклерозі, органічних захворюваннях серця, тиреотоксикозі.

Адреноблокатори. Симпатолітики

Класифікація АДРЕНЕРГІЧНИХ засобів:

1) α-, β-адреноблокатори ─ лабеталол, проксодолол, карведілол;

2) α-адреноблокатори:

- неселективні (α_1 + α_2) ─ дигідроерготамін, ніцерголін серміон), фентоламін, аміназин, пірроксан;

- селективні (α_1) ─ празозин, доксазозин, теразозин;

3) β-адреноблокатори:

- неселективні (β_1 + β_2) ─ пропранолол (анаприлін, обзидан, індерал), надолол, тимолол; окспренолол, пиндолол[1];

- селективні (β_1) ─ атенолол, метопролол, бісопролол, ацебутолол[2], целіпролол[3];

4) симпатолітики ─ резерпін, октадин

α -адреноблокатори α-адреноблокатори повністю усувають гіпертензивний вплив селективного α-адреноміметика фенілефрину, послаблюють ефекти норадреналіну, зумовлені дією на α-адренорецептори (при цьому зберігаються β 1 -адреноміметичні ефекти). На тлі α-адреноблокаторів адреналін знижує артеріальний тиск, так як судинозвужувальні α-адренорецептори блоковані, а судинорозширювальні β 2 -адренорецептори залишаються доступними для активації.

α-адреноблокуючою активністю володіють: • фентоламін - похідне імідазолу; • троподіфен - ефір аміноспирту тропіну; • пророксан - похідне піролідину; •

[1]Бета-адреноблокатор з внутрішньою симпатоміметичною активністю

[2]Бета-адреноблокатор з внутрішньою симпатоміметичною активністю

[3]Бета-адреноблокатор з внутрішньою симпатоміметичною активністю

ніцерголін - синтетичний аналог алкалоїдів ріжків, містить залишки лізергінової і нікотинової кислот. α-адреноблокатори чинять гіпотензивну дію в результаті пригнічення судинного центру, розширення артерій і ємнісних вен. АТ знижується по ортостатичному (постуральному) типу - значно сильніше у вертикальному положенні, ніж в горизонтальному. При різкому підйомі можливий ортостатичний колапс з втратою свідомості. Для профілактики ортостатичний колапс після введення αадреноблокаторів необхідно лежати протягом 1-2 ч. Розширення вен супроводжується зменшенням переднавантаження на серце. α-адреноблокатори розслаблюють прекапілярні сфінктери. Це покращує внутріорганного кровообігу, ліквідує гіпоксію тканин, підсилює аеробні процеси біоенергетики і синтез АТФ. Блокада пресинаптичних α 2 -адренорецепторів збільшує виділення норадреналіну, а також порушує його нейрональне і екстранейрональне захоплення.

Норадреналін, активуючи β-адренорецептори, викликає тахікардію, підвищує скоротність міокарда, його потреба в кисні, стимулює секрецію реніну. В результаті послаблюється гіпотензивний ефект α-адреноблокаторів. α-адреноблокатори звужують зіниці без зміни акомодації (при застосуванні в очних краплях), стимулюють перистальтику кишечника і секрецію шлункового соку. Фентоламін блокує 5-НТ-рецептори і калієві канали мембран, зменшує виділення гістаміну з тучних клітин, пригнічує продукцію інсуліну. Пароксан (піроксан) блокує центральні α-адренорецептори і перешкоджає залученню ядер гіпоталамуса і симпатичних центрів в реакції стресу, зменшує психічну напругу і тривогу подібно денним анксіолітикам, гальмує секрецію гормонів гіпофіза і глюкокортикоїдів.

Ніцерголін надає не тільки α-адреноблокуючу, але і міотропну спазмолітичну дію, оскільки в молекулі присутня нікотинова кислота. Розширює судини головного мозку, покращує мозковий кровообіг і пластичні процеси в нейронах, збільшує споживання мозком кисню і глюкози, гальмує агрегацію тромбоцитів. Має властивості ноотропного засобу, так як покращує пам'ять і увагу. Не викликає гіпотензії.

Селективні α1-адреноблокатори

Недоліки неселективних α-адреноблокаторів, пов'язані з їх впливом на пресинаптичні α 2 -адренорецептори, спонукали до створення селективних блокаторів постсинаптичних α 1 -адренорецепторів. Найбільш відомі лікарські засоби цієї фармакологічної групи: • празозин; • алфузозін; • доксазозин; • тамсулозин; • теразозин. Празозин володіє в 1000 разів більш вираженим аффінітетом до α 1 -адренорецепторів, ніж до пресинаптическим α 2 -адренорецепторів.

Крім α 1 – адреноблокуючих властивостей, має міотропну спазмолітичну, оскільки пригнічує фосфодіестеразу і викликає накопичення цАМФ. Празозин зменшує регіонарний судинний опір, тонус периферичних вен, викликає сильну ортостатичну гіпотензію, особливо при першому прийомі (феномен першої дози). У зв'язку з цим в перший раз празозин приймають в половинній дозі, перед сном, скасувавши попередньо сечогінні засоби. Празозин знижує переднавантаження і постнавантаження на серце, кровонаповнення судин легенів, збільшує

скоротливість міокарда, покращує внутрішньосерцеву гемодинаміку, викликає регрес гіпертрофії лівого шлуночка, гальмує агрегацію тромбоцитів. Зменшує концентрацію атерогенних фракцій ліпідів в плазмі - ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів і холестерину. Підвищує чутливість тканин до інсуліну, не впливає на екскрецію сечової кислоти.

Терапія празозином супроводжується розвитком ранньої (через 3-4 дні) і пізньої (через 1-2 тижні) толерантності до гіпотензивним ефекту. Механізм толерантності - погіршення ниркового кровотоку зі збільшенням ОЦК. Празозин деметилюється в печінці з утворенням 4 активних метаболітів, на які припадає 25% фармакологічної активності. Гіпотензивний ефект празозину розвивається через 2-3 години після прийому всередину і триває протягом 4-6 ч. При регулярному прийомі стабільне зниження АТ настає через 4-6 тижнів і зберігається протягом декількох днів після відміни (діють активні метаболіти).

Алфузозін, доксазозин, тамсулозин і теразозин покращують динаміку сечовипускання, блокуючи α 1А -адренорецептори шийки сечового міхура, уретри і гіпертрофованої передміхурової залози, покращують кровопостачання і біоенергетику детрузора сечового міхура. Доксазозин і теразозин знижують АТ без виникнення рефлекторної тахікардії та ефекту першої дози, зменшують концентрацію атерогенних фракцій ліпопротеїнів в плазмі, збільшують кількість ліпопротеїнів високої щільності (ЛВП) і тканинного активатора плазміногену, пригнічують синтез колагену в судинній стінці і агрегацію тромбоцитів.

Сприяють регресу гіпертрофії лівого шлуночка. Гіпотензивну дію доксазозину зберігається 24 год, теразозіна - 18 ч. Алфузозін і тамсулозин мало впливають на серцево-судинну систему. Застосування α -адреноблокаторів Застосування α-адреноблокаторів в клінічній практиці обмежена. α 1 - Адреноблокатори (празозин, доксазозин, теразозин) є засобами другого ряду для тривалої терапії артеріальної гіпертензії. Їх призначення переважно при таких супутніх захворюваннях, як доброякісна гіперплазія передміхурової залози, еректильна дисфункція, цукровий діабет, атерогенна дислипідемія, облітеруючий ендартеріїт нижніх кінцівок, бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень, а також у злісних курців.

Алфузозін, тамсулозин і в другу чергу доксазозин, теразозин і празозин застосовують при доброякісної гіперплазії передміхурової залози із слабко вираженою симптоматикою у хворих, які очікують операції, або у тих, хто хотів би уникнути хірургічного втручання, а також для реабілітації в післяопераційному періоді. Додаткові показання до застосування α 1 - адреноблокаторів: розлади сечовипускання при хронічному простатиті, обструктивні порушення сечовипускання у жінок, сечокам'яна хвороба з конкрементами в нижній третині сечоводу. Важливе показання до застосування неселективних α-адреноблокаторів фентоламіна і троподіфена - купірування і профілактика гіпертонічної кризи при феохромоцитомі 1 (в тому числі під час операції) і гіпертонічного кризу, викликаного різкою відміною клонідину, вживанням тірамінвмістніх продуктів на тлі лікування інгібіторами МАО.

Фентоламін і троподіфен застосовують при трофічних виразках кінцівок, ранах, які погано загоюються, пролежнях, відмороженнях, оклюзійних порушеннях периферичного кровообігу - хвороби Рейно, облітеруючому ендартеріїті, акроціанозі, в початковій стадії атеросклеротичної гангрени. Ніцерголін застосовують при гострих і хронічних порушеннях мозкового кровотоку (атеросклерозі, тромбозі або емболії судин головного мозку, транзиторною ішемічною атаці), судинної деменції. Пророксан показаний для профілактики морської і повітряної хвороби, при морфіну і алкогольному абстинентному синдромі, діенцефальному кризі симпатоадреналового типу, синдромі Мен'єра, тривожно-депресивний синдром, алергічних дерматозах. α-адреноблокатори раніше застосовували для лікування серцевої недостатності. В даний час встановлено, що вони підвищують летальність таких хворих.

Побічні ефекти α-адреноблокаторів: ортостатична гіпотензія, тахікардія, підвищення потреби серця в кисні (аж до нападів стенокардії), сухість у роті, диспепсія, набряки кінцівок, шкірні алергічні реакції. α-адреноблокатори протипоказані при гіпотензивних станах (систолічному АТ менше 80 мм рт.ст.), схильності до ортостатичних реакцій, вираженому атеросклерозі коронарних і мозкових судин, тахікардії, аортальному стенозі, відкритому боталловому протоці, пороках серця зі зниженим кровонаповненням лівого шлуночка, вагітності, лактації, дітям до 12 років. Фентоламін протипоказаний при тяжкій патології нирок, доксазозин не призначають при захворюваннях печінки.

β-*адреноблокатори.*

β -адреноблокатори 24 β-адреноблокатори є конкурентними антагоністами норадреналіну і адреналіну щодо β-блокатори. Терапевтичні ефекти β-адреноблокаторів обумовлені переважно блокадою β 1 -адренорецепторів. Перше лікарський засіб цієї групи, не втратило значення до теперішнього часу, - пропранолол. Його створив на початку 1960-х рр. шотландський фармаколог Джеймс Уайт Блек.

Після публікації в журналі «Ланцет» в 1964 р пропранолол почали застосовувати в кардіології. За відкриття βадреноблокаторів (а також блокаторів Н 2 - рецепторів) Дж. Блек в 1988 р був удостоєний Нобелівської премії. Один з перших кардіоселективних β 1 - адреноблокаторів - метопролол - застосовується з 1975 р До неселективних блокаторів всіх типів β-адреноблокатори (β 1 , β 2 , β 3), крім пропранололу, відносяться: • надолол; • пиндолол; • тимолол.

Ефекти і застосування β -адреноблокаторів

Антиангінальна дія β-адреноблокаторів обумовлено зниженням потреби серця в кисні. Лікарські засоби цієї групи: • зменшують ЧСС; • обмежують окислення в серці вільних жирних кислот, пригнічуючи ліполіз в жировій тканині (окислення жирних кислот вимагає великих витрат кисню); • подовжують діастолу, під час якої відбуваються перфузія міокарда кров'ю і перерозподіл кровотоку до його субендокардіальним верствам; • покращують колатеральний кровообіг. β-адреноблокатори відновлюють відповідність між потребою міокарда в кисні і його доставкою.

Однак вони можуть зменшувати загальний коронарний кровотік, викликаючи коронарний вазоспазм. Коронарні артерії звужуються внаслідок блокади β 2 - адренорецепторів. У хворих варіантної стенокардією βадреноблокатори провокують напад загрудинного болю. Незважаючи на звуження коронарних судин, β-адреноблокатори здатні покращувати кровотік в зоні ішемії. Це обумовлено тим, що в постраждалих від гіпоксії ділянках міокарда артерії паралітично розширені через підвищену концентрації вуглекислоти, іонів водню і інших кислих продуктів.

Звуження артерій непошкоджених регіонів міокарда під впливом β-адреноблокаторів сприяє перерозподілу крові в зону ішемії. β-адреноблокатори відновлюють кровотік, перешкоджаючи формуванню атеросклеротичних бляшок у коронарній системі. Вони сповільнюють турбулентний потік крові в місцях розгалуження артерій, що зменшує пошкодження ендотелію, його інфільтрацію ліпідами, агрегацію тромбоцитів, виділення цитокінів. Знижують спорідненість ЛНП до білків артеріальної стінки, пригнічують лецитин-холестерин-ацілтрансферазу - фермент, відповідальний за етерифікацію холестерину і його накопичення в судинній стінці.

β-адреноблокатори (найбільшою мірою ліпофільні) надають кардіопротективну дію: • підвищують виділення простацикліну з ендотелію судин, що пригнічує агрегацію тромбоцитів і запобігає тромбоутворення в коронарної системі; • стабілізують плазматичну і лізосомальну мембрани; • виявляють антиоксидантні властивості; • полегшують дисоціацію оксигемоглобіну.

β-адреноблокатори застосовують для лікування стабільної стенокардії напруги, нестабільної стенокардії, безбольової ішемії і інфаркту міокарда, вторинної профілактики ІХС. Вони особливо показані при супутніх артеріальної гіпертензії та аритмії. При інфаркті міокарда β-адреноблокатори зменшують зону некрозу, знижують небезпеку розриву серця, шлуночкової фібриляції і постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка (виражена дилатація і зміна геометричної форми). Вони особливо ефективні у хворих ускладненим інфарктом міокарда, які страждають аритмією і серцевою недостатністю.

Кращі результати отримані при призначенні β-адреноблокаторів в перші 2 дні після коронарної катастрофи. Під час лікування β-адреноблокаторами необхідно контролювати ЧСС (не менше 45-50 в хвилину) і АТ, періодично реєструвати ЕКГ і проводити ехокардіографію.

Небезпечні симптоми побічної дії: запаморочення, слабкість, головний біль, задишка, вологі хрипи в легенях.

Антиаритмічна дія β-адреноблокатори зменшують автоматизм синусового, атріовентрикулярного вузлів і ектопічних джерел (в більшій мірі в шлуночках). Засоби цієї групи застосовують для купірування і курсового лікування синусової тахікардії, суправентрикулярной пароксизмальної тахікардії, тріпотіння передсердь, тахісистоличної форми фібриляції передсердь, суправентрикулярних і шлуночкової екстрасистолії. β-адреноблокатори особливо ефективні при аритмії у хворих з високим симпатичним тонусом (тиреотоксикоз, ревматизм, наркоз, отруєння серцевими глікозидами), супутньої ІХС, пролапсом мітрального клапа-

ну, гіпертрофічною кардіоміопатією, при вроджених і набутих синдромах подовження інтервалу QT.

Гіпотензивна дія Механізм гіпотензивної дії β-адреноблокаторів залишається не зовсім зрозумілим. Відомо, що засоби цієї фармакологічної групи: • зменшують серцевий викид на 15-20%; • знижують збудливість судинного центру і структур головного мозку, що беруть участь в регуляції артеріального тиску при психоемоційних впливах, - лімбічної системи і гіпоталамуса; • зменшують на 60% продукцію реніну юкстагломерулярним апаратом нирок; • блокують пресинаптичні β-адренорецептори, що супроводжується зменшенням виділення норадреналіну; • стимулюють утворення простацикліну.

Гіпотензивний ефект β-блокаторів не корелює зі зменшенням активності реніну і концентрації норадреналіну в крові. Хворі з високою активністю реніну не відрізняються підвищеною чутливістю до терапії. Як розчинні в ліпідах (проникаючі через гематоенцефалічний бар'єр), так і водорозчинні (що не надходять у головний мозок) засоби впливають на артеріальний тиск в однаковій мірі. Після прийому пропранололу та інших засобів, що блокують не тільки β 1 - адренорецептори серця, але і β 2 -адренорецептори судин, спочатку знижується систолічний АТ. Діастолічний АТ в перші дні лікування може навіть збільшуватися. β-адреноблокатори усувають судинорозширювальний вплив β 2 - адренорецепторів, а також викликають спазм артерій у відповідь на недостатнє роздратування барорецепторів аорти і каротидного синуса зниженим серцевим викидом крові. Діастолічний АТ зменшується через 1-2 тижні регулярного прийому, коли пригнічується секреція реніну і завершується адаптація до зменшеного серцевого викиду. β-адреноблокатори є засобами першого ряду при артеріальній гіпертензії з гіперкінетичним типом кровообігу. Вони усувають рефлекторне підвищення симпатичного тонусу, що виникає при прийомі вазодилататорів.

Кардіоселективні β- адреноблокатори найкращими є на пізніх стадіях артеріальної гіпертензії, коли в процес втягуються нирки, при супутніх цукровому діабеті, захворюваннях легенів. Зокрема, кардіоселективні βадреноблокатори зменшують протеїнурію. β-адреноблокатори не викликають ортостатичних явищ, перешкоджають підвищенню артеріального тиску при стресі, фізичних зусиллях, обмежують венозний повернення крові (зменшують переднавантаження), перешкоджають агрегації тромбоцитів, покращують мікроциркуляцію, попереджають гіпокаліємію. При прийомі β-адреноблокаторів протягом 6-12 міс зменшуються гіпертрофії лівого шлуночка і пре капілярних сфінктерів. Звикання до гіпотензивній дії β-адреноблокаторів не розвивається. На результати фармакотерапії β-адреноблокаторами впливає поліморфізм гена, що відповідає за синтез β 1 - адренорецепторів. Заміни в нуклеотидної послідовності гена супроводжуються посиленням гіпотензивного ефекту.

Лікувальна дія при серцевій недостатності

β-адреноблокатори застосовують для лікування ХСН. При цьому захворюванні активується симпатоадреналова система. Зростає продукція норадреналіну, порушується його метаболізм, що веде до надмірної активації β-блокаторів. В результаті збільшуються перед- і постнавантаження, кисневий запит серця, кардіо-

міоцити перевантажуються іонами кальцію, виникає електрична нестабільність міокарда (кардіоміопатія перевантаження). Майже у всіх хворих ХСН при добовому моніторуванні ЕКГ виявляють небезпечні для життя шлуночкові аритмії. Норадреналін також звужує коронарні артерії, викликає гіпертрофію, апоптоз і некроз кардіоміоцитів, ішемію і фіброз міокарда, активує ренінангіотензінову систему (РАС).

Кардіоселективні β-адреноблокатори (бісопролол, метопролол і небіволол) є засобами вибору при систолічною ХСН II-IV функціонального класу з низькою фракцією викиду і тахікардією, а також при безсимптомній систолічної дисфункції лівого шлуночка після інфаркту міокарда. βадреноблокатори, зменшуючи ЧСС, забезпечують повноцінну діастолу, підвищують скоротливість міокарда і фракцію викиду, перешкоджають гіпертрофії і фіброзу міокарда, надають антиаритмічну і кардіопротективну дію, пригнічують продукцію реніну і ангіотензину II.

Важливим ефектом βадреноблокаторів є усунення десенситизації β-блокаторів з відновленням їх реакції на адренергічну стимуляцію. β-адреноблокатори добре зарекомендували себе для лікування ХСН на тлі дилатаційною дисфункції міокарда (фіброзу і гіпертрофічної кардіоміопатії). β-адреноблокатори при ХСН призначають в малих дозах (1 / 8 терапевтичної дози) в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторами рецепторів ангіотензину II. Дози подвоюють кожні 2-4 тижні під контролем показників функції міокарда і АТ. Початок лікування може супроводжуватися клінічними погіршенням у 10-20% хворих. Відновлення серцевої діяльності відбувається з третього місяця терапії.

Лікувальна дія при глаукомі

Тимолол при застосуванні у формі очних крапель пригнічує секрецію внутрішньоочної рідини і покращує її відтік. Знижує внутрішньоочний тиск при всіх формах глаукоми протягом 24 год. Небажані місцеві ефекти тимолола: кон'юнктивіт, блефарит, блефароптоз, кератит, диплопія.

Психотропна дія

Пропранолол і інші ліпофільні β-адреноблокатори, як денні анксіолитики, зменшують страх, тривогу, запобігають панічні стани, усувають патологічну агресивність, послаблюють центральні ланки активації серцево-судинної системи при фізичному навантаженні і емоційному стресі.

Противотривожна дія вносить позитивний внесок в лікувальний ефект при стенокардії, аритмії, артеріальної гіпертензії, тиреотоксикозі, ессенциальному треморі, хвороби Паркінсона.

Прийом пропранололу можна рекомендувати артистам і ораторам при страху перед публічними виступами.

Побічні ефекти неселективних β -адреноблокаторів

При прийомі неселективних β-адреноблокаторів в низьких дозах частота побічних ефектів становить 0-15%, в середніх дозах - 8-23%, в високих - 20- 30%. β-адреноблокатори пригнічують серце в спокої: викликають брадикардію, блокаду атріовентрикулярного вузла та інших відділів провідної системи серця, серцеву

недостатність, артеріальна гіпотензія, набряки. Вони блокують β 2 - адренорецептори гладких м'язів, тому викликають спазм коронарних і периферичних судин (аж до ішемічної гангрени кінцівок), бронхоспазм, скорочення вагітної матки, посилюють перистальтику кишечника. β-адреноблокатори гальмують глікогеноліз і у хворих на цукровий діабет 1-го типу підсилюють гіпоглікемію, спричинену цукрово-знижуючими засобами. Крім того, β-адреноблокатори маскують важливі симптоми гіпоглікемії: тахікардію, тремор, пітливість. У хворих на цукровий діабет 2-го типу β-адреноблокатори посилюють інсулінорезистентність, оскільки звужують артерії і цим перешкоджають утилізацію глюкози в скелетних м'язах. β-адреноблокатори впливають на метаболізм ліпідів. У перші 2 місяці лікування в плазмі збільшується концентрація тригліцеридів (знижується активність ендотеліальної ліпопротеінліпази), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛОНП), зменшується концентрація ЛВП, хоча концентрація холестерину не змінюється. β-адреноблокатори можуть викликати еректильну дисфункцію.

У найближчі дні після припинення прийому β-блокаторів іноді розвивається синдром віддачі з посиленням ішемії міокарда, що проявляється почастішанням нападів стенокардії, негативною динамікою на ЕКГ, підвищеним ризиком інфаркту міокарда і навіть раптової серцевої смерті.

Досить регулярного прийому β-блокаторів протягом 3 міс, щоб після різкого завершення лікування розвинувся синдром віддачі. Тривалість синдрому віддачі становить 1-21 діб, найбільш виражені порушення виникають в перші 7 днів після припинення прийому. Механізм синдрому віддачі складається в реадаптації реакцій метаболізму, на які впливають β-адреноблокатори. На тлі лікування відбувається новоутворення β-адреноблокаторів (up-регуляція), гальмуються перетворення тироксину в трийодтиронін, секреція реніну, знижується агрегація тромбоцитів і спорідненість гемоглобіну до кисню. Після скасування β-адреноблокаторів норадреналін і адреналін активують додаткову кількість βблокаторів, зростає концентрація трийодтироніну, збільшується активність реніну і тромбоксану А 2 , порушується дисоціація оксигемоглобіну і ускладнюється надходження кисню в кардіоміоцити. Для профілактики синдрому віддачі дозу β-блокаторів зменшують поступово, протягом 2 тижнів. β-адреноблокатори необхідно припинити за 48 годин до планового хірургічного втручання, але після операції прийом відновлюють.

Кардіоселективні β 1 адреноблокатори

Кардіоселективні β 1 -адреноблокатори в малих дозах надають селективну дію на серце. Індекс кардіоселективності (сооотношеніе блокад β 1 - і β ,, - адренорецепторів) становить для атенололу 35, бісопрололу - 75, бетаксололу та метопрололу - 25, небівололу - 290. Кардіоселективні β 1 -адреноблокатори рідше викликають спазм гладкої мускулатури артерій і бронхів, еректильну дисфункцію, гіпоглікемію у хворих на цукровий діабет 1-го типу та інсулінорезистентність при цукровому діабеті 2-го типу.

Кардіоселективні β 1 -адреноблокатори перешкоджають розвитку атеросклерозу. При цукровому діабеті засоби цієї групи завдяки зниженню артеріального тиску зменшують ризик серцево-судинної патології. При інфаркті міокарда

кардіоселективні β 1 -адреноблокатори безпечніше неселективних засобів, так як не підвищують периферичний опір судин і постнавантаження на серце. До групи кардіоселективних β 1 -адреноблокаторов відносяться: • атенолол; • бетаксолол; • бісопролол; • метопролол; • есмолол. Есмолол відрізняється вираженими антиаритмічними, антиангінальними, гіпотензивними властивостями і коротким періодом напівелімінаціі (9 хв). Його застосовують в невідкладної кардіології для купірування фібриляції передсердь, гіпертонічного кризу, артеріальної гіпертензії і тахікардії в інтра- і періопераційному періодах, а також для керованої гіпотензії, призначають при інфаркті міокарда. β -Адреноблокатори з судинорозширювальну дію

Небіволол найбільш селективно блокує β 1 -адренорецептори і розширює судини, стимулюючи виділення NO 1 з ендотелію великих (ємнісних) і дрібних (резистивних) артерій. Небіволол збільшує продукцію NO за участю пуринових рецепторів P2Y і рецепторів естрогенів, потенціює вплив, що активує 5-НТ 1А рецепторів на активність NO-синтази, гальмує інактивацію NO супероксидних радикалів.

Небіволол також підвищує утворення простацикліну, зменшує продукцію ендотеліну-1 і ангіотензину II. Важливими плейотропними ефектами небівололу, не пов'язаними з блокадою β 1 -адренорецепторів, є: • антиоксидантний; • протизапальний (зниження концентрації С-реактивного білка в плазмі і експресії молекул клітинної адгезії в ендотелії); • антитромбічний (зменшення адгезії та агрегації тромбоцитів, стимуляція синтезу простацикліну і підвищення активності тканинного активатора плазміногену); • протиатеросклеротичний (зменшення концентрації в плазмі тригліцеридів і загального холестерину, проникності судинної 30 стінки для ЛНП, гальмування проліферації і міграції гладком'язових клітин в інтиму, збільшення концентрації ЛВП); • метаболічний (зниження інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу в результаті поліпшення утилізації глюкози в скелетних м'язах, підвищення продукції в жировій тканині адипонектину).

Небіволол НЕ звужує бронхи, поліпшує нирковий кровообіг і має слабку сечогінну дію.

Фармакокінетика β -адреноблокаторів Фармакокінетика β-адреноблокаторів залежить від їх ліпофільних або гідрофільних властивостей. Ліпофільні засоби - пропранолол, небіволол, бісопролол. Помірну ліпофільність мають метопролол, піндолол, бетаксолол. Гідрофільні властивості мають надолол і атенолол. Ліпофільні β-адреноблокатори: • володіють високою біодоступністю при прийомі всередину; • піддаються пресистемній елімінації (50-85% дози інактивується при першому проходженні через печінку, тобто до надходження до β-адренорецепторів); • зв'язуються з білками плазми на 80-95%; • мають переважно метаболічний кліренс (окислюються ізоферментом 2D6; окислення пропранололу також каталізують ізоферменти 1А2, 2С18, 2С19 та 3А4) і відносно короткий період напівелімінаціі (зазвичай приймають 2-3 рази на добу); • можуть бути призначені хворим зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (15-35 мл / хв); • впливають на мозковий кровообіг і ЦНС, оскільки накопичуються в голов-

ному мозку в концентрації, в 13-20 разів вищою, ніж в крові; • значно знижують ризик смерті при серцево-судинних захворюваннях, так як підвищують тонус центру блукаючого нерва і мають виражені антиаритмічні і проти ішемічні ефекти; • надають більш значне кардіопротективну дію.

Гідрофільні βадреноблокатори: • погано всмоктуються з кишечника; • не інактивуються в печінці при першому пасажі; • присутні в крові здебільшого у вигляді вільних молекул, так як мало зв'язуються з білками плазми; • погано проникають у головний мозок і можуть бути призначені при кардіологічних захворюваннях у людей похилого віку, які страждають на депресію; • повільно елімінуються нирками, мають тривалий період напівелімінації; • не протипоказане пацієнтам з печінковою недостатністю.

Біодоступність β-адреноблокаторів збільшується при прийомі після їжі. Це обумовлено перерозподілом кровотоку: збільшенням кровопостачання кишечника і «обкраданням» печінки, в результаті чого знижується метаболічна активність гепатоцитів. Надходження β-адреноблокаторів в системний кровотік збільшується у людей похилого віку у зв'язку з пригніченням систем біотрансформації в печінці, а також при цирозі печінки. Пропранолол, метопролол і небіволол перетворюються в печінці в активні метаболіти. Відомо, що 30% ефективності метопрололу обумовлено дією активних метаболітів - α-гідроксиметил-метопрололу і Одіметілметопролола, що утворюються за участю ізоферменту 2D6.

При носійстві функціонально дефектних алельних варіантів гена CYP2D6 швидкість біотрансформації і кліренс метопрололу знижуються. Це супроводжується розвитком побічних ефектів: вираженої гіпотензії, брадикардії, атріовентрикулярної блокади. Для ефективної і безпечної фармакотерапії в таких випадках дозу метопрололу необхідно знижувати. Встановлено індивідуальні відмінності біодоступності небівололу. У пацієнтів з швидким метаболізмом біодоступність небівололу становить 12%, період навівелімінації укорочений до 10 год, у людей з повільним метаболізмом (при носійстві алельних варіантів гена CYP2D6) біодоступність небіволола майже повна, концентрація в крові вище в 23 рази, період напівелімінації - 30- 50 ч. Есмолол швидко гідролізується арілестеразою еритроцитів, печінки і нирок з утворенням неактивного деетеріфіцірованного метаболіту і метанолу. β-адреноблокатори класифікують за тривалістю ефекту.

• Засоби тривалої дії (період напівелімінації - 6-24 год): надолол, атенолол, бісопролол, бетаксолол.

• Засоби з середньою тривалістю дії (період напівелімінації - 2-5 ч): пропранолол, піндолол, метопролол.

• Засіб короткого дії (період напівелімінації - 9 хв): есмолол.

При повторному прийомі тривалість дії β-адреноблокаторів збільшується: ліпофільні β-адреноблокатори погіршують печінковий кровотік (наприклад, пропранолол знижує кровотік на 30%), а гідрофільні - погіршують нирковий кровообіг і, отже, зменшують нирковий кліренс. Протипоказання до застосування β - адреноблокаторів β-адреноблокатори протипоказані при вираженій брадикардії (ЧСС - менше 45-50 в хвилину), синдром слабкості синусового вузла, синоатріальній блокаді, атріовентрикулярній блокаді, гострої серцевої недостатності, важ-

кої ХСН, гіпотензії (систолічний АТ - менше 90-100 мм рт.ст. .), вазоспастичну стенокардію, облітеруючих захворюваннях судин, бронхіальній астмі, хронічної обструктивної хвороби легень, метаболічний ацидоз, депресії, вагітності. β-адреноблокатори самостійно не застосовують при феохромоцитомі, так як вони підвищують артеріальний тиск і викликають набряк легенів через блокаду судинорозширювальних β 2 -адренорецепторів.

При феохромоцитомі їх можна застосовувати для купірування тахікардії та аритмії тільки в комбінації з α-адреноблокаторами. Можливо обережне застосування кардіоселективних β 1 - адреноблокаторов при супутніх захворюваннях: облітеруючому ендартеріїті, хворобі Рейно, бронхіальній астмі, цукровому діабеті, нирковій недостатності. При призначенні вагітним β-адреноблокаторів, стимулюючи скоротливу активність матки, можуть провокувати передчасні пологи, викликають у плода брадикардію, гіпотензію, гіпоглікемію, пригнічують дихання. Останнім часом деякі β-адреноблокатори стали застосовувати для посилення пологової діяльності у жінок, які страждають гестозом з артеріальною гіпертензією. α, β -адреноблокатори Обидва типи адренорецепторів блокують такі лікарські засоби: • карведилол; • проксодолол; • урапіділ .

Карведилол блокує α 1 -адренорецептори, β-адренорецептори і потенціалзалежні кальцієві канали, має антиоксидантну, кардіопротективну і протиатеросклеротичну дію, знижує інсулінорезистентність. Вплив карведилолу на β 1 -адренорецептори в 12 разів сильніше, ніж дію метопрололу, співвідношення α- і β-адреноблокуючою активності становить 1:23. Блокада α 1 -адренорецепторів супроводжується зниженням навантаження на серце і напруги на стінки лівого шлуночка під час систоли. Карведилол перешкоджає апоптозу кардіоміоцитів, проліферації сполучної тканини в міокарді, його гіпертрофії і ремоделюванню, запобігає розвитку гіпертрофії гладких м'язів і дисфункцію ендотелію артерій, гальмує секрецію реніну. За антиангінальною і гіпотензивною дією, а також за ефективністю при серцевій недостатності карведилол значно перевершує пропранолол. Карведилол має низьку біодоступність (25%) через вираженої пресистемної елімінації. При ХСН його біодоступність підвищується з ростом концентрації в крові в 1,5-2 рази. Карведилол окислюється ізоферментами 1А2, 2С9 і 2D6. Період напівелімінації карведилолу становить 7-10 год. Карведилол призначають при артеріальній гіпертензії, стабільної стенокардії, ХСН. Побічні ефекти і протипоказання до застосування такі ж, як у інших β-адреноблокаторів.

Вітчизняний блокатор α 1 - і β-блокатори і міотропний спазмолітик проксодолол активніше відносно β-блокатори в 100 разів, ніж у відношенні αадреноблокатори. Він зменшує ЧСС, не впливає на атріовентрикулярну і внутрішньошлуночкову провідність. Володіє антиаритмічної активністю з мембраностабілізуючим компонентом (ці ефекти виражені у нього в більшій мірі, ніж у пропранололу). Проксодолол розширює судини легень і серця, виявляє протиішемічну гіпотензивну дію. При застосуванні в формі очних крапель пригнічує продукцію внутрішньоочної рідини і нормалізує підвищений внутрішньоочний тиск. Проксодолол застосовують для курсового лікування артеріальної гіпертензії, стенокардії, купірування гіпертонічного кризу, призначають в очних краплях при відк-

ритокутовій глаукомі. Він добре переноситься, лише в поодиноких випадках викликає брадикардію і тенденцію до ослаблення скорочувальної функції міокарда.

Проксодолол протипоказаний при вираженій брадикардії і серцевої недостатності. Похідне урацилу урапіділ надає «гібридну» дію, так як блокує α 1 -, β 1 - адренорецептори і одночасно є агоністом гальмує пресинаптичні α 2 - адренорецепторів. Він також активує 5-НТ 1А рецептори в ЦНС, що супроводжується центральним гіпотензивним ефектом. Розширює артерії і в меншій мірі вени, зменшує АТ і легеневу гіпертензію, не викликає тахікардії, ортостатичних порушень, феномена першої дози і звикання, розширює бронхи, поліпшує мозковий і нирковий кровообіг, гальмує агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення. Урапіділ вводять внутрішньовенно. Зв'язок з білками плазми - 80%. Він проникає через гематоенцефалічний бар'єр і плаценту. Концентрація в крові знижується в дві фази: спочатку швидко, потім повільно. Велика частина урапідилу перетворюється в печінці в неактивний гідроксильоване похідне. Близько 50-70% незміненого урапідилу і його метаболітів виводиться нирками, решта виводиться у вигляді метаболітів з жовчю.

Період напівелімінаціі становить 3 год. У літніх хворих при печінкової і ниркової недостатності елімінація урапідилу сповільнюється. Урапіділ призначають при важкому перебігу недостатності лівого шлуночка і артеріальної гіпертензії, для купірування гіпертонічного кризу, в тому числі ускладненого енцефалопатією, аневризмою аорти, набряком легенів, бронхоспазмом. У кардіохірургії урапіділ застосовують при артеріальній гіпертензії після аорто-коронарного шунтування.

Урапіділ є зручним засобом для керованої гіпотензії. У рідкісних випадках урапіділ викликає побічні ефекти: запаморочення, загальмованість, тромбоцитопенію, алергічні реакції (свербіж шкіри, висип). Урапіділ протипоказаний при гіперчутливості, стенозі аорти, вагітності і в період грудного вигодовування.

Симпатолітики

Симпатолітики виснажують ресурси норадреналіну в адренергічних нервових закінченнях. Представником симпатолітиків є резерпін - алкалоїд кореня ліани раувольфії змієподібній (Rauwolfia serpentina), що виростає в Індії, Шрі-Ланці, на острові Ява і Малайському півострові. Раувольфія містить близько 50 алкалоїдів, в тому числі аймалин (виявляє антиаритмічну дію) і йохимбін (пресинаптичний α 2 -адреноблокатор). Резерпін є похідним індолу. Він пасивної дифузією надходить в гранули і витісняє з них дофамін і норадреналін.

Медіатори повільно інактивуються в аксоплазме під 34 впливом МАО. Резерпін володіє також властивостями міотропного спазмолітика. У дозах, що перевищують в 2-3 рази звичайні гіпотензивні дози, резерпін виснажує ресурси норадреналіну, дофаміну і серотоніну в ЦНС. Це супроводжується повільно наступаючим антипсихотичною дією. Резерпін зменшує ЧСС, хвилинний об'єм крові, активність реніну в крові, покращує нирковий кровообіг і клубочкову фільтрацію, проявляє протиатеросклеротичні властивості. Розширює переважно артерії і рідко викликає ортостатичні явища. Гіпотензивна дію настає через 2-3 тижнів терапії.

Резерпін застосовують для лікування м'якої та помірної артеріальної гіпертензії, гіпертензії при тиреотоксикозі у випадках резистентності до інших антигіпертензивних засобів. Резерпін входить до складу комбінованих антигіпертензивних засобів (адельфана, бринердин). Резерпін добре всмоктується з кишечника, повністю метаболізується в печінці, метаболіти виводяться з жовчю. Період напівелімінації становить 46-68 год. Резерпін надає ряд побічних ефектів. • Пригнічує серцеву діяльність, знижуючи концентрацію норадреналіну в міокарді. Викликає брадикардію, атріовентрикулярну блокаду, стенокардію, при тривалому застосуванні - серцеву недостатність. • Підвищує парасимпатичний тонус на тлі зниження симпатичного. Викликає звуження зіниць, послаблення акомодації, бронхоспазм, скорочення матки, стимулює перистальтику кишечника. • Викликає стійку до терапії депресію, сонливість, кошмарні сновидіння, паркінсонізм, виразкову хворобу, порушує носове дихання (стимулює викид гістаміну і простагландинів). • При тривалому застосуванні викликає еректильну дисфункцію.

Резерпін протипоказаний при тяжкій ХСН, брадикардії, атріовентрикулярній блокаді, феохромоцитомі (підвищує виділення адреналіну, сенсибілізує адренорецептори), депресії, паркінсонізмі, епілепсії, нефросклерозі, вираженому атеросклерозі мозкових судин, бронхіальній астмі, хронічної обструктивної хвороби легень, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, вагітності (небезпека порушення дихання у новонародженого через набряк слизової оболонки носа і гортані). При отруєнні резерпіном легкого ступеня виникає сонливість. Постраждалого можна розбудити, спинномозкові сухожильні рефлекси збережені або навіть посилені, тонус скелетних м'язів знижений. Характерні звуження зіниць, птоз, набряклість обличчя, пітливість, брадикардія, артеріальна гіпотензія, нудота, блювота, діарея, біль в животі, затримка сечовипускання.

Слизова оболонка носа і гортані набухає, дихання утруднюється. При тяжкому отруєнні розвиваються кома, атріовентрикулярна 35 блокада, судинний колапс, пригнічення дихання, набряк гортані і легенів, шлункова кровотеча. Симптоми інтоксикації зберігаються 2-3 дні.

Принципи невідкладної допомоги при отруєнні резерпіном наступні: • стабілізація стану хворого (інфузійна терапія, допамін, норадреналін, атропін, преднізолон, ШВЛ); • промивання шлунка, призначення сольових проносних засобів і ентеросорбентів; • форсований діурез, гемосорбція.

Завдання для самоконтролю.

Виберіть правильні відповіді.

1. *Які ефекти на серце чинять β-адреноміметики:*

A. Позитивний хронотропний

B. Позитивний інотропний

C. Негативний тонотропний

D. Позитивний дромотропний

E. Знижують потребу міокарда в кисні

2. *Вкажіть ефекти адреналіну:*

A. Знижує артеріальний тиск систоли
B. Розслабляє бронхи, матку
C. Підвищує моторику шлунково-кишкового тракту
D. Викликає гіперглікемію
E. Знижує внутрішньоочний тиск

3. *Який препарат при повторному прийомі викликає тахіфілаксію:*
A. Адреналін
B. Мезатон
C. Ефедрин
D. Ізадрин
E. Добутамін

4. *Показаннями до призначення адреналіну є:*
A. Зупинка серця
B. Гіпертонічний криз
C. Для пролонгації дії місцевоанестезуючих засобів
D. Гіперглікемічна кома
E. Анафілактичний шок

5. *Які небажані ефекти можливі при застосуванні адреноміметиків:*
A. Колапс
B. Аритмії
C. Сухість у носоглотці
D. Бронхоспазм
E. Десенситизація рецепторів

6. *Фармакодинамічними ефектами α- адреноблокаторів є:*
A. Зменшення моторики шлунково-кишкового тракту
B. Різка гіпотензія
C. Мідріаз
D. Рефлекторна брадикардія
E. Покращення внутрішньоорганного кровообігу
7. *Бета-адреноблокатори викликають:*
A. «-» хронотропний ефект
B. «+» інотропний ефект
C. «-» дромотропний ефект
D. Збільшення потреби міокарда в кисні
E. Кардіопротективний ефект

8. *Вкажіть відмітні особливості β-адреноблокаторів із внутрішньою симпатоміметичною активністю від інших представників цієї групи:*
A. М’якше знижують АТ
B. Чинять більш виражене зменшення ЧСС

C. Мають потужний «-» інотропний ефект
D. Практично не мають атерогенної дії
E. Рідше викликають синдром «віддачі»

9. *Показання до призначення β-адреноблокаторів:*
A. Брадіаритмія
B. Гіпертонічна хвороба
C. Стенокардія
D. Бронхіальна астма
E. Атеросклероз

10.*Небажані ефекти β-адреноблокаторів*:
A. Звуження периферичних судин
B. Гіперглікемія
C. Бронхоспазм
D. Збільшення вироблення трийодтироніну
E. Десенситизація рецепторів

Список використаних джерел:

Основна література.

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних фтів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін.Медицина. 2024. 335 с.
3. Фармакологія: навчально-методичний посібник з позааудиторної та аудиторної роботи здобувачів вищої освіти / С. Ю. Штриголь, І. М. Риженко, К. Г. Щокіна та ін. ; за ред. проф. С. Ю. Штриголя. – Харків : Вид-во НФаУ, 2023. – 277 с.
4. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2021. – 364 с.
5. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2022. – 352 с.
6. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
7. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок-1» фармація 2007-2024 / Рожковський Я.В., Шемонаєва К.Ф., Антоненко П.Б. та ін. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т, 2024. 71с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
4. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
5. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
6. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с. 5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) 25 / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
7. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
8. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
9. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
10. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
11. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
12. Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

Електронні інформаційні ресурси

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini

3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. 6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
6. 10.Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
7. 11.Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
8. 12.Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція 4
Тема: "Лікарські засоби, що впливають на ЦНС. Снодійні та протисудомні засоби"

Актуальність теми: Порушення сну є однією з найпоширеніших проблем сучасного суспільства. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, інсомнія (безсоння) спостерігається у 30–40 % дорослого населення, а у 10–15 % має хронічний перебіг. Безсоння негативно впливає на працездатність, психічний стан, імунітет, серцево-судинну систему, підвищує ризик розвитку депресій, гіпертензії, ожиріння та цукрового діабету.

У зв'язку з цим вивчення снодійних засобів має велике медичне, фармацевтичне та соціальне значення, адже ці препарати є основними в симптоматичному лікуванні розладів сну різного походження — від гострої інсомнії до хронічних порушень, пов'язаних із психічними, соматичними чи неврологічними захворюваннями.

Сучасна фармакотерапія сну швидко розвивається: від традиційних барбітуратів до більш безпечних і селективних засобів — бензодіазепінів, "Z-препаратів" (золпідем, залеплон, зопіклон), мелатонінових агоністів і препаратів із комбінованим механізмом дії. Знання фармакодинаміки, фармакокінетики, побічних ефектів і ризику лікарської залежності є необхідним для вибору раціонального та безпечного лікування пацієнтів.

Актуальність теми також обумовлена тим, що, снодійні засоби часто застосовуються безконтрольно, що призводить до толерантності, залежності та синдрому відміни. Крім того вони можуть взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, посилюючи пригнічення ЦНС. Тому правильний вибір препарату вимагає індивідуального підходу, знань вікових особливостей, супутніх захворювань тощо.

Отже, вивчення фармакологічних особливостей снодійних засобів є необхідним для формування у студентів уявлення про принципи раціональної фармакотерапії порушень сну, профілактику ускладнень і забезпечення безпечного використання цієї групи препаратів у клінічній практиці.

Епілепсія та інші судомні стани належать до найпоширеніших неврологічних захворювань у світі. За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, на епілепсію страждає близько 50 мільйонів людей, що становить понад 0,5 % населення планети. Хвороба найчастіше розвивається у дітей і людей молодого віку, супроводжується ризиком травматизації, соціальної дезадаптації, порушення когнітивних функцій та значним зниженням якості життя.

Основою лікування епілепсії є фармакотерапія протисудомними засобами, яка забезпечує контроль нападів у понад 70 % хворих. Вивчення цієї групи препаратів має виняткове значення для майбутніх лікарів і фармацевтів, оскільки вони повинні знати механізми дії протисудомних засобів (вплив на натрієві, кальцієві канали, ГАМКергічну систему тощо), розуміти особливості фармакокінетики, взаємодію з іншими ліками, вплив на ферменти печінки, уміти підбирати індивідуальні схеми лікування, зважаючи на тип нападів, вік і супутні захворювання пацієнта.

Актуальність теми зумовлена необхідністю раціонального вибору препарату з урахуванням мінімізації побічних ефектів (седації, атаксії, гепатотоксичності, тератогенності), появою нових протиепілептичних засобів (леветирацетам, ламотриджин, топірамат, прегабалін, лакосамід), що потребують знання сучасних принципів фармакотерапії, важливістю контролю лікарських взаємодій, особливо при поліфармакотерапії в пацієнтів похилого віку.

Мета: Знати: фармакологію снодійних засобів та протисудомних. Уміти: обґрунтувати вибір і виписати снодійні та протисудомні препарати в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного світогляду на снодійні препарати.

Основні поняття: фізіологія сну, тормозні та збуджуючі медіатори ЦНС, фази сну, стадії сну, види безсоння, групи снодійних засобів, судоми, механізми розвитку, групи протисудомних засобів.

Зміст лекційного матеріалу.

Снодійні засоби

Сон (лат. somnus) — це стан розуму й тіла, котрий природно повторюється та відзначається зміненою свідомістю, порівняно загальмованою чуттєвою діяльністю, зниженою м'язовою активністю та гальмуванням майже всіх довільних м'язів під час сну зі швидким рухом очей (ШРО), та зменшеною взаємодією з оточенням. Сон відрізняється від неспання зниженою здатністю відповідати на подразники, але сприйнятливіший, ніж кома чи розлади свідомості, водночас уві сні проявляються різні, активні мозкові патерни.

Добре відомою особливістю сну є можливе сновидіння, котре зазвичай оповідає в наративній формі та нагадує уявне життя, але яке згодом (після пробудження) зазвичай, можна відрізнити від вигадок. Під час сну більшість систем організму перебувають у стані анаболізму, сприяючи відновлен-

ню імунної, нервової, скелетної та м'язової систем, це життєво важливі процеси, які підтримують настрій, пам'ять та когнітивні можливості, а також відіграють велику роль у діяльності ендокринної та імунної систем.

Внутрішній циркадний годинник сприяє щоденному нічному сну. Різна мета та відмінні механізми сну, є предметом серйозних постійних досліджень.

Під час сну підвищується рівень анаболічних процесів та знижується катаболізм.

Сон у нормі відбувається повторювано, приблизно кожні 24 години. Такі цикли називають циркадними ритмами. Вони перевизначаються кожної доби, а найбільш важливим чинником є рівень освітлення. Від природного циклу освітленості залежить рівень скупчення спеціальних світло-залежних білків. Циркадний цикл налаштований зазвичай, на довжину світлового дня. Окрім нічного сну, в деяких культурах існує фізіологічно обумовлений короткочасний денний сон — сієста.

Безпосередньо перед сном наступає стан сонливості, зниження активності мозку, для якого притаманні:

- ✓ зниження рівня свідомості;
- ✓ позіхання;
- ✓ пониження чутливості сенсорних систем;
- ✓ зменшення частоти серцевих скорочень;
- ✓ зниження секреторної діяльності залоз (слинних → сухість слизової рота; слізних → печіння очей, «злипання повік»).

Природний сон охоплює два різні стани (фази) — повільний сон (повільноколивний, ортодоксальний, синхронізований, спокійний, теленцефалічний сон, сон без швидких рухів очей) і швидкий сон (парадоксальний, десинхронізований, активований, ромбенцефалічний, сон зі швидкими рухами очей, REM Sleep).

Повільний сон

Спочатку засинання людина занурюється в повільний сон, послідовно проходячи 4 стадії: дрімоту (1), поверхневий сон (2), сон помірної глибини (3) і глибокий сон (4). Психічна активність в повільному сні представлена уривчастими неемоційними думками, а час, проведений у сні, зазвичай недооцінюється. У молодих здорових людей, поверхневий сон триває біля половини часу усього нічного сну, а глибокий сон 20–25 %.

Повільний сон завершується зміною пози, після чого слідує різкий перехід до фази парадоксального сну: на ЕЕГ відзначається десинхронізація, тобто високовольтна повільна активність змінюється швидкими низькоамплітудними ритмами, як під час пробудження, однак парадоксальним чином при цьому повністю розслабляються всі гладкі м'язи тіла (зникнення активності на ЕМГ) і виникають швидкі рухи очей (потужна активність на ЕОГ). Крім того, спостерігаються нерівномірність пульсу і дихання, сіпання лицьових м'язів, пальців, кінцівок, у чоловіків (будь-якого віку) виникає ерекція. При пробудженні під час парадоксального сну випробувані у 80 % випадків повідомляють про переживання емоційно забарвлених сновидінь, а час перебування уві сні часто переоцінюється. Відрізок

парадоксального сну триває близько 20 % часу сну. Повільний сон і наступний за ним парадоксальний сон, становлять цикл з проміжком близько 1,5 години. Нормальний нічний сон складається з 4-6 таких циклів.

Основне завдання сну — це відновлення фізичних та психічних сил, яке дозволяє якнайбільше пристосуватися до зміни умов зовнішнього і внутрішнього середовищ. Сон становить собою чергування різних функціональних станів головного мозку, а не є просто «відпочинком» для головного мозку, як вважали раніше. Під час сну перебудовується мозкова діяльність, яка потрібна для переробки і консолідації інформації, що потрапила в період неспання, переведення її із проміжної в довготривалу пам'ять.

Активність нейронів у різних відділах кори великого мозку і глибинних структурах мозку під час сну лишається майже такою ж, як і при неспанні.

Згідно із дослідженнями американських вчених мозок в період сну витрачає значну частину енергії на очищення від токсинів, що неможливо здійснити в період бадьорості, що пояснює необхідність сну. Під час сну простір між нейронами збільшується і цереброспінальна рідина може вільно циркулювати між розширеними щілинами

Порушення сну або диссомнія — це комплексний розлад, що зачіпає процеси засинання, підтримання сну або його якості. Диссомнія може проявлятися порізному: від труднощів із засинанням до частих пробуджень вночі, від надмірної сонливості вдень до повної зміни режиму сну і неспання. Такі порушення можуть серйозно впливати на якість життя людини, її фізичне і психічне здоров’я.

Види порушень сну

Існує безліч видів цієї патології, серед яких найпоширенішими є:

- безсоння (інсомнія): труднощі із засинанням або підтриманням сну, раннє пробудження;
- апное: періодичні зупинки дихання під час відпочинку. Можуть призвести до серйозних ускладнень, таких як аритмія і гіпертонія;
- нарколепсія: рідкісний неврологічний розлад, що характеризується раптовими нападами сонливості протягом дня, які часто супроводжуються каталексією (раптовою втратою м’язового тонусу);
- синдром неспокійних ніг: неприємні відчуття в ногах, що викликають потребу рухатися;
- парасомнії: нічні кошмари, лунатизм, сомніloквія;
- циркадні порушення: невідповідність внутрішнього годинника організму зовнішньому розпорядку дня.

Види інсомній:

- ✓ емоційна - порушення процесу засинання (неврастенія, перевтома)
- ✓ стареча - короткочасний сон (2-5 год.), після чого хворий не може заснути)
- ✓ патологічна - порушені фази і стадії сну (біль, невроз та ін.)

Снодійні засоби — це препарати, які викликають фізіологічний сон або полегшують його настання, поглиблюють і подовжують тривалість сну без суттєвих змін його структури.

Класифікація:

1) Похідні бензодіазепіну (транквілізатори): нітразепам, феназепам, флунітразепам, альпразолам, триазолам і ін .;
2) Похідні *барбітурової кислоти* (барбітурати): фенобарбітал, реладорм (циклобарбітал+діазепам);
3) Снодійні *різних хімічних* груп:
   - - циклопіролонів - зопіклон (імован);
   - - імідазопіридинів - золпідем;
   - - піразолопірімідінів - залеплон (Анданте);
   - - етаноламінів - доксиламін (донорміл);
   - - тіазол - клометіазол (геміневрін);
   - - аліфатичного ряду - хлоралгідрат, бромізовал.

Крім перелічених симптоматичних снодійних засобів для коригування порушень сну за спеціальними показаннями можна використовувати окремі препарати з інших фармакологічних груп. Це, передусім, седативні засоби (калію бромід, натрію бромід, препарати валеріани, собачої кропиви п'ятилопатевої (пустирник), синюхи блакитної та ін.), а також невролептики (аміназин, хлорпротиксен тощо) в малих дозах, антидепресанти з вираженим седативним ефектом (амітриптилін, азафен, піразидол) та протигістамінні засоби (димедрол, дипразин, супрастин).

Незважаючи на численність снодійних засобів, жоден з них не відповідає вимогам бездоганного снодійного, а саме: надійно підтримувати нормальний сон, при порушеннях сну індукувати фізіологічний сон, не створювати побічних ефектів, не викликати постгіпнотичного стану, зниження ефективності при повторному застосуванні, лікарської залежності тощо. Найсуттєвішим недоліком більшості снодійних засобів є те, що сон, який вони викликають, не є фізіологічним.

Нормальний, фізіологічний сон людини має певну циклічну організацію. У здорових людей протягом ночі відбувається від 2 до 6 завершених циклів, у кожному з яких виділяють фазу синхронізованого (ортодоксального, повільного, передньомозкового) і фазу десинхронізованого (парадоксального, швидкого, задньомозкового) сну. Крім того, фазі повільного сну (ФПС) властиво закономірне чергування кількох стадій (рівнів) глибини. Перша стадія — це поштовхоподібні переходи від активного неспання до стану сонливості. Друга стадія відповідає дрімоті (зникнення альфа-ритму), третя є початком власне сну — поверховий сон («сонні веретена»), четверта і п'ята — це глибокий сон (дельта-сон). Фаза повільного сну триває 1,5 год.

Після цього різко змінюється якість сну — з'являються швидкі рухи очних яблук, пришвидшується дихання, змінюється пульс, виникають хаотичні м'язові скорочення. Глибина сну в цій фазі збільшується, хоч на ЕЕГ реєструється картина, властива періоду неспання. Саме тому фазу швидкого сну (ФШС) називають парадоксальною. Швидкий сон — період сновидінь і активного перероблення інформації — становить 20-25 % загальної тривалості сну. За одностайною думкою вчених, більшість снодійних засобів при їх постійному використанні не

можуть відновити нормального профілю сну. Можливо, тільки два препарати можуть гарантувати фізіологічний сон — натрію оксибутират і хлоралгідрат.

Барбітурати і споріднені з ними сполуки.

Барбітурати є похідними барбітурової кислоти — сполуки двоосновної малонової кислоти із сечовиною (назва «барбітурова» дана в честь дня Св. Барбари, коли в 1863 р. ця сполука була синтезована німецьким хіміком Байєром). Сама барбітурова кислота не є снодійною, але її похідні, отримані заміщенням двох атомів водню при вуглецевому атомі у п'ятому положенні на різноманітні органічні радикали (фенільні, алкільні, галоїдалкіль-ні, арильні тощо), є ефективними снодійними засобами.

Сьогодні з барбітуратів як снодійні застосовують фенобарбітал (люмінал), барбаміл (амітал-натрій), етамінал-натрій (нембутал). Барбітурати ультракороткої дії (гексенал, тіопентал-натрій) застосовують переважно для неінгаляційного наркозу.

Барбітурати у вигляді основ погано розчинні у воді. Добру розчинність мають їх натрієві солі. Тому для прискореної абсорбції при прийманні усередину або ректально до них рекомендується додавати 0,2-0,3 г натрію гідрогенкарбонату.

Фармакокінетика. Усі барбітурати практично повністю абсорбуються у травному каналі (наприклад, абсорбція фенобарбіталу становить 80 %). У крові вони частково (5-75 %) з'єднуються з білками плазми. Погано абсорбуються різними органами і тканинами, добре проникають крізь тканинні бар'єри. Снодійний ефект розвивається через 30-60 хв. Біотранс-формуються у печінці окисненням бічних ланцюгів до неактивних кислот, кетонів, спиртів. Швидкість біотрансформації залежить від структури барбітуратів і значною мірою визначає тривалість їх дії. Барбітурати з циклічними радикалами (наприклад, гексенал), а також сполуки тіо-барбітурової кислоти (наприклад, тіопентал-натрій) швидко інактивуються в печінці і тому їхня дія є короткочасною — 10-20 хв. Усі останні барбітурати порівняно мало метаболізуються і повільно виділяються з організму, внаслідок чого відбувається їх кумуляція, а дія триває близько 8 год.

Слід зазначити, що поділ барбітуратів на середньо- і довгодіючі не виправдав себе: у клінічних дослідженнях при застосуванні однакових доз барбамілу, етамінал-натрію, фенобарбіталу суттєвих відмінностей у тривалості їх дії не було. Т]/2 більшості барбітуратів становить 12-36 год, фенобарбіталу — 24-96 год, причому повна елімінація терапевтичної дози фенобарбіталу відбувається тільки через 2 тижні. Виведення барбітуратів прискорює підлужування сечі. Барбітурати (особливо фенобарбітал) є сильними індукторами мікросомних ферментів печінки (цитохрому Р-450 і кон'югуючих ензимів). Одночасно з посиленням синтезу ферментів окиснення збільшується у 10-12 разів їх активність. Внаслідок цього у процесі комбінованої терапії можлива небезпечна взаємодія з іншими препаратами (антикоагулянтами групи кумарину, кортикостероїдами, пероральними контрацептивами, протиепілептичними засобами, ергокальциферолом тощо). З тієї ж причини після двох тижнів постійного застосування снодійний ефект барбітуратів припиняється (фармакокінетична толерантність).

Снодійний ефект барбітуратів полягає у прискореному засинанні й тяжкому пробудженні

ФАРМАКОДИНАМІКА. Барбітурати діють на пацієнтів як за наявності порушень сну, так і без них. Вони викликають скорочення ФШС і дельта-сну, порушують ритмічність циклів сну. Приймаючи барбітурати, внаслідок пригнічення фази швидкого сну, відповідального за модуляцію інтелектуальномнестичних і емоційних процесів, хворі відзначають погіршання запам'ятовування, втрату гостроти сприймання, гнучкості і рухливості психічних процесів. До того ж, навіть після одноразового прийому барбітуратів спостерігається постгіпнотичний ефект (запаморочення, слабкість, непевна хода, недоладне мовлення, нудота тощо), який посилюється при повторному застосуванні. Після безсонної ночі хворий робить менше помилок, ніж після ночі з прийманням барбітурату перед сном.

Снодійний ефект барбітуратів зумовлений впливом їх на проведення збудження в численних синапсах різноманітних структур мозку. Точками впливу є кора великого мозку, сітчастий утвір, гіпоталамус, лімбічна система, таламус, у яких відбувається недиференційоване гальмування у вигляді мікронаркозу. Останнім часом доведено існування специфічних барбі-туратних рецепторів (вважають, що вони, як і бензодіазепінові рецептори, входять до комплексу ГАМК-рецепторів), стимуляція яких підвищує чутливість ГАМК-рецепторів. Таким чином підвищується активність ендогенної синаптичної ГАМК.

Депримуюча дія барбітуратів залежить від їх дози. Призначення доз нижчих за гіпнотичні (1/3-1/20 снодійної дози) викликає седативний ефект, що використовується у випадках комбінування барбітуратів з іншими лікарськими засобами, наприклад при вегетативно-судинній дистонії, гіпертензивній і виразковій хворобах для отримання анальгетичного ефекту. Вищі дози барбітуратів мають проти-судомну дію. Фенобарбітал — найактивніший з барбітуратів — є високоефективним і безпечним протиепілептичним засобом (за рахунок етильної групи у п'ятому положенні).

Інтоксикація. Токсичні дози барбітуратів (5-10 г) призводять до глибокого пригнічення ЦНС — наркоз, навіть смерть, внаслідок паралічу дихального і судинорухового центрів. При цьому індивідуальні варіанти надзвичайно великі — можна врятувати людину після прийняття 20 г фенобарбіталу і можлива смерть після прийняття 1,5 г його.

Лікування при гострих отруєннях проводять за загальними принципами: прискорене виведення отрути (промивання шлунка, форсований діурез, введення лужних розчинів, гемодіаліз) і відновлення життєво важливих функцій — дихання, кровообігу (кисень, штучна вентиляція легень, зокрема застосування дихальних апаратів або респіратора з трахеотомією). Аналептики (бемегрид, кордіамін) призначають тільки в разі легких форм отруєння; при тяжких формах вони навіть можуть погіршити стан хворого. Результати лікування, безсумнівно, залежать від прийнятої дози. Іноді 15-20-разова снодійна доза може викликати необоротний стан.

Як правило, прогноз сприятливий, якщо протягом 36 годин від моменту отруєння вдається відновити стан, але ще протягом 4 днів після отруєння барбітуратами життя хворого не можна вважати поза небезпекою.

Похідні бензодіазепіну.

Як уже зазначалось, останнім часом все ширше конкурують з барбітуратами та іншими снодійними засобами при розладах сну транквілізатори. Ці препарати є високоефективними при різноманітних порушеннях сну, насамперед у хворих з невротичними розладами. Особливо широко як снодійні використовують транквілізатори бензодіазепінового ряду, які поряд з гіпноседативною дією мають снодійний ефект.

Снодійний ефект різних транквілізаторів виражений неоднаково, у зв'язку з чим. їх розподіляють на «денні» і «нічні». До «денних» належить рудотель, який малої впливає на стан неспання і не перешкоджає будь-якому виду активної діяльності. До «нічних» транквілізаторів належить сибазон (седуксен, діазепам, рела| ніум, валіум), нозепам (тазепам, оксазепам), лоразепам (тавор, ативан), нітразепам (еуноктин, радедорм), феназепам. Характерною властивістю цих транквілн заторів є виразний гіпнотичний ефект, ще дає змогу використовувати їх як снодійну засоби.

Фармакокінетика. Похідні бензодіазепіну швидко і досить повно абсорбіються у травному каналі. Під впливом похідних бензодіазепіну передусім зникають розлади засинання, властиві для різноманітних невротичних і неврозоподібних станів. Внаслідок загального заспокоєння швидше настає сон, хоча власне снодійного ефекту, подібного до ефекту барбітуратів, коли сон має ніби насильницький характер, більшість похідних бензодіазепіну не мають. Тільки окремим представникам цього класу — нітразепаму, феназепаму, лоразепаму — властивий власне снодійний ефект. При їх застосуванні не тільки прискорюється засинання, а й збільшується тривалість і глибина сну практично при всіх неврозах, неврозоподібних станах, психопатіях, а також соматичних захворюваннях з порушеннями сну.

За ступенем зниження терапевтичного ефекту при розладах сну похідні бензодіазепіну можна умовно розташувати в такому порядку: феназепам —> нітразепам —> лоразепам —> хлозепід — діазепам —> оксазепам. Деякі дослідники зазначають, що нітразепам за снодійним ефектом перевищує барбітурати. Сон, який викликають транквілізатори, ближчий за структурою до фізіологічного. Вони слабше, ніж барбітурати, пригнічують ФШС і дельта-сон, продовжують латентний період ФШС і менше порушують ритміку циклів сну. Похідні бензодіазепіну збільшують загальну тривалість сну, головним чином, за рахунок значного збільшення тривалості III стадії (поверховий сон) і скорочення періоду засинання. Феномен віддачі (компенсаторне збільшення тривалості швидкого сну) після відміни транквілізаторів менш виражений, але може зберігатися протягом п'яти тижнів.

Точками прикладання транквілізаторів є структури лімбічної системи (гіпоталамус, таламічні ядра та інші структури), які беруть участь у регуляції емоційної сфери людини. Засинання настає внаслідок зниження емоційної реактивності,

яка може бути причиною порушення сну. У названих структурах відбувається посилення фізіологічного гальмування, яке викликається ГАМК. Похідні бензодіазепіну сприяють підвищенню рівня ГАМК у тканинах мозку, головним чином, за рахунок пригнічення активності ГАМК-трансамі-нази. Крім того, існує концепція, згідно з якою похідні бензодіазепіну, викликаючи збудження специфічних БДР, підвищують чутливість ГАМК-рецепторів до ендогенного медіатора — у-аміномасляної кислоти. З активацією ендогенної ГАМК пов'язують також інші ефекти похідних бензодіазепіну — анксіолітичний, снодійний, протисудомний і міорелаксуючий.

Призначаючи похідні бензодіазепіну як снодійні засоби, потрібно визначати чутливість і обережно підбирати дози. Снодійний ефект одного і того самого препарату може бути різним і навіть парадоксальним у різних хворих. Відомі випадки, коли замість очікуваного седативного і снодійного ефектів у хворих виникали пригніченість, неспокій, тривога і поглиблення розладів сну. У цьому плані більшою мірою, ніж інші похідні бензодіазепіну, «перекривають» індивідуальну чутливість і створюють стабільний снодійний ефект феназепам і флуніт-разепам.

Снодійний ефект транквілізаторів бензодіазепінового ряду розвивається і досягає свого максимуму, як правило, вже в перші 5 днів. Якщо на 10-й день сон не нормалізується, продовжувати лікування немає сенсу. Після 5-10 днів лікування спостерігається лише стабілізація досягнутого раніше ефекту. Тому лікування похідними бензодіазепіну не повинно перевищувати 7-14 днів. Довше їх приймати як снодійні недоцільно, оскільки через 2-3 тижні до них розвивається толерантність, тобто встановлена доза стає не придатною для досягнення снодійного ефекту. Збільшення дози в таких випадках, навіть за нетривалих курсів і певних умов (успадкована схильність, критичні життєві обставини, властивості особистості тощо), підвищують небезпеку виникнення лікарської залежності.

У разі раптового припинення приймання похідних бензодіазепіну розвивається синдром відміни, що характеризується розладами сну. Зростає виразність сновидінь, зокрема жахливих, збільшується кількість швидких рухів очей (ФІІІС-реакція, феномен віддачі). Для профілактики цих ускладнень слід обмежувати курс лікування похідними бензодіазепіну, поступово знижуючи дози. При застосуванні похідних бензодіазепіну короткої дії (нозепам, тазепам та ін.) можливість ускладнень є мінімальною.

Снодійні аліфатичного ряду.

До групи снодійних аліфатичного ряду входять галоїдовмісні засоби: хлоралгідрат, бромізовал.

Хлоралгідрат — 2,2,2-трихлоретан-діол-1,1 — історично перший синтетичний снодійний засіб, запропонований у 1869 р. Лібрейхом.

ФАРМАКОКІНЕТИКА. Хлоралгідраті швидко абсорбується і вільно проникає крізь тканинні бар'єри. У печінці, тканинах і еритроцитах за участю алкогольде- гідрогенази перетворюється на трихлоретанол, який власне і створює снодійний ефект. Інший продукт біотрансформації -трихлороцтова кислота — не чинить снодійного впливу. Хлоралгідрат посилює синтез мікросомних ферментів

печінки, не кумулює. Метаболіти і кон'югати хлоралгідрату виділяються з сечею. Т1/2 трихлоретанолу становить 8 год, а трихлороцтової кислоти -близько 100 год. Чутливість до хлоралгідрату підвищується при серцевосудинній патології, захворюваннях печінки, нирок і у людей віком понад 60 років. Тому літнім людям і соматичним хворим хлоралгідрат слід призначати досить обережно: може спричинити коматозний стан.

ФАРМАКОДИНАМІКА. Хлоралгідрат свого часу був надзвичайно поширеним засобом. Проте через виражені побічні ефекти захоплення цим препаратом швидко припинилось і тепер застосування його обмежене.

Хлоралгідрат належить до снодійних засобів тривалої дії. У дозі 0,5-1 г він викликає глибокий сон, що триває 6-8 год. На відміну від барбітуратів і транквілізаторів хлоралгідрат не порушує структури сну і, як правило, не має постгіпнотичного ефекту. В малих дозах (0,2-0,5 г) хлоралгідрат діє седативно. У дозі 2-3 г має чіткий протисудомний ефект. У субтоксичних дозах хлоралгідрат викликає наркоз із вираженим пригніченням вазомоторного і дихального центрів.

Токсичність препарату надзвичайно варіабельна: описані випадки смерті після введення 4 г хлоралгідрату і виживання після прийому ЗО г. Як правило, гостре отруєння із смертельним кінцем настає при дозах 6-10 г.

Показання: сьогодні хлоралгідрат застосовують переважно як протисудомний засіб у хворих на епілепсію, при отруєннях судомними отрутами, у випадках еклампсії, правця, спазмофілії (у клізмах по 50 мл 3 % розчину).

Побічна дія. Хлоралгідрат має значну подразнювальну дію, тому його призначають усередину або ректально у вигляді неконцентрованих розчинів разом з обволікаючими речовинами (наприклад, крохмалем).

При повторному тривалому застосуванні до хлоралгідрату розвивається толерантність і лікарська залежність.

Бромізовал (бромурал) створює слабкий сомногенний ефект. Часто пропонована як снодійна доза бромізовалу 0,75 г, перевірена з плацебо при порушеннях сну, не створює очікуваного ефекту. Вважають, що сон можна викликати, призначаючи препарат дозою не менше, ніж 2 г.

Таким чином, снодійні аліфатичного ряду мають швидше історичний, ніж практичний інтерес.

Ноотропні засоби.

Останнім часом як ефективні коректори розладів сну широко застосовуються ноотропні засоби, більшість серед яких є структурними аналогами ГАМК.

Фармакодинаміка. Фармако-терапевтичний ефект ноотропних засобів при різноманітних порушеннях сну пояснюється їх неврометаболічною дією. Ноотропні засоби (пірацетам, аміналон, натрію оксибутират, фенібут, баклофен, пантогам) нормалізують метаболізм клітин центральної нервової системи, активізують енергетичний і білковий обмін, полегшують передачу нервових імпульсів, підвищують стійкість мозку до гіпоксії і токсичних впливів. Ці властивості дають змогу застосовувати їх при будь-яких порушеннях сну, незалежно від етіопатогенетичних механізмів, оскільки інсомнія — це передусім виснаження і дезорганізація біохімічних і неврофізіологічних механізмів, які забезпечують

адаптивні функції мозку. З цієї точки зору ноотропні засоби, на відміну від симптоматичних снодійних (барбітуратів), є засобами патогенетичної терапії.

Захисні властивості ноотропних засобів дозволяють вважати їх препаратами вибору при інсомнії, викликаній органічним ураженням нервової системи або хронічною інтоксикацією, коли призначення більшості снодійних засобів обмежене через небезпеку тяжких ускладнень.

Найбільшого поширення серед ноотропних засобів як снодійні мають натрію оксибутират (натрієва сіль ГОМК — у-оксимасляної кислоти — див. с 122) і фенібут (у-аміно-|3-фенілмасляної кислоти гідрохлорид).

Обидва препарати викликають суб'єктивне поліпшення сну: збільшення тривалості й поглиблення сну з тенденцією до рівномірного збільшення спектра основних стадій і фаз (III, дельта-сон, ФШС). На відміну від інших снодійних, похідні ГАМК не пригнічують ФШС, тому після відміни цих препаратів ФШС-реакції (феномен віддачі) немає.

Снодійному ефекту натрію оксибутирату і фенібуту значною мірою сприяють седативні, транквілізуючі і міорелаксуючі їх властивості. Причому снодійний і міорелаксуючий ефекти натрію оксибутирату виражені більше, ніж транквілізуючий (порівняно з фенібутом).

Дози препаратів слід підбирати індивідуально. У випадку недостатності снодійного ефекту їх можна поступово збільшувати з урахуванням суб'єктивної оцінки хворим власного сну. Середньотерапевтична (снодійна) доза натрію оксибутирату становить 1,5-2,25 г, яку звичайно призначають усередину у вигляді 5 % сиропу (2-3 столові ложки). Лікування фенібутом починають із середніх або високих доз (0,5-0,75 г), далі дозу поступово знижують. Курс лікування продовжується 3-4 тижні.

Обидва препарати добре абсорбуються, легко проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, мають низьку токсичність і добру переносність

Снодійні засоби різних хімічних груп.

Зопіклон (імован) належить до похідних циклопіролу. Крім снодійного має психотропний ефект. Відзначається високим рівнем спорідненості з ГАМК-рецепторним комплексом. Т1/2 3,5-6 год, не кумулює в організмі. Добре переноситься, не викликає післядії та ефектів відміни.

Побічна дія: алергічні реакції, нудота, блювання.

Золпідем (івадал) є похідним імідазопіридину. Зменшує тривалість засинання, кількість нічних прокидань, збільшує тривалість сну. Менше, ніж барбітурати, сприяє розвитку звикання й лікарської залежності, менше порушує структуру сну.

Побічна дія: рідко біль у животі, алергічні реакції, головний біль.

Доксиламін (донорміл) належить до класу етаноламіинів з групи блокаторів Н-рецепторів. Крім снодійного має седативний та м-холіноблокуючий ефекти. Скорочує час засинання, підвищує якість і тривалість сну, не змінюючи фаз.

Сьогодні сформувалось таке уявлення про фармакологію снодійних засобів (А. М. Вейн, К. Хехт, 1989).

1. Снодійні засоби шляхом редукції ФШС, а також дельта-сну, викликають порушення циклів сну.

2. Припинення приймання снодійних призводить до зростання тривалості ФШС (феномен віддачі). Оскільки під час ФШС підвищуються вегетативні і гормональні функції організму, в цей час зростає небезпека виникнення інсульту та інфаркту міокарда.

3. При постійному застосуванні снодійних засобів подовжуються періоди засинання і нічного пробудження. Отже загальна тривалість неспання стає значно більшою і навіть перевищує її у хворих, які снодійних не приймають.

4. Як правило, ефект снодійних засобів втрачається через два тижні. З цієї причини пацієнти часто самостійно збільшують, дозу, приймають додаткові засоби або посилюють дію снодійних за допомогою алкогольних напоїв, що різко збільшує ризик тяжких ускладнень.

5.У разі тривалого (багаторічного) приймання снодійних засобів виникає лікарська залежність.

6. Деякі снодійні засоби, насамперед барбітурати, повільно виводяться з організму. При повторному застосуванні відбувається накопичення їх або їхніх метаболітів. На найбільшу небезпеку наражаються особи літнього віку, у яких біотрансформація лікарських речовин уповільнена. Ризик лікарської інтоксикації з віком збільшується, у зв'язку з чим застосування барбітуратів після 60 років протипоказане.

7. Усі снодійні засоби мають побічну дію, індивідуально різноманітну і зростаючу при постійному прийманні.

8. Більшість снодійних засобів має побічну дію вже наступного ранку: втома, розбитість, зниження працездатності тощо.

9. Особливо обережно мають приймати снодійні засоби водії. Кумулятивні властивості препаратів спричинюють зниження реактивності і збільшують небезпеку виникнення нещасних випадків.

10. Оскільки ефект снодійних засобів посилюється алкоголем, під час приймання цих препаратів вживання алкогольних напоїв протипоказане.

Протисудомні засоби.

Судома (лат. crampus), частіше вживається в множині як судоми у зв'язку із участю декількох м'язів, чи групи м'язових пучків — це мимовільне помірне, або навіть надмірне скорочення м'язів яке може мати безболісні (посмикування м'язів) або больові властивості, від терпимих до часто нестерпних больових відчуттів, водночас залишаючись тимчасовим та не руйнівним явищем. Можуть проявлятись під виглядом паралічу та схожої до паралічу іммобільності в ділянці вражених м'язів. Напад, здебільшого гострий, та зникає самостійно через декілька секунд, хвилин або навіть годин. Судоми можуть виникати в скелетних м'язах або гладеньких м'язах. Судоми скелетних м'язів можуть бути викликані м'язовою втомою, електролітними розладами, різким переохолодженням (падінням в холодну воду), раптовим надмірним фізичним навантаженням, тобто, найчас-

тіше судоми провоковані. Судоми переважно розвиваються в скелетних м'язах, окрім деяких винятків

Форма епілептичного нападу, яка характеризується мимовільними скороченнями скелетних м'язів, що викликані аномальними розрядами нейронів у руховій корі. Аномальні пароксизмальні розряди можуть поширитися на всю мозкову кору, що призводить до розладу або повної втрати свідомості. Пароксизмальні нейронні розряди, які не пов'язані із руховою корою, можуть бути причиною неепілептичних нападів, викликаючи втрату свідомості (напр., абсанси), або інших пароксизмальних розладів (наприклад, неприродна поведінка, зорові або слухові галюцинації, розлади мови).

Етіологія та патогенез

Нападоподібні розряди нейронів можуть бути спонтанними при підвищеній збудливості, що виникає внаслідок генетичної схильності або структурних змін (неспровоковані судоми), виникають у відповідь на конкретні подразники, завжди однакові в даного пацієнта (рефлекторні судоми), або виникають у відповідь на раптовий стресовий фактор, що провокує розлад електричної функції здорових нейронів (спровоковані судоми).

Причини спровокованих судом: порушення метаболізму (гіпоглікемія, гіпонатріємія, гіпокальціємія), травма, інсульт, гіпоксія, отруєння (алкоголь, ліки, токсичні субстанції), менінгіт чи енцефаліт, гарячка (фебрильні судоми у віці від 6 міс. до 6 років, часто наявний сімейний анамнез). Спровоковані судоми виникають в безпосередній часовій асоціації із провокувальним фактором.

Причини неспровокованих і рефлекторних судом: генетична схильність, структурне порушення кори головного мозку (пухлина, гліальний рубець після перенесеного інсульту або травми, вроджена мальформація кори головного мозку).

Епілепсія: ≥2 неспровоковані або рефлекторні епілептичні напади з інтервалом >24 год або 1 неспровокований або рефлекторний епілептичний напад, якщо ризик наступного нападу є високим (≥60 %), або діагностовано специфічний епілептичний синдром (характеризується співіснуванням епілептичних нападів та інших специфічних симптомів).

Класифікація:

А. Засоби, що застосовуються **для купірування судом** (власне протисудомні засоби) - магнію сульфат, бензодіазепіни (діазепам, феназепам клоназепам, ін.), барбітурати (гексенал, тіопентал, фенобарбітал), хлоралгідрат, закис азоту, натрію оксибутират, лідокаїн, міорелаксанти.

Б. **Протепілептичні** засоби:

- *барбітурати* та їх похідні - фенобарбітал, бензобарбітал (бензонал), гексамідин (примідон);
- похідні *бензодіазепіну* - клоназепам, даазепам і ін.;
- похідні *гідантоїну* - дифенін (фенітоїн) і ін.;
- похідні *жирних* кислот - вальпроєва кислота (депакін) і вальпроат натрію, гамма-аміномасляна кислота (натрію оксибутират, аміналон) і ін .;
- похідні *сукциніміди* - етосуксимід і ін .;

- *інші* — карбамазепін, ламотриджин, топірамат, вігабатрин, габапентин, леветірацетам і ін.

Класифікація по механізму дії:

I. *Засоби, що блокують натрієві канали:*

Дифенін, Ламотриджин, Топирамат,

Карбамазепін, Натрію вальпроат.

II. *Засоби, що блокують кальцієві канали Т-типу*:

Етосуксимід, Триметин, Натрію вальпроат.

III. *Засоби, що активують ГАМК-ергічні систему*:

1. Засоби, що підвищують афінітет ГАМК до ГАМК-А-рецепторів Бензодіазепіни, Фенобарбітал, Діазепам, Лоразепам, Клоназепам, Топирамат.
2. Засоби, що сприяють утворенню ГАМК і перешкоджають її інактивації- натрію вальпроат
3. Засоби, що перешкоджають інактивації ГАМК - Вігабатрін
4. Засоби, що блокують нейрональний і гліальних захоплення ГАМК - тіагабін

IV. Засоби, що знижують активність глутаматергіческой системи:

1. Засоби, що зменшують вивільнення глутамату з пресинаптичних закінчень - ламотриджин
2. Засоби, що блокують глутаматні (АМРА) рецептори - топірамат

В. **Протипаркінсонічні** засоби:

1) *дофаміноміметики*:

- непрямі дії - попередники дофаміну (леводопа, наком), що підвищують вміст дофаміну і пригнічують його захоплення (мідантан), інгібітори МАО-В (селегілін) і ін.;
- прямої дії - агоністи дофамінових рецепторів (бромокриптин, праміпексол);

2) *центральні М, Н-холіноблокатори* — циклодол, нарокін, тропацін і ін.).

Г. Засоби **для лікування спастичності**— бензодіазепіни (діазепам, феназепам), ГАМК-ергічні (фенібут, баклофен), дантролен, мідокалм, тизанідин.

Протисудомну активність мають засоби, що пригнічують ЦНС, зокрема виникнення і (або) поширення судомних розрядів, що генеруються в різних відділах центральної нервової системи і передаються на посмуговані м'язи. До них належать засоби для загальної анестезії, невролептики, снодійні, транквілізатори, а також м'язові релаксанти. Проте такі засоби застосовують у клінічній практиці лише для зняття гострих нападів судом різного генезу, коли виникає загроза життю пацієнта. Для профілактики і запобігання розвитку судом застосовують особливу групу засобів, які призначають на тривалий час (часто на все життя) у період між нападами для гальмування поширення судомного збудження і охоплення ним багатьох структур («судомної групи») ЦНС.

ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІ ЗАСОБИ.

Засоби цієї групи знімають або запобігають виникненню судом при досить поширеному (близько 1 % населення) захворюванні - епілепсії.

Це захворювання є наслідком виникнення в корі великого мозку або підкіркових мозкових центрах (чорна речовина, мигдалик та ін.) вогнища збудження, яке передається на нервові та м'язові системи, що призводить до розвитку епіле-

птичних судомних нападів чи епілептичного стану. Причину епілепсії не з'ясовано, тому основні лікарські засоби спрямовані на усунення судомного нападу або його профілактику.

Головною клінічною ознакою епілепсії є раптовий напад клонічних або тетанічних судом із втратою свідомості. Клонічним судомам властиве періодичне скорочення і розслаблення м'язів, а тонічним, або тетанічним, - одночасне скорочення м'язів - згиначів і розгиначів, що супроводжується напруженою позою з закинутою головою, виділенням кров'янистої слини внаслідок прикушування язика. Такі судоми класифікують як великі напади (grand mal). Під час малих нападів (petit mal) свідомість втрачається на дуже короткий час, інколи цього не встигає помітити навіть сама хвора людина. Дуже часті напади іноді переходять в епілептичний стан. Як правило, ця патологія підтверджується характерними епілептичними хвилями-піками (розрядами) на електроенцефалограмі (ЕЕГ), що дає змогу точніше визначити локалізацію вогнища збудження. Під час судомного нападу лікарських засобів хворому не вводять, а після його закінчення підбирають індивідуальну протирецидивну фармакотерапію.

За хімічною будовою протиепілептичні засоби можна класифікувати:

похідні:

- барбітурової кислоти (фенобарбітал, бензонал, бензобаміл, гексамідин та ін.);
- янтарної (бурштинової) кислоти (етосуксимід, пуфемід та ін.);
- хлорпропіонової кислоти (хлоракон, фенакон та ін.);
- піримідину (гідантоїн та ін.);
- гідантоїну (дифенін);
- бензодіазепіну (клоназепам та ін.);
- іміностильбену (карбамазепін).

Вперше у 1857 р. добрі наслідки у хворого з катамнестичною епілепсією отримав Чарлз Ло-кок, призначивши хворому калію бромід. Проте при тривалому застосуванні броміди накопичуються в корі великого мозку (матеріальна кумуляція) і призводять до хронічного отруєння (бромізм). Дійсний успіх у лікуванні хворих на епілепсію було отримано після запровадження у 1912 р. в лікарський арсенал фенобарбіталу.

Серед протиепілептичних засобів важливе місце займає також похідна сполука гідантоїну — дифенін (фенітоїн). Винайдений у 1938 р. Меррітом та Путаемом, він і досі застосовується у психіатричній практиці як високоефективний засіб щодо більшості форм епілепсії.

За клінічними показанглми протиепілептичні засоби можна розділити на такі групи:

1) для профілактика нападів, тобто такі, що застосовують між нагадами;
2) для зняття епілептичного нападу;
3) що застосовуються у випадках епілептичного стану;
4) для усунення психомоторних еквівалентів.

Сучасний вибір протиепілептичних засобів досить широкий. Основні проти-су-домні препарати і застосування їх залежно від клінічних проявів епілепсії представлені в табл. 8.

Дифенін за хімічною структурою є похідною сполукою гідантоїну (суміш 5,5-дифенілгідантоїну і натрію гідрогенкарбонату), який був відкритий Байером у 1861 р. Це білий кристалічний порошок, відносно добре розчинний у воді та органічних розчинниках. Реакція його слабко-кисла. Випускається для приймання всередину в таблетках.

ФАРМАКОКІНЕТИКА.

Біодоступність дифеніну коливається в межах 68-95 %. У кислому середовищі шлунка дифенін майже не йонізується, тому його основна кількість абсорбується (всмоктується) у тонкій кишці. Максимальна концентрація в крові досягається через 4-12 год. У крові дифенін зв'язується з білками плазми майже повністю (90-93 %), але цей зв'язок нестійкий і вже через 1,5-2 год концентрація в крові і цереброспінальній рідині, куди дифенін добре проникає, вирівнюється. Послідовність проникнення дифеніну в тканини така: спочатку (в перші 4 год) найвища концентрація досягається в печінці, слинних залозах, нирках, а потім у мозку, м'язовій та жировій тканинах. Терапевтичний рівень коливається в межах 8-20 мг/л.

Дифенін у печінці метаболізується до неактивних сполук, які можуть циркулювати в печінково-кишковому колі кілька разів. Т1/2 становить 12-36 год, основний шлях елімінації — нирки. У деяких хворих, особливо з порушенням функцій нирок і печінки, виведення може затягуватись до 5-7 днів.

ФАРМАКОДИНАМІКА.

Основним механізмом дії дифеніну є пригнічення не самого епілептичного вогнища в корі мозку або в підкіркових структурах, а зменшення іррадіації епілептичних розрядів на інші мозкові центри і черві еферентні нерви — на м'язову системи Поряд з цим препарат зменшує збудливість нервових клітин і підвищує поріг для вторинних слідових розрядів, які зумовлюють підтримання епілептичної актамності у вогнищі. Ймовірно, такий ефект зумовлений пригніченням НАДН-дегідрогеназної активності в мітохондріях нервових клітин, значним зменшенням споживання кисню в них, а отже, недостатнім енергетичним забезпеченням епілептичних розрядів. Не менше значення має знижене проникнення кальцію в нервові клітини і йонізація його в клітинах, які продукують медіатори та гормони, спроможні провокувати розвиток епілептичних розрядів.

Дифенін ефективно пригнічує поширення епілептичних імпульсів, не змінюючи при цьому нормальної функції нервових клітин. Препарат значно ослаблює, а в разі тривалого приймання може повністю запобігати розвитку великих нападів судом у хворих з фокальною, або вогнищевою, епілепсією.

Показання: епілепсія різних форм, тобто великі напади, епілептичний стан, часткова, або парціальна, її форма; профілактика судом після травм і неврохірургічних операцій на мозку.

Протипоказання: виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, тяжкі порушення функцій печінки, нирок, декомпенсація серцевої діяльності, захворювання кровотворної системи.

Побічна дія: тріада симптомів (ністагм, диплопія, атаксія), гіперплазія ясен.

Карбамазепін (5-карбамоїл-5Н-ди-бенз(Ь, Оазепін) належить до групи іміностильбенів або дибензазепінів, що є трициклічними сполуками, близькими до антидепресанту імізину. Білий порошок, погано розчинний у воді і добре — в органічних розчинниках. Практично нейтральна нейонізуюча молекула.

ФАРМАКОКІНЕТИКА.

При прийманні всередину добре абсорбується в шлунку і тонкій кишці. Біодоступність 60-85 %. Максимальна концентрація в крові реєструється через 2-8 год. Зв'язується з білками крові на 75-78 %. Рівномірно розподіляється у тканинах організму, крім мозкових клітин, куди надходить лише 20-30 % речовини. Терапевтична концентрація у плазмі крові — 6-10 мг/л. Біотрансформація здійснюється в печінці, а метаболіти, практично неактивні за винятком карбамазепінепоксиду, виводяться головним чином через травний канал (до ЗО %) і нирки (1-2 %). Карбамазепін стимулює власну біотрансформацію, що зумовлює зниження концентрації при подальшому прийманні. У хворих на епілепсію, які постійно приймають засіб, Ті/2 скорочується до 10-12 год, замість 7-9 діб (на початку лікування).

ФАРМАКОДИНАМІКА.

Карбамазепін, на відміну від дифеніну, який пригнічує поширення епілептичних розрядів у мозку, діє переважно на нервові клітини спинного і довгастого мозку. Його протисудомна активність менша від дифенілу майже в 3 рази. Карбамазепін нормалізує обмін речовин, активує холін- та адренергічну медіаторні системи, має високу антидепресивну дію. Він значно пригнічує активність Na+, К+-АТФази, знижує підвищений рівень цАМФ, що розглядається як основний механізм його протиепілептичного ефекту. Після його прийому у хворих зростає мотивація до лікування, підвищується настрій, інтерес до навколишнього, зменшується депресія, страх, іпохондрія.

Показання: усі форми епілепсії, особливо «скронева» форма з аурою, міоклонічні й тоніко-клонічні судоми лицевих м'язів.

Протипоказання: вагітність, бронхіальна астма, захворювання крові, порушення функцій печінки, нирок.

Побічна дія. Звичайно побічні реакції з'являються на першому тижні після початку лікування, частіше у людей похилого віку у вигляді нудоти, анорексії, блювання, запаморочення, атаксії, алергічних реакцій. Іноді відбувається навіть посилення судом, особливо у дітей. Рідко — жовтяниця, зміни картини крові (тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія тощо), периферичний неврит.

Взаємодія. При поєднанні карбамазепіну з дифеніном може підвищуватись рівень останнього в плазмі крові внаслідок затримки його метаболізму.

Дифенін і фенобарбітал, зменшують рівень карбамазепіну в плазмі крові за рахунок прискорення його біотрансформації.

Натрію вальпроат - натрієва сіль вальпроєвої (дипропілоцтової) кислоти. Білий, дуже гігроскопічний кристалічний порошок, добре розчинний у полярних розчинниках (вода, етанол, метанол) і дуже погано - в низькополярних (ацетон, хлороформ, бензол).

Фармакокінетика. Після прийому перед їдою швидко і майже повністю (70-100 %) абсорбується у шлунку і тонкій кишці. У разі попереднього розчинення біодоступність підвищується на 10-15%. Але не слід розчиняти таблетку в мінеральній воді, оскільки може утворитись кислота вальпроєва, і розчин помутніє, хоча активність його при цьому не зменшується. Через 1-3 год досягається пік концентрації у плазмі крові, де натрію І вальпроат на 90 % зв'язується з білками,. І а 10 % його перебуває в йонізованій формі. Накопичується переважно у структурах ЦНС, де є велика кількість ГАМК- 1 трансамінази (мозочок та ін.). До інших І рідин і тканин організму проникає погано: у цереброспінальну рідину - 12 %; сли- І ну — 0,4-4,5 %, молоко годувальниці -5-Ю %.

Основна частина натрію вальпроату ме- І таболізується в печінці до неактивних похідних, які виводяться через нирки й кишки. Т1/2 близько 10 год. Тільки близько І З % залишає організм у вигляді кислоти І пропіонової, яка може спричинити помилково позитивні результати на кетонурію, І а також на глюкозу сечі.

Фармакодинаміка. Головним чином блокує фермент гамма-аміномасляну трансаміназу (ГАМК-Т), яка забезпечує перетворення ГАМК на янтарний (сукцинатний, бурштиновий) напівальдегід у циклі ГАМК, що тісно пов'язаний з циклом Кребса. Внаслідок пригнічення фер-1 менту накопичується більша кількість І гальмівного медіатора ГАМК, що призводить до зниження активності надмірно збуджених нервових клітин в епілептичному І вогнищі. Натрію вальпроат не знижує, а І навіть підвищує пильність людини, в тон час як барбітурати ЇЇ значно пригнічують. І У хворих, схильних до депресивних реакцій, натрію вальпроат підвищує настрій, покращує психічний стан, зменшує страхи, не викликаючи гіпногенного ефекту.

Показання: епілепсія, особливо у дітей.

Протипоказання: вагітність, годування груддю, захворювання печінки, підшлункової залози, геморагічний діатез, підвищена чутливість до препарату, вживання алкоголю; не слід приймати препараті водіям та іншим особам, робота яких потребує підвищеної уваги.

Побічна дія: зменшення апетиту, нудота, біль у животі, блювання, діарея іноді - порушення функції печінки, підшлункової залози (частіше через 2-13 тижнів після початку приймання препарату; не потребує припинення лікування, але потребує уважного спостереження за станом пацієнта); випадання волосся (0,5 %), (потім воно відростає, але вже кучеряве, а не пряме).

Взаємодія. Натрію вальпроат у поєднанні з дифеніном і фенобарбіталом витісняє зі зв'язку з білками обидва препарати і значно підвищує вміст їх вільних фракцій у крові. У деяких випадках препарат на фоні іншого протиепілептичного засобу може призводити до збудження організму.

Етосуксимід (а-етил-аметилсукцинимід) є похідним бурштинової кислоти і має елементи структурної подібності до дифеніну і триметину. Біла кристалічна

сполука, добре розчинна у воді й органічних розчинниках типу етанолу. Має властивості слабкої кислоти.

ФАРМАКОКІНЕТИКА.

При пероральному введенні повністю абсорбується. Його біодоступність становить майже 100 %. Пік концентрації у плазмі крові досягається через 1-4 год. Дуже мало зв'язується з білками плазми крові, що дає йому змогу легко проникати в інші рідини організму. Концентрація його в цереброспінальній рідині та слині майже така сама як у плазмі крові. Препарат легко долає плацентарний бар'єр. У тканинах розподіляється майже рівномірно (у мозку до 90-94 % рівня у плазмі крові), за винятком жирової тканини, де його найменше.

Біотрансформації в печінці підлягає близько 80 % препарату. Ті/2 становить 35-56 год у дорослих і 29-33 год — у дітей. У кількості 10-20 % виводиться через нирки без змін.

Фармакодинаміка. Етосуксимід зв'язується з ГАМК-трансферазою, що призводить до зменшення її активності. Це дає змогу накопичуватись у ЦНС природному гальмівному медіатору ГАМК і пригнічувати судомну готовність нервових клітин. Крім того, при тривалому прийманні зменшує активність Na+,K+-АТФази мозку. Препарат не пригнічує пік-активність в епілептогенному вогнищі і не зменшує амплітуду хвиль-піків (розрядів) на ЕЕГ. Етосуксимід головним чином зменшує розвиток малих форм епілепсії і є майже неефективним при великих судомних нападах.

Показання: малі та міоклонічні форми епілептичних нападів, у хворих на епілепсію етосуксимід комбінують з іншими протисудомними препаратами.

Протипоказання: вагітність, захворювання крові, печінки, нирок, неврит та інші захворювання зорового нерва.

Побічна дія: нудота, блювання, рідше діарея, іноді головний біль, сонливість, запаморочення, атаксія; у випадках тривалого застосування — еозинофілія, нейтропенія, агранулоцитоз; порушення функції нирок; алергічні реакції.

Фенобарбітал - див. «Снодійні засоби».

Як протисудомний засіб викликає седативний і снотворний ефекти, які за тривалого приймання дуже позначаються на працездатності людини. Проте низька вартість препарату і порівняно низька токсичність залишає його в арсеналі протисудомних засобів.

Фармакодинаміка. Протиепілептичний ефект фенобарбіталу ґрунтується на його властивості пригнічувати функціонування вставних невронів переважно в сітчастому утворі середнього мозку. В основі депримуючої дії лежить здатність препарату знижувати збудливість мембран шляхом уповільнення доступу всередину клітин Na+. Внаслідок цього гальмується вивільнення з депо ацетилхоліну, зменшується активність ацетил-холінестерази, накопичується ГАМК і серотонін.

Показання: великі судоми, абортивні напади (з переважно клонічними формами), епілептичний стан, психомоторні еквіваленти; застосовують у вигляді моно- і комбінованої терапії.

ВЗАЄМОДІЯ. Протисудомна дія фенобарбіталу зменшується у випадку поєднання його з препаратами раувольфії. Навпаки, центральні ефекти посилюють-

ся під впливом амітриптиліну, ніаламіду, діазепаму, хлордіазепоксиду. Одночасне призначення з аналептиками і психостимуляторами спричиняє взаємне ослаблення ефекту.

Клоназепам — (7-нітро-2,3-дигідро-5-(орто-хлорфеніл)-1Н-1,4-бензодіазепін-2-ОН) належить до похідних бензодіазепіну (структурно близький до транквілізаторів групи діазепаму).

ФАРМАКОКІНЕТИКА.

Швидко і майже повністю абсорбується після прийому через рот, біодоступність становить 90 %. Пікова концентрація у плазмі крові досягається через 1-4 год після прийому. Терапевтичний ефект починається через 30-60 хв. У крові зв'язується з білками на 85 %. При добовій дозі 6 мг терапевтична концентрація клоназепаму в плазмі крові становить 25-75 мкг/л. Біотрансформація в організмі проходить як через окисні, так і відновні реакції, внаслідок чого розпадається з виділенням основного метаболіту — 7-аміноклоназепаму.

Препарат добре проникає крізь плацентарний бар'єр і в материнське молоко. Т,/2 — 24 години.

ФАРМАКОДИНАМІКА.

Має транквілізуючу, релаксуючу, анксіолітичну, протисудомну дію. Остання у клоназепаму є вищою, ніж у інших препаратів цієї групи. Клоназепам одночасно діє безпосередньо на кіркові та підкіркові епілепто-генні вогнища, а також перепиняє поширення судомних розрядів на інші ділянки мозку. Підвищує активність природної гальмівної системи ГАМ К на пре- і постсинаптичній мембранах нервових клітин; отже, процеси гіперкомпенсаційного збудження пригнічуються фізіологічним способом без порушення функцій мозкових структур.

Показання: малі судомні, міоклонічні напади, епілептичний стан і судомні напади у немовлят, форми епілепсії, які супроводжуються простою або складною симптоматикою, що не піддаються лікуванню іншими засобами.

Протипоказання: новонародженим і недоношеним дітям, хворим на міастенію, тяжкі розлади функції печінки, нирок, тяжка дихальна та легенево-серцева недостатність.

Побічна дія: на початку лікування розлади поведінки, неспокій, дратівливість, агресивність, втома, м'язова слабкість, порушення рівноваги, непевність ходи, запаморочення, дизартикуляція; іноді толерантність до клоназепаму, втрата апетиту, парез або параліч зорових м'язів з диплопією та загальними розладами зору; психічна та (або) фізична залежність, особливо в разі тривалого лікування препаратом у великих дозах.

Взаємодія. Алкоголь, який вводиться в організм одночасно з клоназепамом, може змінювати його властивості. Барбітурати і карбамазепін прискорюють метаболізм клоназепаму, тому зменшують його концентрацію в крові.

Останнім часом з'явилась група препаратів нового покоління, зокрема, ламотриджин, вігабатрин, тіагабін, фелбамат та ін. Вони мають різний механізм дії, але кінцевий ефект полягає у зниженні рівня збуджувальних (глутамінова кислота) чи накопичення гальмівних медіаторів (ГАМК, гліцин) у ЦНС.

Так, ламотриджин (ламіктал) пригнічує потенціалзалежні натрієві канали і вивільнення збуджувальної глутамінової кислоти, яка провокує судомну активність. Вігабатрин (сабрил) необоротно пригнічує ГАМК-трансферазу, сприяючи накопиченню гальмівної медіаторної системи, де ключовою сполукою є у-аміномасляна кислота. Тіагабін (габітрил) є, на відміну від необоротного блокатора ГАМК, його функціональним блокатором. Фел-бамаг, навпаки, стимулює іншу гальмівну систему, де головною сполукою є амінокислота — гліцин.

ПРОТИПАРКІНСОНІЧНІ ЗАСОБИ.

Описаний у 1817 р. англійським лікарем Паркінсоном «тремтливий параліч» зовні виявляється спочатку безперервним своєрідним тремтінням пальців і кистей рук. При подальшому розвитку хвороби до тремтіння дистальних відділів кінцівок додаються судоми проксимальних частин кінцівок і голови, а потім з'являється ригідність лицевих м'язів (підвищення м'язового тонусу), яка зумовлює маскоподібність лиця.

У патогенезі паркінсонізму основним є порушення функції якнайменше двох систем мозку — холінергічної та дофамінергічиої медіації, що призводить до розвитку тонічних і фазних дискінезій.

Виходячи з патогенезу паркінсонізму, головними групами препаратів для лікування хворих вважають засоби:

1) що пригнічують функцію холінергічної системи (циклодол, скополамін та ін.);

2) що активізують функцію дофамінергічиої системи (ліводопа, мідантан та ін.);

3) комбіновані (наком, мадопар та ін.).

Засоби, що пригнічують функцію холінергічної системи. Циклодол (1 - феніл- 1 -циклогексил-3-(М-піперидино)-пропанолу-1-гідрохлорид) належить до групи холіноблокаторів. Це білий дрібнокристалічний порошок, гіркий на смак, мало розчинний у воді та спирті.

Фармакокінетика. Добре і швидко транспортується після прийому всередину, легко долає гематоенцефалічнийбар'єр. Дія настає через годину, максимальний терапевтичний ефект триває 2-3 год, загальна тривалість дії 6-12 год. Виводиться з сечею без суттєвих змін.

ФАРМАКОДИНАМІКА.

Викликає центральну і периферичну холіноблокуючу дію. Зменшує м'язову ригідність, загальну скутість, відновлює здатність до координованих рухів. Мало впливає на тремтіння, але помітно зменшує слинотечу, меншою мірою — потовиділення і сальність шкіри. Має стимулюючий ефект на ЦНС, що полегшує перебіг депресивних станів і, як правило, підвищує розумову здатність.

Показання: хвороба Паркінсона, особливо після енцефаліту, атеросклеротична та сифілітична форми, хвороба Літ-тля, спастичний параліч, зумовлений ураженням екстрапірамідної і пірамідної систем, лікування і профілактика екстрапірамідних порушень, що виникають у процесі невролептичної терапії аміназином та іншими похідними фенотіазину, галопе-ридолом, резерпіном та іншими депресивними засобами.

Протипоказання: глаукома, фібриляція передсердь, захворювання печінки, нирок, серця, гіпертензивна хвороба, атеросклероз.

Побічна дія: сухість слизової оболонки ротової порожнини, тахікардія, порушення акомодації, підвищення внутрішньоочного тиску, запор, паралітична непрохідність кишок, затримка сечі, алергічні реакції при підвищеній чутливості до препаратів цієї групи (особливо після 60 років).

Взаємодія. Посилюєхоліноміметичні ефекти трициклічних антидепресантів. Одночасне призначення з ліводопою порушує її транспортування. Виявляє антагонізм при взаємодії з (3-адреноблокаторами.

Засоби, що активізують функцію дофамінергічиої системи. Дослідженнями останніх років доведено, що для лікування хворих на паркінсонізм можна використовувати засоби, які впливають на різні етапи метаболізму дофаміиу, сприяючи підвищенню його кількості в синапсах до нормального фізіологічного рівня (табл. 10).

Ліводопа — лівообертальний ізомер діоксифенілаланіну (L-ДОФА) утворюється в організмі з тирозину і є попередником дофаміиу.

ФАРМАКОКІНЕТИКА.

Із шлунка і дванадцятипалої кишки резорбується близько 20-30 % прийнятої дози. Максимального рівня у плазмі крові досягає через 2-3 год після прийому. Розподіляється в усіх органах і тканинах, крім головного мозку, оскільки майже (близько 1 %) не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Початок терапевтичної дії виявляється лише через тиждень після початку лікування, а максимальний пік активності - через 25-30 днів.

У тканинах підлягає декарбоксилюванню, переамінуванню, кон'югації та О-метилюванню. У результаті декарбоксилювання ліводопи утворюється дофамін. Швидкість руйнування синтезованого L-ДОФА залежить від вмісту в тканинах піридоксину (віт. Вб), який є кофактором ферментів, що метаболізують препарат. Т|/2 у плазмі крові близько 3 год.

Виводиться переважно нирками, при цьому підвищується екскреція з сечею дофаміну, норадреналіну, адреналіну, а елімінація ДОФА, навпаки, знижується.

Фармакодинаміка. В організмі ДОФА утворюється з тирозину і є попередником дофаміну та норадреналіну. Після введення препарату збільшується вміст катехоламінів, посилюється адренергічна медіація. В результаті підвищується рухливість, збільшується об'єм рухів, зменшується тремтіння, покращується перебіг психічних процесів, відновлюється здатність до концентрації уваги. Поповнюється запас ендогенних катехоламінів у мозку, серці, печінці, легенях та інших органах при їх виснаженні в умовах дії надзвичайних подразників.

Показання: хвороба Паркінсона, симптоматичний паркінсонізм (за винятком паркінсонізму, викликаного лікарськими засобами, зокрема невролептиками), особливо — акінезія, менше — м'язова ригідність. Меншою мірою піддаються корекції ліводопа дрижання та інші гіпер-кінетичні явища паркінсонізму. Ефективний у випадках ідіопатичної та васкулопатичної форм паркінсонізму, функціональної статевої слабкості.

Протипоказання: тяжкі порушення функції серцево-судинної системи, гіпертензивна хвороба, захворювання крові, тяжкі ураження печінки, нирок, ендокринних залоз, початковий період вагітності, період лактації, дітям до 12 років.

Побічна дія: втрата апетиту, нудота, блювання, підвищення збудливості нервової системи або депресія, безсоння, мідріаз, посилення тремтіння. У випадках побічної дії дозу препарату знижують і призначають у поєднанні з іншими протипаркінсонічними засобами. При одночасному застосуванні з інгібіторами МАО може виникнути різка артеріальна гіпертензія.

Взаємодія. У поєднанні з протипаркінсонічними засобами групи холіноблокаторів призводить до потенціювання ефекту. Не можна поєднувати з інгібіторами моноамінооксидази (МАО-В), оскільки остання інактивує дофамін, і така комбінація може викликати різку артеріальну гіпертензію, а також з піридоксином, який знижує активність препарату.

ФАРМАКОКІНЕТИКА.

Після прийому всередину максимальна концентрація у плазмі крові визначається через 4 год.

Мідантан (1 -амідоадамантану гідро-хлорид) — білий кристалічний порошок, гіркий за смаком. Розчиняється у воді, краще—у спирті.

Т1/2 10-28 год. Постійна терапевтична концентрація досягається через 4-7 днів від початку лікування. Добре проникає в мозкову тканину, де стимулює виділення дофаміну з невронних депо. Виділяється головним чином нирками в незміненому вигляді.

ФАРМАКОДИНАМІКА.

Спочатку препарат було запропоновано як противірусний засіб. При паркінсонізмі механізм його дії пояснюється підвищенням чутливості дофамінергічних рецепторів і зростанням екскреції медіатора з невронних депо. Тому навіть при зменшенні синтезу дофаміну в мозкових структурах (наприклад, в основних вузлах) утворюються умови для нормалізації неврофізіологічних процесів.

Мідантан здатний гальмувати також генерацію імпульсів у рухових невронах ЦНС. Він блокує глутаматні NMDA-рецептори, що розташовані в кіркових невронах і знижує нисхідні екстрапірамідні впливи на м'язову мускулатуру, що зменшує симптоми паркінсонізму. Вважають, що препарат пригнічує також NMDA-рецептори клітин чорної речовини середнього мозку, зменшуючи пропускну здатність кальцієвих каналів і запобігаючи деструкції невронів. Крім того, в механізмі дії мідантану має значення його холіноблокуючий ефект.

Показання: хвороба Паркінсона, симптоматичний паркінсонізм (післяенцефалітний, цереброваскулярний), особливо в тих випадках, коли ліводопа протипоказаний, екстрапірамідні порушення, що виникають внаслідок лікування хворих невролептиками.

Протипоказання: вагітність, тиротоксикоз, гострі та хронічні захворювання печінки, нирок. Слід з обережністю застосовувати при порушенні функцій ЦНС, що супроводжуються галюцинаціями та епілептичними судомами.

Побічна дія: диспепсичні явища, дратівливість, запаморочення, головний біль, інсомнія, при перевищенні дози — ортостатична артеріальна гіпотензія, галюцинації.

Взаємодія. Одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази та піри-доксином зменшує ефективність мідантану.

Комбіновані засоби. Призначення препаратів ліводопа та інших лікарських засобів сприяє підвищенню рівня катехоламінів не тільки в мозкових тканинах, а й у периферичних органах, що небажано порушує їх функцію. Для гальмування надмірного декарбоксилювання дофаміну в позамозкових тканинах та збільшення фракції ліводопа, що проникає в головний мозок і, разом з тим, зниження загальної дози ліводопа, доцільно призначати препарати ліводопа в поєднанні з інгібіторами ДОФА-декарбоксилази. Інгібітори ДОФА-декарбоксилази стимулюють абсорбцію ліводопа в кишках за рахунок пригнічення його метаболізму мікроорганізмами в порожнині кишок, а також підвищують концентрацію в плазмі крові й полегшують проникнення в мозок. Для запобігання побічних явищ призначають інгібітори ДОФА-декарбоксилази периферичної дії (мал. 19) (наприклад, карбідопа, бенсеразид, сибезид та ін.) і р-адреноблокатори.

Наком — комбінований препарат, одна таблетка якого вміщує 250 мг L-ДОФА (ліводопа) і 25 мг карбідопа.

Фармакокінетика. Більшість (66-74 %) абсорбується у верхніх відділах тонкої кишки, але діючі речовини повільно вивільняються з лікарської форми в шлунку. Найвища концентрація ліводопа у плазмі крові досягається через годину після прийому препарату. Т1/2 становить 45 хв для ліводопа.

ФАРМАКОДИНАМІКА.

Оскільки у хворих на паркінсонізм спостерігається недостатність дофаміну в структурах ЦНС, то введення ліводопа компенсує цей дефіцит, а карбідопа блокує ДОФА-декарбоксилазу, що одночасно зменшує руйнування вже синтезованого або введеного ззовні дофаміну. Тому спільне введення і самого медіатора, і блокатора ферменту, який його руйнує, зумовлює значне підвищення ефективності лікування.

Показання: паркінсонізм (за винятком паркінсонізму медикаментозного походження).

Протипоказання: хворим, що приймають наком, не можна призначати препарати — інгібітори МАО, декомпенсовані захворювання ендокринних залоз, нирок, печінки, серця, психози, тяжкі психоневрози.

Протипоказаний хворим до 25 років (утворення кісток має бути закінченим) і вагітним жінкам. У хворих на інфаркт міокарда в анамнезі, з вінцевою недостатністю або порушенням ритму серця треба періодично контролювати стан серцево-судинної системи, дотримуватись обережності у випадках наявності виразки шлунка, остеомаляції.

Побічна дія: на початку лікування — анорексія, серцево-судинні порушення, помірна лейкопенія, тромбоцитопенія.

Взаємодія. Наком може потенціювати дію симпатоміметичних засобів. Нейролептики і піридоксин є його антагоністами.

Мадопар — комбінований засіб, який містить 100 мг ліводопа і 25 мг бенсера-зиду.

Фармакокінетика. З капсули діючі речовини вивільняються у шлунку, а абсорбуються у верхніх відділах тонкої кишки. Терапевтична концентрація в крові досягається через 60-90 хв після прийому. TI/2 для ліводопа становить 45 хв.

ФАРМАКОДИНАМІКА.

Введення ліводопа компенсує дефіцит дофаміну в структурах ЦНС, а бенсеразид блокує ДОФА-декарбоксилазу, що зменшує руйнування наявного у тканинах дофаміну. Це призводить до значного підвищення дофаміну в мозкових структурах і зниження його в периферичних тканинах, що значно підвищує ефективність лікування, зменшує побічну дію і токсичність.

Показання: паркінсонізм, симптоматичний паркінсонізм (за винятком медикаментозного).

Протипоказання: тяжкі захворювання ендокринних залоз, нирок, печінки, серця, психози, психоневрози, вік до 25 років.

Побічна дія: інсомнія, відчуття неспокою, депресія, наявність хореєподібних та атетозних рухів, лейкопенія, тромбоцитопенія.

Взаємодія. Підвищує ефекти симпатоміметичних засобів. Нейролептики і піридоксин є антагоністами мадопару.

Завдання для самоконтролю.

Виберіть правильні відповіді.

1. *Пацієнт отримує леводопу у зв'язку з хворобою Паркінсона. Механізм дії цього засобу пов'язаний з тим, що він є:*

A. Попередником дофаміну
B. Попередником стероїдних гормонів
C. Блокатором деградації дофаміну
D. Попередником ацетилхоліну
E. Симпатолітиком

2. *Хворому з хворобою Паркінсона призначили препарат з переважним впливом на дофамінергічну систему. Назвіть цей лікарський засіб:*

A Леводопа
B Зопіклон
C Дроперидол
D Аміназин
E Лоразепам

3. *В комплексній терапії безсоння було призначено препарат фенозепам. Який механізм дії цього препарату?*

A. Збільшує вплив ГАМК
B. Стимулює холінорецептори
C. Блокує деградацію дофаміну
D. Стимулює дофамінові рецептори

E. Стимулює адренорецептори

4. *Хворому для купірування судомного синдрому був призначений препарат з групи бензодіазепіну. Назвіть цей препарат:*

A Діазепам
B Кофеїн бензоат натрію
C Налоксон
D Леводопа
E Суксаметоній хлорид

5. *Лікар призначив пацієнтці снодійний засіб у зв'язку зі скаргами на безсоння, яке виникло у неї на тлі стресу. Назвіть препарат.*

A Нітразепам
B Пропофол
C Тіопентал-натрій
D Пікамілон
E Бромкриптин

6. *У малюка, що родився недоношеним, високий рівень білірубіну. Для зниження гіпербілірубінемії дитині ввели фенорбарбітал у дозі 5 мг. На який процес впливає фенобарбітал?*

A Еритропоез
B Гальмування розпаду гемоглобіну
C Активація протеолітичних ферментів
D Індукція синтезу цитохрому Р450
E Синтез інсуліну

7. *Пацієнту, який страждає інсомнією, що пов'язана з емоційним розладом, призначено снодійне з транквілізуючим ефектом. Який препарат було призначено?*

A Фенобарбітал
B Нітразепам
C Хлоралгідрат
D Етамінал натрію
E Бромізовал

8. *Хворому з хворобою Паркінсона призначили препарат з переважним впливом на холінергічну систему. Назвіть цей лікарський засіб:*

A. Леводопа
B. Карбідопа
C. Циклодол
D. Карбамазепін
E. Дифенін

9. *Показання до призначення діазепаму:*
A. Брадіаритмія
B. Інсомнія
C. Серцева недостатність
D. Пневмонія
E. Атеросклероз

10. *При спастичності призначають*:
A. Ловастатин
B. Індометацин
C. Пропранолол
D. Добутамін
E. Діазепам

Список використаних джерел:

Основна література.

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних фтів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
3. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін.Медицина. 2024. 335 с.
4. Фармакологія: навчально-методичний посібник з позааудиторної та аудиторної роботи здобувачів вищої освіти / С. Ю. Штриголь, І. М. Риженко, К. Г. Щокіна та ін. ; за ред. проф. С. Ю. Штриголя. – Харків : Вид-во НФаУ, 2023. – 277 с.
5. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2021. – 364 с.
6. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2022. – 352 с.
7. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
8. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
2. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок-1» фармація 2007-2024 / Рожковський Я.В., Шемонаєва К.Ф., Антоненко П.Б. та ін. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т, 2024. 71с.
3. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
4. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
5. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
6. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с. 5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) 25 / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
7. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
8. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
9. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
10. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
11. Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf

4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція 5.

Тема: "Ненаркотичні аналгетики. ПЗЗ. Антипіретики. Наркотичні аналгетики"

Актуальність теми: Питання знеболювання має значне місце у багатьох розділах медицини. Препарати групи наркотичних анальгетиків здатні при резорбтивній дії пригнічувати внутрішньоцентральне проведення і сприйняття болю, а при повторному введенні викликати психічну і фізичну залежність (морфінізм). Кожен випадок знеболення є індивідуальним оптимізаційним завданням, яке складається з багатьох даних, що входять до нього. Больові відчуття супроводять багато патологічних станів, обтяжуючи їх перебіг (інфаркт міокарда, ниркові і печінкові кольки, опіки, травми, пухлини). Наркотичні анальгетики широко застосовуються для зняття шоку, нейролептаналгезії, премедикації, у післяопераційному періоді тощо. Застосування цих препаратів знаходиться під суворим контролем через небезпеку розвитку залежності. Ненаркотичні анальгетики ─ синтетичні речовини нестероїдної структури, що характеризуються знеболювальним, протизапальним і жарознижувальним ефектами. Ненаркотичні анальгетики проявляють помірний анальгезуючий ефект на патогенетичному рівні: блокують синтез і виділення медіаторів "запалення" (простагландини, простацикліни, брадикінін, гістамін, серотонін та ін.). Центральний компонент знеболювальної дії менш виражений, ніж периферичний. На відміну від наркотичних анальгетиків, вони не мають психотропної дії ─ не викликають ейфорію і лікарську залежність. Останнім часом широкого поширення набули препарати, які мають виражену протизапальну активність, що наближається до такої глюкокортикоїдів. Оскільки вони не мають стероїдної структури, їх називають нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Вони широко застосовуються амбулаторно і як засоби "домашньої аптечки". Проте, це досить небезпечні препарати. При нераціональному використанні вони мають серйозні небажані ефекти (ульцерогенна, нефро- і гепатотоксична, агранулоцитоз і ін.). Інгібування простагландинів, а саме циклооксигенази (ЦОГ), є одним з провідних механізмів не лише лікувальної,

але і негативної дії (наприклад, ульцерогенної). Тому на сьогодні перспективним є створення НПЗЗ з виборчих інгібіторів ЦОГ2 (ферменту, що не відповідає за синтез простагландинів-гастропротекторів). Таким чином, лікар будь-якого профілю повинен досконало знати фармакологічну характеристику і правила призначення цієї групи лікарських засобів.

Мета: Знати: фармакологію лікарських засобів, що оказують знеболюющу дію. Уміти: обґрунтувати вибір і виписати наркотичні та ненаркотичні аналгетики в різних лікарських формах, вирішувати тестові 3 завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань лікарських засобів, які мають аналгезючу дію.

Основні поняття: фізіологія запалення, ноцицептивта система, антиноцицептивна система, циклооксигенази, нестеріднi протизапальні засоби, наркотичні аналгетики.

Зміст лекційного матеріалу.

НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ Наркотичні (опіоїдні) анальгетики рослинного і синтетичного походження селективно пригнічують сприйняття болю і покращують її переносимість, зменшують емоційне забарвлення і вегетативний супровід болю. Термін «аналгезія», що позначає втрату больової чутливості, відбувається від грецьких слів an - «заперечення» і algos - «біль». Фізіологічна біль (зазвичай транзиторна) виконує сигнальну функцію, попереджає про небезпеку і захищає від пошкоджень. Біль є фізіологічною потребою, що дозволяє піти від травмуючого впливу або послабити його ефект, «навчає» антиноцицептивну систему. Патологічна біль при соматогенних, нейрогенних і психогенних больових синдромах втрачає сигнальну функцію, стає тривалої (більше 3 міс), періодичної або навіть постійної, супроводжується порушеннями мікроциркуляції і імунітету, набуваючи характер хвороби. Вона значно знижує якість життя і супроводжується соціальної дезадаптацією. Соматогенна біль виникає при пошкодженні тканин: переломах, розтягненнях, розривах, опіках, інфаркті міокарда, пухлинах, спазмах гладкої мускулатури. Нейропатична центральна і периферична біль обумовлена порушенням функцій нервової системи. Нейропатична біль виникає при постінсультній, діабетичній і алкогольної нейропатії, постгерпетичній гангліонейропатії, невралгії трійчастого і язикоглоткового нервів. До цієї ж групи належать фантомно-больовий синдром, таламічна біль, каузалгія. Психогенна біль з'являється при стресі, депресії, тривожних розладах.

Природним джерелом опіоїдних анальгетиків є опій (від грец. Opos - «сік») - висохлий молочний сік снотворного маку (Papaver somniferum). Родина цього рослини - Мала Азія. В склад опію входять алкалоїди (20%) і баластні речовини (сапоніни). Алкалоїди опію представляють собою похідні фенантрену і ізохіноліну. Структуру фенантрену мають морфін (10%), кодеїн (0,5%) і тебаїн (0,2%). З

них аналгетичну дію надають морфін і кодеїн. Похідні ізохіноліну папаверин (1%), носкапін (6%) і лауданозин проявляють властивості міотропних спазмолітиків.

Ноцицептивна (від грец. Nocео - «пошкоджуються») система сприймає, проводить больові імпульси і формує нервово-психічну реакцію на біль (негативні емоції, рефлекторні зміни функцій внутрішніх органів, безумовні рухові рефлекси, вольові зусилля, спрямовані на усунення больового впливу). У сприйнятті ушкоджуючих (ноцицептивних) подразнень беруть участь вільні неінкапсульовані нервові закінчення - ноцицептори. Механо і терморецептори збуджуються при сильних механічних і термічних подразненнях. Активацію хеморецепторів викликають повторний тепловий 5 вплив, електричний струм, а також хімічні речовини-алгогени. До них відносяться брадикінин, гістамін, серотонін, ацетилхолін, аденозин, простагландини групи Е, лейкотрієни, цитокіни, іони K + і H + . Особливим типом хеморецепторів є ванілоідні рецептори VR, що регулюють проникність натрієвих, калієвих і кальцієвих каналів. Агоністом ванілоідних рецепторів служить речовина стручкового перцю капсаїцин. Механо і терморецептори передають больові імпульси по міелінізірованним волокнам типу А δ , полімодальні хеморецептори - по немієлінізірованним волокнам типу С. З активацією міелінізірованних аферентів пов'язують дискримінаційну больову чутливість - здатність роздільно сприймати два однакових роздратування, що наносяться одночасно. При цьому виникає так званий епікритичний біль: вона має точну локалізацію, триває, поки діє ушкоджуючий фактор. Порушення немієлінізірованних волокон супроводжується протопатичним болем: погано локалізованим, дифузним неприємним пекучим відчуттям. Воно виникає від невеликих по силі, але тривалий час повторюються подразнень, з'являється з деяким запізненням і триває після припинення патогенного впливу.

Першим інтегративним центром, що сприймає больові імпульси, є задні роги спинного мозку. Ноцицептивні нейрони знаходяться в пластинах 1 і 2, активуються лише больовими імпульсами і можуть бути сенситизовані повторною стимуляцією. У них відбуваються первинна переробка ноцицептивної інформації і передача її в структури головного мозку по контралательним спіноталамічному, спинoретікулярному і спиномезенцефалічному трактах. Спіноталамічний шлях закінчується на специфічних вентробазальних ядрах таламуса. Спинoретікулярний і спиномезенцефалічний шляху досягають неспецифічних інтраламінарних ядер таламуса після перемикань в довгастому і середньому мозку. Таламус виконує функцію колектора, в якому аналізується сенсорна інформація. З специфічних ядер таламуса больові імпульси надходять в першу (С 1) і другу (С 2) соматосенсорні області кори великих півкуль. Потік больових імпульсів від неспецифічних ядер таламуса збуджує префронтальну кору. Соматосенсорні зони оцінюють локалізацію болю. Префронтальна кора формує емоційно-афективні компоненти болю і пов'язані з нею психічні переживання.

Таким чином, ноцицептивна система складається з двох шляхів проведення больових імпульсів - специфічного і неспецифічного. Специфічний (неоспиноталамічний) шлях включає високопорогові специфічні ноцицептори (переважно

механо і терморецептори), швидкопровідні аферентні волокна типу А δ і специфічні ноцицептивні нейрони задніх рогів спинного мозку, вентробазальних ядер таламуса і соматосенсорної кори. Цей шлях є малонейронним, швидким, бере участь в проведенні порогових епікрітичних больових імпульсів. Неспецифічний (палеоспиноталамічний) шлях полягає з низькопорогових полімодальних ноцицепторів (переважно хеморецепторів), 6 повільнопровідних неміелінізірованних С-афферентов і неспецифічних ноцицептивних нейронів задніх рогів спинного мозку, інтраламінарних ядер таламуса і нейронів префронтальної кори. Цей шлях утворює численні колатералі до ретикулярної формації довгастого і середнього мозку, лімбічної системі, гіпоталамусу і проводить протопатичні больові імпульси. Просторова і тимчасова сумація слабких подразнень відбувається в ядрах таламуса.

Загальним нейромедіатором для специфічного і неспецифічного шляхів є глутамінова кислота (при участі АМРА-, NMDA-, каінатного рецепторів і метаботропних рецепторів mGlu). Глутамінова кислота активує постсинаптичні АМРА-рецептори нейронів задніх рогів спинного мозку і викликає швидкі потенціали дії, що активують NMDA-рецептори. У неспецифічному шляху в передачі больових імпульсів беруть участь також поліпептиди: тахікініни (субстанція Р, нейрокінін А), кальцитонін-гензв'язанний пептид, холецистокінін. Антиноцицептивна система зменшує сприйняття болю, проведення больових імпульсів, послаблює реакції на біль. Больові імпульси активують нейрони антиноцицептивної системи, що веде по принципу негативного зворотнього зв'язку до пригнічення їх передачі.

Ноцицептивна і антиноцицептивна системи регулюють больову чутливість в процесі постійного динамічного взаємодії. Болюче подразнення, НЕ виходить за межі фізіологічного, НЕ супроводжується явним відчуттям болю. Виділення нейромедіаторів болю пригнічується при активації рецепторів ендогенних опіоїдів, канабіноїдів, гліцину і ГАМК (рецепторів А і В типів). Канабіноїдних антиноцицептивная система утворена ендоканнабіноідов. Це ліпофільні нейромедіатори, похідні арахідонової кислоти - анандамід (від слова на мові санскрит «ананда» - «блаженство») і 2-арахідонілгліцерол. Вони активують каннабіноідні рецептори СВ 1 - і СВ 2 - підтипів. СВ 1 –рецептори, що синтезуються в спинальних гангліях і транспортуються по аксонам до больових закінченнь. Вони виявлені також в задніх рогах спинного мозку, довгастому мозку, центральному сірому речовині, таламусі, амигдалиті, корі великих півкуль. Каннабіноідні рецептори СВ 2 -підтипа знаходяться на мембрані імунокомпетентних клітин. Їх активація викликає протизапальний і імунодепресивний ефекти. Каннабіноідні рецептори при участі G-білків інгібують аденілатциклазу і пригнічують синтез цАМФ, активують мітогензалежну протеінкиназу. СВ 1 - рецептори також полегшують вихід К + з нейронів і перешкоджають входу Са 2 +. Пресинаптичні СВ 1 -рецептори зменшують виділення глутамінової кислоти і її ексайтотоксичну дію. Опіоїдна антиноцицептивна система представлена нейронами центральної сірої речовини середнього мозку, великого ядра шва, гігантоклітинних і парагігантоклітинних ядер ретикулярної формації довгастого мозку. Аксони цих нейронів ут-

ворюють гальмовні шляхи до корі великих півкуль, лімбічної системі, стріатума, таламуса, гіпоталамуса, ретикулярної формації, довгастого і спинного мозку. Найбільше значення в 7 реалізації антиноцицептивного ефекту має гальмування задніх рогів спинного мозку.

Медіаторами опіоїдної антиноцицептивної системи є пептиди: • лей-енкефалінів (тирозин-гліцин-гліцин-фенілаланін-лейцин); • мет-енкефалінів (тирозин-гліцин-гліцин-фенілаланін-метіонін); • динорфин А (17 амінокислот, включаючи пентапептид лей-енкефаліну); • динорфин В (13 амінокислот, включаючи пентапептид лей-енкефаліну); • β-ендорфін (31 амінокислота, включаючи пентапептид мет-енкефаліну).

Опіоїдні рецептори

Опіоїдні пептиди і опіоїдні анальгетики взаємодіють з метаботропними опіоїдними рецепторами трьох типів - μ (мю) , κ (каппа) і δ (дельта) . • Опіоїдні μ-рецептори викликають спинальну і супраспинальну аналгезію, седативний ефект, ейфорію, лікарську залежність, гіпотермію, регулюють процеси навчання і пам'яті, апетит, звужують зіниці, пригнічують дихальний центр, підвищують тонус гладкої мускулатури. • Опіоїдні κ-рецептори викликають спинальну і в меншій мірі супраспинальну аналгезію, психотоміметичний ефект, регулюють питну і харчову мотивації, пригнічують дихання, підвищують діурез і тонус гладких м'язів. • Опіоїдні δ-рецептори викликають спинальну і супраспинальную аналгезію, гіпотермію, регулюють пізнавальну діяльність, настрій, нюх, рухову активність, пригнічують дихання, надають центральне гіпотензивну дію.

Вплив опіоїдних пептидів і опіоїдних анальгетиків на опіоїдні рецептори пресинаптичної мембрани зменшує виділення медіаторів болю. Постсинаптичні рецептори, викликаючи гіперполяризацію нейронів, блокують проведення потенціалів дії в ноцицептивної системі.

Класифікація ПСИХОТРОПНИХ засобів:

- *психодислептики* (психозоміметики і галлюциногени) — наркотичні аналгетики (морфін, фентаніл і ін.), мескалін, ЛСД, псілоцибін, марихуана и др.;
- *нейролептики* — похідні фенотіазина, бутирофенона і ін.;
- *транквілізатори* (анксіолітики) — похідні бензодіазепіна та інших хімічних груп;
- *психоседативні* — валеріана, пустирник, броміди;
- *антидепресанти* — інгібітори моноамінооксидази (ІМАО), трициклічні антидепресанти (ТЦА) і ін.;
- *психостимулятори* — сіднокарб, кофеїн, амфетамін, кокаїн.

3. НАРКОТИЧНІ АНАЛГЕТИКИ. Загальна характеристика. Історія утворення.

4. Поняття про алкалоїди. Класифікація АЛКАЛЇДІВ ОПІЮ:

- похідні фенантрена (морфін, кодеїн, тебаїн);
- похідні ізохоліну (папаверин, нарцеїн, наркотин).

Їх фізико-хімічні властивості. Загальні реакції детоксикації.

5. Класифікація НАРКОТИЧНИХ АНАЛГЕТИКІВ **по хімічній структурі:**

а) похідні *фенантрена*:

– алкалоїди опію — морфін, кодеїн, омнопон;

– синтетичні аналоги — етилморфін, бупренорфін, нальбуфін, налорфін, налоксон, налтрексон;

б) *бензоморфани* — пентазоцин;

в) *морфінани* — буторфанол;

г) похідні *фенілпіперидину* — промедол, фентаніл, просідол, дипідолор, лоперамид (імодіум);

д) похідні *гептанона* — метадон, пальфіум;

е) похідні *різних хімічних груп* — трамадол, тилідин.

7. Ноцицептивна система. Опіатні рецептори, типи. Енкефаліни і ендорфіни. Біологічна роль.

8. Класифікація НАРКОТИЧНИХ АНАЛГЕТИКІВ **за спорідненістю до опіатних рецепторів:**

– *агоністи* опіатних рецепторів (сильні — морфін, промедол, фентаніл, метадон, просидол; слабкі — кодеин, омнопон);
– *агоністи-антагоністи* (бупренорфін, нальбуфін, буторфанол, пентазоцин, трамадол, тилідин, налорфін);
– *антагоністі* (налоксон, налтрексон).

Фармакологічні властивості опіоїдних анальгетиків

Аналгетична дія

Опіоїдні анальгетики є лігандами опіоїдних рецепторів подібно ендогенних опіоїдних пептидів. Вони потенціюють гальмівну дію опіоїдної антиноцицептивної системи на проведення больових імпульсів переважно в центральній частині неспецифічної проекційної системи і зменшують як сприйняття болю, так і її відчуття. Опіоїдні анальгетики порушують в пластинах 1 і 2 задніх рогів спинного мозку виділення медіаторів болю з закінчень аксона першого чутливого нейрона (його тіло знаходиться в спинальному ганглії), викликають гіперполяризацію нейронів задніх рогів. Вони також активують антиноцицептивний шлях, що спускаєтья по заднім рогам з середнього мозку. По ходу цих шляхів виявлені ендогенні опіоїди і опіоїдні рецептори. Крім того, спадний контроль над діяльністю спинного мозку реалізується при участі серотоніну.

Під впливом опіоїдних анальгетиків цей нейромедіатор виділяється з великого ядра шва. При введенні в епідуральний простір анальгетиків в малих дозах виникає лікувальна аналгезія на термін 12-20 ч. Її механізм - пряма блокада задніх рогів спинного мозку (місцеві анестетики при епідуральній анестезії порушують проведення потенціалів дії в задніх корінцях до їх входу в спинний мозок).

Опіоїдні анальгетики володіють низькою ефективністю при постампутаціонним болю, так як перетин сідничного нерва веде до загибелі первинних афферентів в спинному мозку і деградації опіоїдних рецепторів на що належить первинним афферентам пресинаптичної мембрани.

Опіоїдні анальгетики пригнічують сумацію больових імпульсів в таламусі. У малих дозах вони легше усувають підпороговий, ниючий біль, ніж гостру. Анальгетики зменшують активацію больовими імпульсами емоційних і вегетативних центрів гіпоталамуса, лімбічної системи і кори великих півкуль, послаблю-

ють негативну емоційну і психічну оцінку болю. Хворі, які приймають опіоїдні анальгетики, іноді повідомляють, що біль залишилася, але вони сприймають її індиферентно, без обтяжливих переживань і страху.

Їх увага переключається на приємні відчуття і роздуми. Опіоїдні рецептори синтезуються також в спінальних гангліях при запаленні, що супроводжується болем. Ці нові рецептори транспортуються по 9 нервовим волокнам в двох напрямках: в спинний мозок, щоб стати пресинаптичними на закінченнях первинних афферентів, а також в запалену тканину. Надходження опіоїдних рецепторів в осередок запалення залежить від проліферації імунокомпетентних клітин. Залишається неясним, яке значення мають периферичні опіоїдні рецептори для анальгетіческого ефекту опіоїдних анальгетиків. У перспективі можливо створення агоністів периферичних опіоїдних рецепторів, НЕ володіють токсичною дією на ЦНС.

Лікарські засоби, що діють на опіоїдні рецептори, можна розділити на 3 групи.

1. Анальгетики - повні агоністи (переважно μ-рецепторів).
2. Анальгетики з комбінованою дією - часткові (парціальні) агоністи або антагоністи μ-рецепторів з властивостями агоністів або антагоністів κрецепторів. Засоби цієї групи в меншій мірі пригнічують дихальний центр і звужують зіниці, мають менший наркогенний потенціал.
3. Антагоністи опіоїдних рецепторів.

Морфін і інші агоністи μ-рецепторів викликають ейфорію і седативний ефект, що переходить в чуйний, поверхневий, багатий сновидіннями сон. Вони активують опіоїдні рецептори і стимулюють виділення дофаміну в прилеглому ядрі передньої частини стриатума. Це супроводжується поліпшенням настрою, при цьому воно набуває ейфорійний відтінок. Агоністи μ-рецепторів пригнічують блакитну пляму середнього мозку, що послаблює тривогу, страх і паніку. Агоністи κ-рецепторів, навпаки, пригнічують виділення дофаміну і викликають дисфорію (від грец. Dys - «заперечення», phero - «переношу»): занепокоєння, депресію, неприємні, дивні думки, дезорієнтацію, нічні кошмари, галюцинації. В експерименті морфін, тримеперидин (промедол) і трамадол в токсичних дозах підвищують судомну готовність, оскільки послаблюють ГАМК-ергічні гальмування в гіпокампі.

У клінічній практиці ці анальгетики провокують судоми тільки при дуже важкій інтоксикації. Для купірування судом, викликаних опіадами, застосовують налоксон і налтрексон.

Гіпоталамус і залози внутрішньої секреції

Морфін зменшує виділення в гіпоталамусі рилізинг-гормонів для гонадотропінів і АКТГ, тому вдруге пригнічує секрецію фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів, АКТГ, глюкокортикоїдів і тестостерону. Морфін стимулює виділення пролактину (усуває гальмівний вплив дофаміну), мало змінює секрецію тиреотропного гормону і соматотропіну. При тривалому прийомі вплив морфіну на гіпоталамогіпофізарну систему слабшає (у жінок відновлюється менструальний цикл).

Агоністи к-рецепторів гальмують секрецію вазопресину (АДГ) і збільшують діурез. Морфін в великих дозах пригнічує центр терморегуляції і викликає гіпотермію.

Середній мозок

Морфін як агоніст опіоїдних μ- і к-рецепторів в ядрах окорухового нерва викликає міоз і легкий спазм акомодації, знижує внутрішньоочний тиск. Існують видові відмінності в дії морфіну: у людей і у собак він викликає седативний ефект і міоз, у мавп - седативний ефект і мідріаз, у представників сімейств котячих, парнокопитних та непарнокопитних тварин - збудження ЦНС і мідріаз.

Довгастий мозок

Дія опіоїдних анальгетиків на довгастий мозок визначається впливом на опіоїдні рецептори вегетативних центрів: дихального, судинного, центру блукаючого нерва, триггерної зони блювотного центру. Активація μ-рецепторів дихального центру послаблює його реакцію на збуджуючі стимули з боку ретикулярної формації, знижує чутливість до вуглекислого газу і кислотності середовища, при цьому зберігаються рефлекси з каротидних клубочків. Дихання стає рідкісним, але компенсаторно поглиблюється, потім з'являється рідкісний (3-4 в хвилину) і поверховий подих, при важкої інтоксикації виникає періодичне дихання Чейна-Стокса з подальшим паралічем дихального центру. Депресія дихання триває 4-5 ч.

Довільний контроль дихання зберігається (дихання по команді). Більшість повних агоністів в еквіанальгетічних дозах пригнічують дихальний центр так само, як морфін.

Фентаніл НЕ тільки значно пригнічує дихальний центр, але і викликає ригідність дихальної мускулатури - синдром дерев'яної грудної клітини. Трамадол і анальгетики з комбінованим дією порушують дихання слабкіше морфіну. Бупренорфін зменшує викликане фентанілом пригнічення дихального центру без ослаблення аналгетичного ефекту. Пригнічення дихання особливо виражено у сні, у дітей до 3 років і літніх людей, у пацієнтів з бронхообструктивними синдромами, при поєднанні опіоїдних анальгетиків з наркозними засобами, бензодіазепінами, барбітуратами, етанолом. Морфін гальмує функцію експіраторних нейронів, що беруть участь в кашлевому рефлексі (кашльовий центр). Його призначають як протикашльовий засіб в випадках, коли кашель загрожує життю - підсилює кровотечу при травмі або туберкульозі.

Кодеїн і етилморфін використовують при кашлі в комбінації з відхаркувальними засобами. Морфін активує дорсальне ядро центру блукаючого нерва. Цей ефект супроводжується брадикардією і бронхоспазмом. Крім того, морфін стимулює виділення гістаміну з огрядних клітин. При прийомі морфіну можливі нудота (у 40%) і блювота (у 15%) внаслідок активації хеморецепторів тригерної зони блювотного центру. Блювота частіше виникає у пацієнтів, що приймають морфін амбулаторно, і рідше - у хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні. Це обумовлено підвищеною чутливістю блювотного центру до подразнень зі сторони 12 вестибулярного аналізатора. До блювотної дії морфіну швидко настає звикання. Інші агоністи μ-рецепторів володіють таким же блювотною ефек-

том, як морфін. Морфін в терапевтичних дозах НЕ змінює функції судинного центру, при отруєнні викликає його гноблення. Спинний мозок

Морфін підсилює спинальні сухожильні рефлекси, але пригнічує супраспінальні (снодійні засоби пригнічують обидва види рефлексів). Дія на серцево-судинну систему При введенні морфіну і інших агоністів μ-рецепторів людині, що знаходиться в положенні лежачи, ЧСС і АТ НЕ змінюються. При швидкому зміні горизонтального положення на вертикальне може розвинутися ортостатична гіпотензія внаслідок розширення артерій і вен і ослаблення барорефлекса. Вазодилатація обумовлена виділенням гістаміну і збільшенням концентрації вуглекислого газу в крові.

При нападі стенокардії і інфаркті міокарда морфін, зменшуючи переднавантаження, ЧСС і роботу серця, знижує потребу в кисні і ішемію серця. Його анальгетична дія обумовлено як компенсацією ацидозу в міокарді, так і активацією опіоїдних рецепторів. Агоністи δ-рецепторів можуть надавати антиаритмічний ефект. Трімеперідин при внутрішньовенному введенні викликає тахікардію. Фентаніл мало впливає на гемодинаміку, так як НЕ підвищує виділення гістаміну. Трамадол і буторфанол стимулюють виділення норадреналіну з периферичних симпатичних нервів і збільшують частоту серцевих скорочень. Трамадол підвищує АТ, буторфанол його незначно знижує. У хворих на стенокардію буторфанол підвищує тиск крові в аорті і легеневої артерії, кінцеводіастолічного тиску в лівому шлуночку, стимулює роботу серця.

Дія на гладку мускулатуру внутрішніх органів

Морфін викликає бронхоспазм, спазм пілоричного сфінктера шлунка (евакуація подовжується з 3-4 до 12-20 год), сфінктерів кишечника, жовчо- і сечовивідних шляхів, пригнічує пропульсивну перистальтику кишечника, НЕ змінює ритмічність перистальтики. Морфін пригнічує секрецію соляної кислоти шлункового соку, жовчі, соку підшлункової залози.

Порушення перистальтики в поєднанні з підвищенням в'язкості вмісту кишечника супроводжується обстипацією (від лат. Obstipo - «набиваю, заповнюю»). Спазмогенна дія інших опіоїдних анальгетиків виражено слабше, в зокрема, тримеперидин в меншій мірі, ніж морфін, підвищує тонус сечовивідних шляхів, бупренорфін слабкіше викликає скорочення сфінктера Одді і сфінктерів жовчних проток. Механізм обстипації обумовлений дією опіоїдних анальгетиків на опіоїдні рецептори гладких м'язів, пригніченням виділення ацетилхоліну, простагландину Е 2 і вазоактивного інтестинального пептиду Y з підслизового нервового сплетення кишечника, стимуляцією виділення норадреналіну.

Морфін значно (в 10 разів) збільшує тиск в жовчному міхурі; пригнічує рефлекси на сечовипускання і дефекацію; розслабляє матку, зменшує частоту і амплітуду її скорочень при пологах, подовжує пологи, порушує дихання плода 13 з підвищенням неонатальної летальності. Трімеперідін стимулює скоротливу діяльність матки, НЕ перешкоджаючи відкриттю її шийки; в меншій мірі, ніж морфін, пригнічує дихання у плода.

Застосування опіоїдних анальгетиків

Опіоїдні анальгетики застосовують для аналгезії і профілактики больового шоку. Їх призначають всередину, ректально, для розсмоктування в порожнині рота, вводять підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, в епідуральний простір; застосовують в формі назального спрею і ТТС. Опіоїдні анальгетики вводять без певного режиму («за вимогою »), хворим НЕ повідомляють, яке засіб вони отримують, так як в виникненні залежності велике значення має психологічна готовність. Новими методами введення опіоїдних анальгетиків є постійна внутрішньовенна інфузія з програмованої швидкістю з допомогою автоматичного інфузомата і контрольована пацієнтом аналгезія (КПА). КПА дозволяє хворому самостійно вводити анальгетик підшкірно, внутрішньовенно, епідурально, керуючись суб'єктивним сприйняттям больових відчуттів.

Пристрій для КПА являє собою автоматичний ін'єктор з мікропроцесорним пристроєм. Кнопка управління знаходиться в руках хворого. Введення анальгетиків в епідуральний простір забезпечує глибоку аналгезію з мінімальними побічними ефектами (зменшується ризик пригнічення дихання, нудоти і блювоти).

Епідурально вводять морфін, тримеперидин, фентаніл та бупренорфін в дозах, що становлять 1/5 дози, рекомендованої для внутрішньовенного введення. Опіоїдні анальгетики комбінують з місцевими анестетиками (бупівакаїном) і блокаторами кальцієвих каналів (верапамілом, ніфедипіном). Опіоїдні анальгетики призначають при різних станах, що супроводжуються гострим інтенсивним болем: травмах, опіках, відмороженнях, інфаркті міокарда, перитоніті (після постановки діагнозу і рішення питання про хірургічному лікуванні), ниркової кольці (засіб вибору - тримеперидин), печінкової кольці (засіб вибору - бупренорфін). При спазмі гладкої мускулатури опіоїдні анальгетики комбінують з м-холіноблокаторами і міотропними спазмолітиками.

Опіоїдні анальгетики використовують для премедикації при передопераційної підготовки хворих, що зазнають сильну біль, а також при болю в післяопераційному періоді. Трімеперідін застосовують для знеболювання пологів. Сильнодіючий опіоїдний анальгетик фентаніл застосовують для нейролептаналгезії і атаралгезії. Для нейролептаналгезії фентаніл вводять одночасно з седативним антипсихотичним засобом (нейролептиком) дроперидолом в співвідношенні доз 1:50 (випускається комбінований препарат таламонал).

Фентаніл практично повністю усуває біль. Дроперидол зменшує тривогу, страх, створює психічний спокій, надає протиблювотну, протишокову дію, розслаблює скелетні м'язи. Нейролептаналгезію використовують для потенціювання наркозу, проведення малотравматичних операцій, при інфаркті 14 міокарда. Атаралгезії (транквілоаналгезію) проводять комбінацією фентанілу і сильних анксиолітиків бензодіазепінового ряду (феназепама, діазепаму). Застосування цих методів аналгезії обмежена небезпекою вираженого пригнічення дихального центру фентанілом. В даний час ВООЗ включила опіоїдні анальгетики в триступеневу схему вибору терапії при інтенсивному хронічному болю різної етіології, коли фізіотерапія, масаж і прийом інших знеболюючих засобів НЕ можуть забезпечити достатній контроль над болем і НЕ дозволяють підтримувати прийняту якість життя пацієнта. При хронічному болю вводять трамадол, бупренорфін, бу-

торфанол, налбуфін, так як ці засоби рідше викликають залежність. Опіоїдні анальгетики часто комбінують з неопіоіднимі засобами: парацетамолом, НПЗЗ, антидепресантами та протиепілептичними засобами.

Раціональні комбінації збільшують співвідношення ризик / користь НЕ тільки завдяки подвійній фармакологічній дії, але і в результаті ослаблення побічних ефектів, так як комбінована терапія дозволяє знизити дози окремих препаратів.

Опіоїдні анальгетики протипоказані дітям до 1 року (морфін - до 3 років), при сильному виснаженні, дихальної недостатності, легеневій серце, черепномозкової травми. Призначення опіоїдних анальгетиків нейрохірургічним хворим створює небезпеку підвищення внутрішньочерепного тиску, так як внаслідок гіперкапнії, викликаної пригніченням дихального центру, розширюються мозкові судини. Морфін стимулює виділення гістаміну, тому протипоказаний хворим на бронхіальну астму, з обережністю його застосовують при артеріальній гіпотензії. Фентаніл не можна застосовувати при кесаревому розтині (до екстракції плода) і інших акушерських маніпуляціях, вираженої гіпертензії в малому колі кровообігу, пневмонії, ателектазі, інфаркті легенів, бронхіальну астму, паркінсонізмі (підсилює ригідність м'язів). Буторфанол НЕ призначають пацієнтам з ІХС і серцевої недостатністю.

ОТРУЄННЯ ОПІОЇДНИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

Гостре отруєння морфіном При внутрішньовенному введенні середня терапевтична доза морфіну становить 10 мг, середня токсична доза - 30 мг, середня летальна доза - 120 мг. Підшкірне введення морфіну при шоці може НЕ супроводжуватися аналгезією, так як в цих умовах порушується всмоктування з підшкірної клітковини. Недосвідчений лікар повторює ін'єкції морфіну, що викликає інтоксикацію після проведення заходів, спрямованих на ліквідацію артеріальної гіпотензії.

Симптоми отруєння морфіном: ейфорія, втрата больових реакцій, гіпотермія, збільшення внутрішньочерепного тиску, набряк мозку, ступор, що переходить в кому. Спинальні сухожильні рефлекси збережені (на відміну від отруєння снодійними засобами). Виникають аритмія, артеріальна гіпотензія, 15 набряк легенів, міоз (при сильній гіпоксії зіниці розширюються), блювота, затримка сечовипускання і дефекації, гіпоглікемія, пітливість. Дихання поверхневе, рідкісне (2-4 в хвилину), потім періодичне Чейна-Стокса. Порушення дихання посилюються через бронхоспазм. При важкому отруєнні розвиваються клоніко-тонічні судоми. Смерть настає від паралічу дихального центру. Для постановки діагнозу необхідно наявність трьох симптомів - коми, звуження зіниць і гноблення дихання.

Невідкладні заходи допомоги при гострому отруєнні морфіном спрямовані на ліквідацію дихальних розладів. Проводять ШВЛ під позитивним тиском, аспірація бронхіальним секретом надзвичайно небезпечні. Вводять конкурентні антагоністи опіоїдів - налоксон або налтрексон. Вони ефективні при інтоксикації будь-якими опіоїдними анальгетиками (при отруєнні бупренорфіном необхідні великі дози). При використанні налоксону дихання стає більш частим, ніж до інтоксикації. Налоксон при прийомі всередину повністю піддається пресистемній

елімінації (кон'югує з глюкуроновою кислотою). Тривалість його дії при внутрішньом'язовому і внутрішньовенному введенні становить 1-4 год, тому раціональна тривала внутрішньовенна інфузія. Налтрексон можна призначати всередину. Він зберігає активність в протягом 24 год. В дозах, що перевищують 24 мг, викликає легку сонливість, погіршує пам'ять, підвищує систолічний АТ, стимулює секрецію рилізинг-гормонів для гонадотропінів і АКТГ, а також збільшує секрецію пролактину, глюкокортикоїдів і катехоламінів (небезпека аритмії).

Налтрексон застосовують для лікування хронічного алкоголізму. Він знижує споживання алкоголю, тяжкість сп'яніння, вираженість задоволення, патологічний потяг, подовжує період утримання. Налтрексон пригнічує виділення дофаміну в прилеглому ядрі стриатума, блокує μ-рецептори і перешкоджає їх активації продуктами конденсації ацетальдегіду з катехоламінами і серотоніном. Налтрексон в великих дозах володіє гепатотоксичністю, викликає нудоту, блювоту, головний біль, тривогу, дисфорію, шкірний висип. Після відновлення нормального дихання видаляють невсмоктувана отрута з шлунково-кишкового тракту. З огляду на те, що морфін викликає спазм пілоричного сфінктера, промивання шлунка доцільно навіть в щодо пізні терміни після отруєння. Для промивання використовують активоване вугілля або калію перманганат в 0,05% розчині. Обидва антидоту застосовують повторно і незалежно від шляху введення морфіну, який як алкалоїд (органічне походження) знаходиться в крові в вигляді ліпофільних нейтральних молекул, здатних проникати в шлунок простою дифузією по градієнту концентрації. Промивання шлунка вимагає особливої обережності через небезпеку судом, розриву стравоходу, аспірації при блюванні.

Хронічне отруєння опіоїдними анальгетиками

Більшість опіоїдних анальгетиків включені Міжнародною конвенцією про наркотики в розряд наркотичних засобів, що знаходяться під строгим контролем. На них поширюються особливі правила призначення, виписування в рецептах, обліку, зберігання, транспортування та звітності, певні наказами Міністерства охорони здоров'я і соціального розвитку Російської Федерації. Для профілактики наркоманії велике значення мають навчання лікарів, відбір пацієнтів, ретельний контроль над прийомом анальгетиків, раціональне управління їх дозою, своєчасне призначення інших знеболюючих засобів, ефективне лікування основного захворювання, що викликало біль. Залежність в рівній мірі викликають опіоїдні анальгетики з коротким і тривалим періодом напівелімінаціі. Її ризик НЕ залежить від лікарської форми анальгетика. Залежність може розвиватися у хворих, які отримують опіоїдні анальгетики в ін'єкціях, всередину, в формі ТТС. Найбільш небезпечні героїн і синтетичний засіб α -метілфентаніл (його наркогенний потенціал в 600 разів вище, ніж у морфіну).

Героїн представляє собою диацетилморфин. Він піддається деацетилюванню в двох послідовних реакціях. У крові утворюється 6-моноацетілморфін при участі БУТИРИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ плазми і ацетилхолінестерази еритроцитів. Другу реакцію деацетилювання, в якій утворюється морфін, каталізує тільки ацетилхолінестеразою еритроцитів. Період напівелімінаціі героїну становить 3 хв.

Наркоманія характеризується психічною, фізичної залежністю і звиканням. Ейфорія обумовлена активує впливом опіоїдних анальгетиків на μрецептори і виділенням дофаміну в прилеглому ядрі стриатума, пригніченням блакитної плями середнього мозку. Для морфинної ейфорії характерні зникнення неприємних переживань, перемикання на приємні роздуми і відчуття. Бажання випробувати ейфорію і виникає після скасування опіоїдних анальгетиків депресія призводять до психічної залежності. Фізичну залежність пов'язують з глибоким втручанням опіоїдних анальгетиків в метаболізм медіаторів головного мозку.

Абстинентний синдром розвивається через 5-7 діб після припинення прийому опіоїдних анальгетиків. Його прояви відповідають синдрому віддачі і включають: • пристрасне бажання прийняти наркотичну засіб; • втома, дратівливість, інсомнію, тривогу, дисфорію; • спонтанний біль, атаксію, часте дихання, гіпертермію; • позіхання, нудоту, блювоту, діарею; • розширення зіниць; • пітливість, пілоерекцію(«гусячу шкіру»); • артеріальну гіпертензію.

Абстинентний синдром провокують також антагоністи опіоїдних анальгетиків і часткові агоністи μ-рецепторів (бупренорфін, налбуфін). 17 Через 6 міс після припинення прийому опіоїдних анальгетиків зберігаються тривога, інсомнія, дихальні розлади. Звикання (толерантність) дозволяє переносити 0,25-0,5 г морфіну без симптомів гострого отруєння. Бупренорфін, буторфанол, налбуфін і трамадол викликають лікарську залежність рідше, ніж повні агоністи опіоїдних рецепторів.

Механізми звикання пов'язані з порушенням обміну опіоїдних пептидів, підвищенням активності аденілатциклази і NMDA-рецепторів, а також з десенситизацією опіоїдних рецепторів. При повторних прийомах анальгетиків утворюються антитіла до опіоїдних пептидів, зменшується їх продукція за принципом негативною зворотної зв'язку, активуються NMDA-рецептори, що викликають гіпералгезію.

Опіоїдні рецептори піддаються фосфорилюванню при участі протеїнкінази С. Фосфорильовані μ- і δ-рецептори зв'язуються з білком цитозолю β-аррестіном, потім цей комплекс приєднує білок дінамін і переміщається в поглиблення клітинної мембрани, покриті білком клатріном. Клатрінові ямки отшнуровуваються від мембрани і перетворюються в ендосоми. Такі інтерналізовані опіоїдні рецептори можуть відновлювати активність і повертатися на мембрану, але частіше піддаються протеолізу в лізосомах. Укорочені μ-рецептори зберігають здатність до взаємодії з Gбілками.

НЕНАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ (НПЗП)

Ненаркотичні анальгетики — це група лікарських засобів, що здійснюють болезаспокійливу дію поряд із протизапальною та жарознижувальною.

Вони відрізняються від наркотичних анальгетиків тим, що не мають здатності викликати наркоманію (фізичну і психічну залежність), ейфорію, сон, не пригнічують дихання

НПЗЗ мають протизапальну, жарознижувальну і аналгетичну дію. Їх основним ефектом є неспецифічний протизапальний - здатність пригнічувати запален-

ня будь-якої етіології. Для парацетамолу характерно тільки жарознижувальну і аналгетичну дію. НПЗЗ класифікують за хімічною структурою.

1. Класифінація НПЗЗ:

1) Похідні *саліцилової кислоти* — кислота ацетилсаліцилова (АСК, аспірин), метилсаліцилат, ацетилсаліцилат лізин (аспізол);
2) Похідні *піразолона* — анальгін (метамізол), бутадіон (фенілбутазон);
3) Похідні *аніліна* — парацетамол (ацетамінофен, панадол, талейнол);
4) Похідні *кислот:*
   - *пропіонової* — бруфен (ібупрофен), кетопрофен (кетонал, фастум), фенопрофен, напроксен;
   - *фенілоцтової* — диклофенак-натрій (вольтарен, ортофен);
   - *індолоцтової* — індометацин, клінорил (суліндак), етодолак;
   - *антранілової* — кислота мефенамова і ін.;
5) *Оксиками* — піроксикам, теноксикам, мелоксикам;
6) *Коксиби* — целекоксиб;
7) Похідні *різних хімічних класів* — кеторолак (кетанов, кеторол, кеталгин), німесулід, димексид, бішофіт і ін.;

Комбіновані препарати — артротек (диклофенак + мізопростол), амбене (фенілбутазон + дексаметазон), доларен (диклофенак + парацетамол), баралгін або спазмаган (анальгін + пітофенон (холінолітик) + феніверин (гангліоблокатор), темпалгін (анальгін + темпідин), пенталгін (анальгін + напроксен + кодеїн + кофеїн + фенобарбітал), колдрекс (парацетамол + фенілефрин + аскорбінова кислота + терпінгідрат + кофеїн), солпадеїн (парацетамол + кодеїн + кофеїн), седалгін (АСК + парацетамол + фенобарбітал + кофеїн + кодеїн), цитрамон, томапрін (АСК + парацетамол + кофеиїн), алька-зельтцер (АСК + аскорбинова кислота) і ін.

Інгибітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2	Селективні інгібітори ЦОГ-1	Селективні інгібітори ЦОГ-2	Високоактивні інгібітори ЦОГ-2
Більшість НПЗЗ	Ацетилсаліцилова кислота (в малих дозах)	Німесулід Мелоксикам	Целекоксиб

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ І ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Протизапальна дія НПЗЗ пригнічують альтеративну і ексудативну фази запалення, слабкіше глюкокортикоїдів зменшують проліферацію сполучної тканини. Більшість НПЗЗ як органічні кислоти накопичуються в кислому середовищі вогнища запалення, де мають прямий вплив на біохімічні процеси. Проникненню препаратів в запалену тканину сприяє підвищена проникність капілярів. Змен-

шення біосинтезу простагландинів НПЗЗ оборотньо або необоротньо інгібують ЦОГ різних тканин і таким чином зменшують продукцію простагландинів. Фосфоліпіди клітинних мембран під впливом фосфоліпази А 2 вивільняють арахідонову кислоту, яка потім піддається окисленню і циклізації в ендопероксидів (простагландини G 2 , H 2) ферментом ЦОГ. Подальше перетворення нестабільних ендопероксидів в стабільні простагландини каталізує ізомерази. Відомо кілька ізоферментів ЦОГ, що кодуються різними генами. ЦОГ-1 як структурний (конституційний) фермент постійно присутній в ЕПР клітин (за винятком еритроцитів). Він бере участь в продукції простагландинів, які регулюють фізіологічні процеси, наприклад, каталізує утворення простацикліну (вазоділататора і антиагреганта), гастропротективних простагландинів, а також простагландинів, які підвищують нирковий кровообіг, клубочкову філ ьтрацію, виведення іонів і води.

Фермент ЕПР і ядерної мембрани ЦОГ-2 є структурним тільки в головному мозку, нирках, кістках, репродуктивній системі у жінок (регулює овуляцію). Активність ЦОГ-2 в 10-80 разів зростає при запаленні, що втричі підвищує рівень простагландинів в запаленої тканини. Індукторами ЦОГ-2 є цитокіни (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини-α), бактеріальні ліпополісахариди, інгібіторами - глюкокортикоїди та інтерлейкін-4. 19 Утворені під впливом ЦОГ-2 простагландини беруть участь в розвитку і прогресуванні гострого і хронічного запалення. Простагландин Е 2 , розширюючи артеріоли, збільшує приплив крові в зону запалення. Навпаки, простагландин F 2α звужує вени і утрудняє відтік крові. В результаті розширюються капіляри вогнища запалення, зростає їх проникність, розвивається ексудація. Крім того, простагландини потенціюють дію інших медіаторів запалення - гістаміну, серотоніну, брадикініну, збільшують вихід ферментів лізосом, активують ферменти резорбції кісткової тканини - коллагеназу і металлопротеінази. В уражених суглобах хворих на ревматоїдний артрит експресія ЦОГ-2 зростає в капілярах синовіальної оболонки, сіновіоцітов, хондроцитах і лейкоцитах клітинного інфільтрату. Можливо, простагландин Е 2 , який синтезується під впливом ЦОГ-2 в суглобовому хрящі, виконує хондропротективну функцію. Активний центр ЦОГ локалізован в вузькій частині гідрофобного каналу, сформованого α-спіраллю в межах клітинної мембрани. Це полегшує взаємодію арахідонової кислоти з ферментом. Ділянка зв'язування арахідонової кислоти містить в положенні 385 тирозин, який окислюється в процесі формування ендопероксидів.

Просторова кристалографічна структура ізоферментів ЦОГ різниться. У складі ЦОГ-1 знаходиться заряджений залишок аргініну, що забезпечує високий аффінітет до більшості НПЗЗ. ЦОГ-2 має більш широкий і гнучкий гідрофобний канал і додаткову внутрішню порожнину, створену валіном. НПЗЗ із конкурентного типу витісняють арахідонову кислоту з верхньої частини каналу, при цьому ацетилсаліцилова кислота необоротно ацетилює серин в положенні 530 ЦОГ-1 і в положенні 516 ЦОГ-2. Протизапальний ефект НПЗЗ обумовлений блокадою ЦОГ-2. Індекс інгібування ЦОГ-1 / ЦОГ-2 становить для індометацину - 30, диклофенаку - 2,2, мелоксикаму - 0,33, німесуліду - 0,2, целекоксибу і еторикокси-

бу - 0,001. Таким чином, неселективні НПЗЗ сильніше пригнічують ЦОГ-1, що порушує згортання крові, функції нирок і створює перешкоди для травний тракт. Ацеклофенак в малих дозах, мелоксикам, німесулід більш селективно інгібують ЦОГ-2, взаємодіючи ригідним бічним ланцюгом з додатковою порожниною цього ізоферменту.

Німесулід утворює з ЦОГ-1 швидкодиссоціюючий комплекс, але стабільно блокує ЦОГ-2. Максимально вираженим селективним впливом на ЦОГ-2 мають целекоксиб і еторикоксиб. Їх полярна сульфонамідна група неконкурентно блокує активний центр ЦОГ-2, що знаходиться в боковій порожнини ферменту. Кореляція між протизапальним впливом НПЗЗ і зниженням активності ЦОГ простежується не у всіх випадках. Протизапальні дози ацетилсаліцилової кислоти і індометацину значно вище доз, в яких вони пригнічують синтез простагландинів. В експерименті ацетилсаліцилова кислота і індометацин при введенні в малих дозах в бічні шлуночки пригнічують запальний набряк кінцівок. Це свідчить на користь центральних нейрогенних механізмів протизапального ефекту. 20 Парацетамол пригнічує ЦОГ в ЦНС, перешкоджаючи активації ферменту перекисними продуктами. Він має жарознижувальну і аналгетичну ефектами і позбавлений протизапальних властивостей (в нейтрофілах і макрофагах вогнища запалення утворюється велика кількість продуктів перекисного окислення).

Таким чином, можна запропонувати класифікацію НПЗЗ за ступенем селективного інгібування ізоферментів ЦОГ: • селективні інгібітори ЦОГ-1 - ацетилсаліцилова кислота в малих дозах; • неселективні інгібітори ЦОГ - більшість НПЗЗ; • переважно селективні інгібітори ЦОГ-2 - мелоксикам, німесулід, ацеклофенак в малих дозах; • специфічні інгібітори ЦОГ-2 - целекоксиб, еторикоксиб; • інгібітори ЦОГ в ЦНС - парацетамол.

Останнім часом стало відомо, що ЦОГ-2 утворює простагландини, що активують рецептори в ядрі клітин. Це дозволяє регулювати функції генів. Гіперекспресія ЦОГ-2: • стимулює апоптоз нейронів при епілепсії; • підвищує фагоцитарну активність мікроглії з подальшою загибеллю нейронів при хворобі Альцгеймера; • збільшує секрецію реніну, викликає протеінурію; • служить фактором ризику раку молочних залоз, передміхурової залози, аденокарциноми шлунка і прямої кишки. ЦОГ-2 каталізує метаболічну активацію канцерогенів, сприяє реалізації аутопроліферативного сигналу, підсилює ангіогенез в тканини пухлини, її метастазування, пригнічує апоптоз пухлинних клітин і місцевий протипухлинний імунітет. За даними епідеміологічних досліджень, у хворих, регулярно приймають нестероїдні протизапальні засоби, рак товстого кишечника зустрічається на 40-50% рідше, ніж в загальній популяції.

Целекоксиб рекомендований як протипухлинний засіб при поліпозі прямої кишки. При призначенні НПЗЗ в онкології слід враховувати великий ризик побічних ефектів. ЦОГ-2, беручи участь в розвитку запалення в стінці судин, сприяє прогресуванню атеросклерозу та дестабілізації атеросклеротичної бляшки. При важкої ІХС та артеріальної гіпертензії целекоксиб покращує ендотелійзалежну вазодилатацію, підвищує експресію синтази NO, знижує в крові вміст інтерлейкіну-1, С-реактивного білка, ЛНП. Інгібування молекул клітинної адгезії НПЗЗ

пригнічують синтез і експресію молекул адгезії в ендотелії судин і клітинах крові (в ендотелії локалізовані селектіни і внутрішньоклітинна молекула адгезії-1, на поверхні лейкоцитів і тромбоцитів знаходяться інтегрини). Інгібування молекул адгезії порушує міграцію клітин у вогнище запалення. Стабілізація лізосом і антиоксидантний ефект

НПЗЗ стабілізують лізосоми і перешкоджають виділенню гідролітичних ферментів - протеаз, ліпаз, фосфатаз, що викликають тканинний некроз. НПЗЗ, зв'язуючись з сульфгідрильними групами цистеїну мембранних білків, обмежують вхід в лізосоми іонів кальцію і пригнічують в лізосомальній мембрані перекисне окислення ліпідів.

Антиоксидантний ефект НПЗЗ обумовлений зменшенням утворення ендопероксидів в циклооксигеназній реакції, гальмуванням фагоцитозу і виділення перекисних продуктів з нейтрофілів і макрофагів. Саліцилати прямо нейтралізують вільні радикали, а також в комплексі з іонами міді каталізують реакцію дисмутації. Німесулід гальмує продукцію супероксидних аніонів та металопротеїназ, знижує активність стромелізина , еластази і колагенази, стабілізуючи α 1 -інгібітор протеолізу. НПЗЗ можуть надавати антіальтеративну дію, підвищуючи стабільність колагену.

Антагонізм з медіаторами запалення НПЗЗ зменшують активність ферментів, які беруть участь в біосинтезі гістаміну, серотоніну, брадикініну, а також викликають накопичення цАМФ, пригнічуючи фосфодіестеразу циклічних нуклеотидів. Саліцилати, фенілбутазон, похідні фенілалканових кислот і німесулід зменшують дегрануляцію тучних клітин і викид їх біологічно активних речовин. Фенілбутазон і індометацин вступають в конкурентні відносини з гістаміном і серотоніном за зв'язок з рецепторами.

Обмеження біоенергетики запалення

Енергетичний метаболізм лімітує всі біохімічні реакції, що лежать в основі запалення: синтез медіаторів запалення, хемотаксис, фагоцитоз, проліферацію сполучної тканини. НПЗЗ порушують продукцію АТФ (пригнічують гліколіз і аеробне дихання, знижують вміст коферментів дегідрогеназ, роз'єднують окиснення і фосфорилювання). Вплив на проліферативні процеси НПЗЗ гальмують формування сполучної тканини, так як обмежують у вогнищі запалення активність стимуляторів поділу фібробластів (серотоніну, брадикініну) і порушують енергозабезпечення проліферативних процесів. У підсумку вони зменшують синтез колагену і глікозаміногліканів. Помірним антипроліферативним ефектом володіють індометацин, диклофенак, ацеклофенак, піроксикам, лорноксикам, мелоксикам, німесулід, мало впливав на фіброз надають ацетилсаліцилова кислота, фенілбутазон, ібупрофен.

Іммунотропна дія

НПЗЗ зменшують загальну імунологічну реактивність і пригнічують специфічні реакції на антигени, які супроводжують запалення. Іммунотропна дія реалізується незалежними від простагландинів механізмами. НПЗЗ блокують зв'язування арахідонової кислоти з G-білками лейкоцитів, що порушує їх активацію і хемотаксис в зоні запалення, пригнічують активацію ядерного фактора-kB в Т-

лімфоцитах. Останній ефект перешкоджає транскрипції генів, що кодують синтез цитокінів (інтерлейкінів-1, 22 -6, -8, інтерферону-β, фактора некрозу пухлини-α), ревматоїдного фактора, комплементу і молекул клітинної адгезії.

Показання до застосування нестероїдних протизапальних засобів

Гострі ревматичні захворювання Ревматизм, загострення остеоартрозу Хронічні ревматичні захворювання Ревматоїдний артрит, серонегативні спондилоартропатії, остеоартроз Поразка суглобів при неревматичних захворюваннях Подагра, псевдоподагра, артрит при хворобах легенів, серцево-судинної системи, нервових хворобах

Інші захворювання Плеврит, перикардит, вузлувата еритема, поліпоз товстого кишечника (целекоксиб) Профілактика Тромбоз (ацетилсаліцилова кислота в малих дозах), рак товстого кишечника (?), Хвороба Альцгеймера (?) При ревматизмі НПЗЗ чинять не тільки патогенетичне протизапальну дію, але і етіотропний противірусний ефект як індуктори інтерферону. Відомо, що в етіології ревматизму велику роль відіграє асоціація вірусу Коксакі А і βгемолітичного стрептокока групи А.

Індометацин вводять недоношеним дітям для прискорення закриття артеріальної протоки. Цей засіб пригнічує синтез простагландинів у гладких м'язах судин сильніше інших НПЗЗ. Таким чином, індометацин усуває гальмівний вплив простагландинів на виділення з адренергічних закінчень судиннозвужуючого медіатора - норадреналіну.

Аналгетична дія

Аналгетичний ефект НПЗП розглядають як наслідок усунення гіпералгезії у вогнищі запалення. Вони пригнічують синтез простагландинів і простацикліну - факторів, що потенціюють болючу дію інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлини-α, гістаміну, серотоніну, брадикініну і нейрокининов. НПЗЗ також обмежують ексудацію, що припиняє здавлення больових закінчень в замкнутих порожнинах (суглобах, м'язах, періодонта, мозкових оболонках).

Таким чином, НПЗЗ зменшують надходження больових імпульсів із зони запалення в ЦНС. Останнім часом вважають, що ліпофільні НПЗЗ чинять не тільки периферичний, а й центральну аналгетичну дію: • зменшують активність ЦОГ-2 і утворення простагландину Е в структурах головного мозку, що беруть участь в проведенні і сприйнятті болю; • стимулюють виділення ендорфінів і потенціюють гальмівний вплив антиноцицептивної системи на больові центри; • блокують NMDA-рецептори; 23 • підвищують виділення серотоніну.

Як відомо, простагландини виконують функції медіаторів больових імпульсів. Їх вміст в головному мозку значно зростає при запаленні периферичних тканин. Ін'єкція простагландину Е 2 в шлуночки мозку викликає гіпералгезію. У спинному мозку простагландин Е 2 підсилює потенціалзалежний ток іонів кальцію і полегшує виділення больового медіатора - субстанції Р. НПЗЗ значно послаблюють ці больові ефекти простагландинів. За ступенем вираженості аналгетичної дії НПЗЗ можна розташувати в наступному порядку: кетопрофен, лорноксикам, піроксикам, мелоксикам, німесулід> кеторолак> диклофенак, ацеклофенак> напроксен, целекоксиб, еторикоксиб> індометацин> фенилбутазон> ібу-

профен> парацетамол> ацетилсаліцилова кислота. Для парацетамолу можливий лише в разі центральний механізм аналгезії. Центральний компонент аналгетичної дії має особливе значення при лікуванні фіброміалгії і міофасціального больового синдрому.

Показання до застосування НПЗЗ і парацетамолу: • післяопераційний біль (іноді призначають в комбінації з опіоїдним анальгетиком трамадолом); • біль при ревматичних захворюваннях; • больовий синдром при ударах кісток, суглобів, розтягнення і розрив зв'язок, тріщинах кісток і інших незначних травмах, включаючи спортивні; • зубний і головний (включаючи мігрень) біль; • невралгія, міозит застудної і травматичної природи; • гострий больовий синдром при спазмах внутрішніх органів і менструаціях (вводять в комбінації зі спазмолітичними засобами). Жарознижувальна дія НПЗЗ нормалізують температуру тіла при лихоманці, але не знижують нормальну температуру (гіпотермію викликають седативні антипсихотичні засоби).

Лихоманка - одна із захисних реакцій на інфекцію, запалення, злоякісну пухлину. Вона виникає внаслідок підвищеного формування простагландину Е 2 в преоптичній області гіпоталамуса в реакції, що каталізується ЦОГ-2. Активатори цього ферменту - інтерлейкіни-1, -6, фактор некрозу пухлини-α, інтерферони-α і -γ і інші пірогени, що надходять з запаленої тканини. В тепловому центрі гіпоталамуса простагландин Е 2 викликає накопичення цАМФ, що порушує нормальне співвідношення іонів натрію і кальцію і супроводжується переважанням функцій центру теплопродукції над діяльністю центру тепловіддачі. НПЗЗ як інгібітори ЦОГ-2 зменшують синтез простагландину Е 2 і таким чином відновлюють рівновагу центрів теплопродукції і тепловіддачі, розширюють судини шкіри і підвищують потовиділення. Жарознижуючі засоби (ібупрофен, напроксен, парацетамол) призначають при температурі тіла 38,5-39 ° С. Дітям, які страждають на серцево-судинними 24 захворюваннями і схильним до судом, застосування жарознижуючих засобів показано при температурі 37,5-38 ° С.

ПОБІЧНА ДІЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Найбільш частим ускладненням протизапального лікування є пошкодження шлунково-кишкового тракту. НПЗЗ знижують апетит, викликають печію, нудоту, епігастральний біль, діарею, ерозії і виразки шлунка і дванадцятипалої кишки (ульцерогенна дія). При ендоскопічному обстеженні хворих артритом, які отримують нестероїдні протизапальні засоби, виразкові ураження зустрічаються в 3-5 разів частіше, ніж у здорових людей. Ерозії і виразки приблизно у 20-40% пацієнтів розташовані в антральній частини шлунка. Виразки дванадцятипалої кишки зустрічаються в 1,5-2 рази рідше, ніж виразки шлунка, поєднане ураження шлунка та дванадцятипалої кишки становить 5% загального числа виразок, викликаних НПЗП. Неускладнені виразки швидко гояться після відміни препаратів. Чіткий зв'язок між суб'єктивними симптомами, ендоскопічно діагностованими виразками і інфекцією Helicobacter pylori відсутня. Тривале безконтрольне застосування НПЗЗ є причиною 40-50% госпіталізацій з приводу шлункових кровотеч, перфорації виразки або непрохідності шлунково-кишкового тракту, 5-10% хво-

рих гинуть від цих ускладнень. З прийомом НПЗЗ пов'язано 50% всіх гострих шлунково-кишкових кровотеч, з них 84% обумовлені прийомом безрецептурних препаратів. Ацетилсаліцилова кислота в добовій дозі 4-5 г викликає щоденну втрату 3-8 мл крові з фекаліями (в нормі - 0,6 мл).

Фактори ризику ерозивно-виразкових уражень при лікуванні НПЗЗ: • вік пацієнтів старше 65 років ; • виразкова хвороба в анамнезі; • захворювання серцево-судинної системи; • низька фізична активність; • поліморфізм гена CYP2C9; • куріння, прийом алкоголю, глюкокортикоїдів, блокаторів кальцієвих каналів, антикоагулянтів і антиагрегантів. Ульцерогенний ефект НПЗЗ обумовлений двома незалежними механізмами: місцевим пошкодженням слизової оболонки шлунка і системним виснаженням цитопротективних простагландинів. НПЗЗ як слабкі кислоти присутні в кислому середовищі шлункового соку в вигляді ліпофільних нейтральних молекул. Вони повільно дифундують в епітелій шлунка і накопичуються в нейтральному середовищі цитоплазми. Сприяють дезорганізації шлункового сурфактанта, підсилюють вільнорадикальне окислення, порушують склад фосфоліпідів, гліколіпідів і глікопротеїнів епітеліальних клітин, роз'єднують окислювальне фосфорилювання. Ацетилсаліцилова кислота додатково гальмує продукцію гастропротективного фактора - NO, індометацин стимулює карбоангідразний механізм секреції соляної кислоти. 25 Ще більшого значення в механізмі ульцерогенеза має інгібування ЦОГ-1 зі зменшенням синтезу простагландинів і простацикліну, які виконують гастропротективну функцію.

Зниження вмісту простагландинів у слизовій оболонці шлунка супроводжується: • зростанням кислотності і перетравлюючої здібності шлункового соку; • порушенням біоенергетики, дефіцитом цАМФ в епітеліальних клітинах; • погіршенням кровообігу і мікроциркуляції; • зниженням регенераторного потенціалу, пригніченням секреції бікарбонатів і нейтральних глікозаміногліканів шлункового слизу.

При дефіциті простагландинів підвищується проникність мембрани лізосом, виділяється гістамін, накопичується лейкотрієн В 4 , що викликає лейкоцитарну інфільтрацію виразкового дефекту. Ульцерогенної впливом володіють пироксикам, індометацин, кетопрофен, напроксен, лорноксикам, фенілбутазон, ацетилсаліцилова кислота (аспірінова виразки шлунка), більш слабке шкідливу дію надають диклофенак, ібупрофен і ацеклофенак. Найбільш безпечні препарати - інгібітори ЦОГ-2 німесулід (гальмує також продукцію лейкотрієну В 4), мелоксикам, целекоксиб і еторикоксиб. Целекоксиб і еторикоксиб викликають виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки в 3-4 рази рідше, ніж диклофенак і ібупрофен, хоча і вони можуть пошкоджувати слизову оболонку. Припустимо одночасний прийом целекоксибу і в якості антиагреганта ацетилсаліцилової кислоти в малих дозах.

З метою профілактики та корекції ульцерогенного ефекту НПЗП застосовують інгібітори протонного насоса, препарати простагландинів (мізопростол) та інші гастропротектори. Випускають комбінований препарат артротек (диклофенак + мізопростол). Мизопростол приймають кілька разів в день внаслідок швидкого метаболізму, у кожного 4-5-го пацієнта він викликає діарею.

НПЗЗ незалежно від пригнічення ЦОГ можуть викликати ентеропатію з ексудацією білка і діапедез еритроцитів. Розвиваються гіпоальбумінемія і залізодефіцитна анемія. У тонкому кишечнику з'являються ерозії, виразки, тонкі, множинні, концентричні виступи слизової оболонки, що звужують просвіт («діафрагми»). Патогенез ентеропатії обумовлений порушенням міжклітинних контактів ентероцитів і зростанням проникності кишечника з подальшим впровадженням бактерій в кишкову стінку, що викликає хронічне запалення. В ентероцитах НПЗЗ знижують синтез простагландину Е 2 і простацикліну, інактивують ферменти мітохондрій, в ендотелії судин кишечника гальмують синтез NO з розладом мікроциркуляції.

При застосуванні НПЗЗ в ректальних супозиторіях можливий розвиток проктиту, виразок прямої кишки, ускладнених кровотечею. НПЗЗ не підвищують або незначно збільшують ризик артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та інфаркту міокарда у хворих без клінічно 26 вираженої патології серцево-судинної системи, але при серцево-судинних захворюваннях дестабілізують стан.

НПЗЗ порушують ЦОГ-1,що каталізується, синтез судинорозширювальних і антиагрегантних чинників - простагландину Е 2 і простацикліну. Дефіцит цих простагландинів в нирках порушує нирковий кровообіг і фільтрацію. Це супроводжується активацією РАС, посиленням реабсорбції іонів натрію і води. При високому кардіоваскулярному ризику препаратами вибору вважають напроксен, целекоксиб і еторикоксиб. В даний час в медичній практиці заборонено застосування селективного інгібітору ЦОГ2 - рофекоксиба, що створює високий ризик тромбозів, інфаркту міокарда та мозкового інсульту.

НПЗЗ послаблюють гіпотензивну дію β-адреноблокаторів, ІАПФ, сечогінних засобів, але не знижують гіпотензивний ефект блокаторів кальцієвих каналів. Серйозне ускладнення лікування НПЗЗ - кровотечі, обумовлені антиагрегантною і протизгортаючу дія. НПЗЗ пригнічують продукцію тромбоксану А 2. При прийомі ацетилсаліцилової кислоти, фенилбутазона, індометацину можливі носові, легеневі, шлункові, кишкові, маткові кровотечі. Менш небезпечні в цьому плані похідні фенілалканових кислот, оксикамів, парацетамол і селективні інгібітори ЦОГ-2. Небезпека кровотеч вище у хворих на гемофілію, геморагічним діатезом, гіповітамінозом К. Фенілбутазон і індометацин можуть викликати гематологічні порушення аутоімунної природи (лейкопенію до агранулоцитозу, апластичну анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію). Агранулоцитоз розвивається як гостра реакція на початку лікування, апластична анемія виникає поволі, при тривалої терапії, частіше у жінок похилого віку.

Ацетилсаліцилова кислота при дефекті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах створює небезпеку гемолізу. При лікуванні НПЗЗ групи неселективних інгібіторів ЦОГ у 10-30% хворих виникає бронхоспазм (аспіріндуцоване респіраторне захворювання). Його частота зростає при атопічної бронхіальній астмі та алергічному тлі. Напади задухи поєднуються з поліпозним риносинуситом. Пацієнти з аспіріндуцірованним респіраторним захворюванням часто надходять в реанімаційне відділення з приводу астматичного статусу, зупинки дихання і шоку. Більш безпечні селективні інгібітори ЦОГ-2 мелоксикам, німесу-

лід, целекоксиб і еторикоксиб. Патогенез аспіріндуцірованного респіраторного захворювання пов'язують з шунтуванням метаболізму арахідонової кислоти в бік більшого формуваняя лейкотрієнів. НПЗЗ, пригнічуючи синтез простагландинів в циклооксигеназному каскаді арахідонової кислоти, сприяють переходу останньої на ліпооксигеназний шлях метаболізму.

Як відомо, під впливом 5- ліпооксигенази арахідонової кислоти перетворюється в лейкотрієни З 4 , D 4 і Е 4 , що викликають бронхоспазм, надлишкове виділення бронхіальної слизу, набряк і клітинну інфільтрацію слизової оболонки бронхів. Для лікування аспіріндуцірованного респіраторного захворювання проводять 27 десенсибілізацію ацетилсаліциловою кислотою в наростаючих дозах, призначають антагоністи рецепторів лейкотрієнів - зафірлукаст і монтелукаст. Інгібітори ЦОГ-2 не мають перехресної реактивністю з ацетилсаліциловою кислотою по відношенню до бронхоспазму. У 8-10% лікування ацетилсаліциловою кислотою створює небезпеку некардіогенного набряку легенів. НПЗЗ, пригнічуючи синтез простагландину Е 2 і простацикліну, в тому числі їх продукцію за участю ЦОГ-2, можуть погіршувати нирковий кровообіг, фільтрацію, підвищувати секрецію вазопресину (АДГ) і альдостерону. Нормально функціонуючі нирки справляються з недоліком простагландинів. Як правило, нефротоксична дія НПЗЗ розвивається при цирозі печінки з асцитом, алкоголізмі, захворюваннях нирок, серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, у людей похилого віку, а також при гіпонатріємії і гіповолемії, викликаних сечогінними засобами. Найчастіше нефротоксичне ускладнення - затримка натрію і води з розвитком набряків і зростанням АТ. У важких випадках приєднується гостра ниркова недостатність. У 1-2 хворих з 10 000, які приймають нестероїдні протизапальні засоби, виникає інтерстиціальний нефрит .

При тривалому лікуванні індометацином, ібупрофеном і комбінованими препаратами виникає небезпека хронічного ураження нирок, що отримав назву «аналгетична нефропатія». Для цієї патології характерні прогресуюче клінічний перебіг, двостороння атрофія нирок, некроз і кальцифікація ниркових сосочків, інфекції і пухлини сечовивідних шляхів. Фенілбутазон внаслідок урикозуричної дії може викликати кристалізацію сечової кислоти в ниркових канальцях. Парацетамол, німесулід, ацетилсаліцилова кислота, фенілбутазон, індометацин, кеторолак, диклофенак можуть викликати гострий цитолітичний і холестатичний гепатит . Захворюваність на гепатит становить 1 випадок на 10 000 хворих, регулярно приймають нестероїдні протизапальні засоби. Механізми гепатотоксичності обумовлені погіршенням мікроциркуляції в печінці, зниженням активності ферментів мітохондрій, роз'єднанням окисного фосфорилювання, розвитком оксидативного стресу. Її викликає НПЗЗ ентеропатія супроводжується надходженням в печінку бактеріальних токсинів і цитокінів. Парацетамол за участю цитохрому Р-450 перетворюється в вільні радикали, які ініціюють в печінці перекисне окислення ліпідів з розвитком центролобулярних некрозів. Встановлено зв'язок між прийомом ацетилсаліцилової кислоти дітьми з вірусними інфекціями (грипом, вітряною віспою) і виникненням у них синдрому Рейє - гострої енцефалопатії в поєднанні з жировою дистрофією печінки та інших внутрішніх органів.

Це ускладнення вперше описав в 1963 році австралійський лікар Ральф Кеннет Рейє. Частіше страждають діти у віці від 4 до 16 років. Відомі поодинокі випадки захворювання у дорослих. Захворюваність синдромом Рейє в даний час складає 0,1 випадок на 100 000 дітей. 28 Синдром Рейє виникає через 3-7 діб після початку вірусної інфекції. Його прогресування може спонтанно зупинятися на будь-якій стадії з одужанням через 5-10 діб, однак без лікування в 30-70% випадків ускладнення закінчується летальним результатом. У патогенезі основне значення має пошкодження мітохондрій печінки під впливом ацетилсаліцилової кислоти і вірусних антигенів. Виникає дефіцит карнітину з порушенням β-окислення довго- і середнєланцюгових жирних кислот, погіршується утилізація аміаку в складі сечовини. Жирні кислоти і аміак надають токсичну дію, особливо страждає головний мозок. Ацетилсаліцилову кислоту не призначають як жарознижуючий засіб дітям при гострих вірусних інфекціях.

Психічні і неврологічні розлади розвиваються в 1% випадків, частіше при лікуванні ацетилсаліциловою кислотою, індометацином та кеторолаком. Для «саліцилізму» характерні запаморочення, шум у вухах, зниження слуху і зору, головний біль, задишка, психоз, судоми, судинний колапс, дегідратація, дихальний алкалоз в поєднанні з метаболічним ацидозом. Запаморочення і глухота обумовлені зростанням тиску в лабіринті, пошкодженням клітин равликів і спазмом мікросудин внутрішнього вуха. Індометацин може викликати головний біль, запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості і думок, депресію і судоми. Кеторолак у частини хворих викликає головний біль, запаморочення, нервозність, інсомнію, ейфорію або депресію, парестезія, міалгію. Ібупрофен у великих дозах іноді викликає токсичну амбліопію (погіршення зору). Нарешті, НПЗЗ уповільнюють загоєння переломів, провокують у чутливих пацієнтів фотодерматоз і алергічні реакції у вигляді різних висипів, набряку Квінке, токсичного епідермального некролізу (синдрому Лайєлла), дифузійної інтерстиціальної пневмонії.

Неселективні інгібітори ЦОГ порушують утворення хрящового матриксу. НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, протипоказані при виразковій хворобі, бронхіальній астмі, схильності до кровотечі, ниркової недостатності, захворюваннях печінки, алергії, після аортокоронарного шунтування. При прийомі під час вагітності вони створюють небезпеку раннього закриття артеріальної протоки, хромосомних аберацій і кровотечі у плода. На період лікування слід припинити грудне вигодовування. Крім того, індометацин не застосовують за епілепсії, паркінсонізмі, психічних розладах; індометацин і фенілбутазон - при порушенні кровотворення, серцевої недостатності; ібупрофен - при патології зорового нерва.

Питання для самоконтролю:

Виберіть правильні відповіді.

1. *Який анальгетик не володіє протизапальною дією*:

А. Аспірин

В. Парацетамол

С. Німесулід

D. Анальгін
E. Вольтарен

2. *Вкажіть фармакологічні ефекти ненаркотичних аналгетиків:*
A. Аналгезуючий
B. Психостимулюючий
C. Жарознижувальний
D. Протисудомний
E. Протизапальний

3.*Вкажіть комбіновані препарати ненаркотичних аналгетиків:*
A. Індометацин
B. Спазмалгон
C. Німесулід
D. Мелоксикам
E. Баралгін

4. Шляхи ослаблення ульцерогенності НПЗЗ:
A. Приймати з обволікаючими препаратами
B. Використовувати селективні інгібітори ЦОГ-2
C. Комбінувати з β-адреноблокаторами
D. Комбінувати з глюкокортикоїдами
E. Приймати натщесерце

5. *Які болі переважно усувають ненаркотичні аналгетики?*
A. Травматичні
B. Запальні
C. Зубні
D. Суглобові
E. При злоякісних новоутвореннях

6. *Вкажіть анальгетик для нейролептаналгезії:*
A. Морфін
B. Промедол
C. Фентаніл
D. Омнопон
E. Пентазоцин

7. *Вкажіть ефекти морфіну:*
A. Стимуляція ЦНС
B. Пригнічення ЦНС
C. Ейфорія
D. Абстиненція
E. Збільшення легеневої вентиляції

8. *Вкажіть основну причину смерті при отруєнні морфіном*:
A. Гостра ниркова недостатність
B. Гостра печінкова недостатність
C. Пригнічення дихального центру
D. Пригнічення судиннорухового центру
E. Зупинка серця

9. *Відмітити фармакологічні властивості промедолу:*
A. Сильне знеболювальне
B. Слабке знеболювальне
C. Спазмолітичне
D. Протизапальне
E. Протикашльове

10. *Відмітити антагоніст наркотичних анальгетиків:*
A. Омнопон
B. Налоксон
C. Морфін
D. Пентазоцин
E. Фенобарбітал

Список використаних джерел:

Основна література:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.

2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.

3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.

4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1.Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с

2.Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев’яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.

3.Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com

Лекція № 6

Тема: "Фармакологія психотропних засобів пригнічувальної дії (нейролептики, транквілізатори, психоседативні)"

Актуальність теми. Нейролептики і транквілізатори ─ психотропні препарати з депримуючим (пригнічуючим) впливом на ЦНС. Під депресантами ЦНС розуміють речовини різного походження, здатні знижувати збудливість вищих відділів ЦНС. Нейролептики ─ група психотропних препаратів з первинною блокуючою дією на певні медіаторні системи мозку ─ мають здатність купірувати психомоторне збудження різного генезу і послабляти розлади сприйняття, мислення і соціальної поведінки у рамках психозу. Транквілізатори близькі до нейролептиків, але здатні вибірково пригнічувати явища емоційної нестійкості, напруженості, страху (антифобічна), послабляють прояви дезадаптації до несприятливих чинників зовнішнього середовища, тобто мають протитривожну (анксіолітичну) дію.

Препарати цієї групи різною мірою чинять протисудомну, міорелаксантну, седативноснодійну, вегетостабілізуючу дії. Введення транквілізаторів в клінічну практику значно розширило можливості лікування ряду нервових і психічних захворювань. Кількість психотропних засобів, використовуваних в клінічній практиці, має тенденцію до збільшення і, на жаль, застосування їх виходить з-під лі-

карського контролю. Психоседативні засоби мають широкий фармакологічний спектр від психоседативної до вегетотропної і спазмолітичної дії.

Мета: Знати: фармакологію лікарських засобів депремуючого впливу на ЦНС, що впливають на адренергічну передачу еферентної частини нервової системи. Уміти: обґрунтувати вибір і виписати препарати депримуючої дії на ЦНС в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань препаратів депримуючої дії на ЦНС у практичній діяльності лікаря.

Основні поняття: психофармакологія, шизофренія, нейролептики, транквілізатори, психоседативні засоби.

Зміст лекційного матеріалу:

Психотропні засоби (від грец. Psyche - «душа, дух, свідомість», tropos - «напрям») регулюють психічні функції: емоції, мислення, пам'ять, мотивацію поведінки і психомоторну активність. Лікарські засоби цієї групи застосовують для лікування психозів, депресії, тривожних розладів, відставання в психічному розвитку, а також у психічно здорових людей для зменшення тривоги, емоційної напруги і втоми. Психотропні засоби змінили клінічну картину і перебіг психічних захворювань (лікарський патоморфоз). Більшість нозологічних форм протікає в даний час в редуцованому вигляді: з успішним результатом, переважанням атипових, маскованих і прихованих варіантів. Наприклад, діагноз «шизофренія» перестав позначати неминучий результат в слабоумстві, хворі отримали можливість продовжувати соціально активне життя.

Психотропні засоби діють на кору великих півкуль, лімбічну систему (гіпокамп , амігдал), стриатум , таламус, гіпоталамус, ретикулярну формацію.

НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИЧНІ ЗАСОБИ)

Антипсихотичні засоби (від грец. Anti - «проти», psyche - «душа, дух») надають антипсихотичний вплив: зменшують інтенсивність марення і галюцинацій, гостроту емоційних переживань, агресивність та імпульсивність поведінкових реакцій, купируют психомоторне збудження. Вплив окремих антипсихотичних засобів на психічну активність різниться. Засоби з седативним ефектом - нейролептики (від грец. Neuron - «нерв», lepticos - «здатний сприймати») - можуть викликати нейролептичний синдром, що виявляється млявістю, апатією, сонливістю, послабленням особистісної ініціативи, паралічем волі, втратою інтересу до навколишнього, загальмованістю мислення без втрати свідомості і здатності до руху.

Антипсихотичні засоби з активуючою дією послаблюють негативні симптоми психозу: депресію, аутизм, кататонію. Антипсихотичні засоби застосовують

для лікування гострих і хронічних психозів (шизофренії, органічного, інтоксикаційного, дитячого, старечого психозу), психопатій, купірування психомоторного збудження, абстинентного синдрому.

Ідеальний антипсихотичний засіб має володіти широким спектром антипсихотичної дії, тобто має бути ефективно при різних синдромальних варіантах і стадіях перебігу психозів, впливати на психопродуктивні , афективні, негативні і когнітивні порушення, викликати швидкий терапевтичний ефект, зберігати терапевтичну дію при тривалому прийомі, не повинно викликати екстрапірамідні розлади, гіперпролактинемію і інші побічні ефекти. Серйозною проблемою залишається створення малотоксичних антипсихотичних засобів, що усувають негативні і когнітивні розлади, здатних підтримувати соціальну і професійну адаптацію хворих. Залежно від особливостей фармакологічної дії розрізняють антипсихотичні засоби з седативним ефектом (нейролептики), вираженим антипсихотичним ефектом, а також атипові засоби.

Механізми дії антипсихотичних засобів

Антипсихотичні засоби блокують рецептори дофаміну, деякі засоби цієї групи є також антагоністами α- адренорецепторів , м- холінорецепторів , Н 1 - рецепторів і серотонинових рецепторів типу 5-НТ 2 , активують 5-НТ 1 - рецептори. Антипсихотична дія На початку лікування антипсихотичні засоби надають глобальний антипсихотичний ефект: недифференцировано і рівномірно усувають гострі прояви психозу (страх, агресію, розгубленість, манію). Феноменологічески цей ефект нагадує дію шокових методів терапії.

Потім протягом декількох тижнів розвивається селективна антипсихотична дія, спрямована на окремі симптомимішені. При цьому антипсихотичні засоби послаблюють продуктивну, афективну і негативну, дефіцитарную симптоматику психозів. Вони зменшують інтенсивність галюцинацій і марення, труднощі в програмуванні адекватної поведінки, стереотипію (мимовільне повторення одноманітних, безцільних, позбавлених виразності рухів). Антипсихотичні засоби з активуючи ефектом володіють антидепресивними властивостями, покращують пізнавальну діяльність, зменшують явища аутизму (занурення в світ особистих переживань з активним відстороненням від зовнішнього світу), інертність психічних процесів і кататонію (тривале збереження хворим незручною пози), відновлюють комунікативні навички і здатність до абстрактного мисленню. В організації психічної діяльності важливу роль відіграють дофамінергічні провідні шляхи головного мозку. В ЦНС функціонують кілька дофамінергічних проекцій. • нігростріарна система - складається з аксонів нейронів чорної субстанції середнього мозку, що утворюють синапси на нейронах стриатума (переважно в хвостатому ядрі).

Містить 80% дофаміну головного мозку, регулює надходження інформації в кору великих півкуль і моторику . • мезолімбічна система - шлях від середнього мозку до лімбічної системі. Регулює емоційно-мотиваційне реагування . • мезокортикальна система - проекції від середнього мозку до кори лобової і скроневої частки. Бере участь у формуванні адекватної поведінки, індивідуальних поведінкових програм і плану дій . • тубероінфундибулярна система - проекція від гіпо-

таламуса до гіпофіза. Контролює секрецію пролактину і гормону росту . Рецептори дофаміну локалізуються також в тригерній зоні блювотного центру та ядрі солітарного тракту, їх активація викликає блювоту.

Психози виникають при порушенні діяльності нігростріарної , мезолимбічній (продуктивні, афективні симптоми) і мезокортикальної (негативні симптоми) систем. У дофамінергічних синапсах цих проекцій 6 збільшується викид дофаміну, гальмуються його нейрональне захоплення і окислення в норадреналін (зменшується активність дофамін-β- гідроксилази). У нормі ростральні ядра входять до складу стриатума хвостатого ядра пропускають в кору тільки істотну інформацію і вгашають перешкодообразну , але при психозах через гіперфункції дофамінергічних синапсів порушується селекція інформації, що спрямовується в кору. Відбувається «затоплення» свідомості другорядною інформацією з розладом адекватного реагування, уваги і сприйняття. Накопичення дофаміну в стриатуме порушує також рухові функції. Підвищена збудливість дофамінергічних синапсів лімбічної системи проявляється неадекватним реагуванням. Антипсихотичні засоби за конкурентним принципом блокують рецептори дофаміну, переважно D 2 рецептори (для прояву клінічного ефекту необхідна блокада приблизно 70% рецепторів).

Похідні тіоксантена поряд з D 2 -рецепторами блокують D 1 -рецептори. Як відомо, D 1 -рецептори активують аденілатциклазу , що стимулює продукцію цАМФ. D 2 рецептори інгібують аденілатциклазу і пригнічують синтез цАМФ, а також збільшують вихідний струм K + і зменшують проникність кальцієвих каналів. D 1 -рецептори переважають у нігростріарной системі, D 2 рецептори зосереджені в нігростріарній , мезолимбичній системах, гіпоталамусі, передній долі гіпофіза, тригерній зоні блювотного центру та ядрі солітарного тракту. Блокада антипсихотичними засобами перезбуджених рецепторів дофаміну пригнічує підвищену активність лімбічної системи, відновлює здатність стриатума гасити інформаційні перешкоди та регулювати довільні рухи. Слід враховувати тривалість блокади D 2 -рецепторів: чим нетриваліша блокада, тим менше змінюються фізіологічні функції дофаміну.

Атипові антипсихотичні засоби з короткочасним блокуючим ефектом послаблюють негативну симптоматику психозів, навпаки, хлорпромазин , які тривалий час блокує D 2 рецептори, може викликати нейролептичний синдром. Антипсихотична дія в деякій мірі обумовлена взаємодією лікарських засобів з рецепторами серотоніну. Блокада 5-НТ 2А рецепторів кори великих півкуль послаблює негативну дефіцитарну симптоматику психозів, депресію, покращує пізнавальні функції. Блокада 5-НТ 2С рецепторів викликає протитревожний ефект, підвищує апетит. Активація 5-НТ 1 -рецепторів підсилює антипсихотичну дію, зменшує негативну симптоматику, депресивні і екстрапірамідні розлади. Повна лікувальна дія антипсихотичних засобів при хронічних психозах розвивається тільки через кілька тижнів регулярного прийому, хоча рецептори блокуються набагато швидше. Передбачається, що для реалізації антипсихотичного ефекту необхідні адаптаційні перебудови в структурах головного мозку, спрямовані на зміну експресії генів, синтезу білка і модифікацію синаптичних процесів.

Седативна дія

Антипсихотичні засоби з седативним ефектом (нейролептики) купирують психомоторне (галюцинаторно-маячне, маніакальне) збудження і 7 можуть викликати нейролептичний синдром. Ці ефекти обумовлені блокадою α- адренорецепторів в ретикулярної формації середнього мозку і рецепторів дофаміна в лімбічної системі. Деякі антипсихотичні засоби пригнічують ретикулярну формацію завдяки м- холіноблокуючою дії і антагонізму з Н 1 - рецепторами.

Гіпотермічна дія

Антипсихотичні засоби в поєднанні з фізичним охолодженням знижують температуру тіла при лихоманці і викликають гіпотермію у здорових людей. Вони пригнічують центр теплопродукції гіпоталамуса за рахунок блокади його α-адренорецепторів і рецепторів серотоніну, розширюють судини шкіри і збільшують тепловіддачу як антагоністи α- адренорецепторів. Керовану гіпотермію, що викликається антипсихотичними засобами, використовують в анестезіології для підвищення стійкості тканин до гіпоксії при операціях з екстракорпоральним кровообігом. Антипсихотичні засоби застосовують при лихоманці в разі неефективності жарознижуючих засобів.

Протиблювотна дія

Антипсихотичні засоби, блокуючи D 2 рецептори в тригерній зоні блювотного центру та ядрі солитарного тракту, усувають нудоту і блювоту при гострих отруєннях, перитоніті, променевої хворобі, злоякісних пухлинах, променевої терапії та хіміотерапії. Є антагоністами дофаміноміметіка апоморфина . Антипсихотичні засоби - похідні фенотіазину і бутирофенони купируют також блювоту вестибулярного походження. Антипсихотичні засоби не застосовують при нудоті і блювоті вагітних через тератогенний ефект. Антипсихотичні засоби пригнічують наполегливу патологічну гикавку , наприклад, при пухлини спинного мозку. Інші вегетотропні ефекти характерні тільки для окремих антипсихотичних засобів.

Ортостатична гіпотензія

Антипсихотичні засоби з седативним ефектом (нейролептики) як αадреноблокатори знижують АТ по ортостатичному типу. Через кілька тижнів після початку терапії настає толерантність до гіпотензивного ефекту. У великих дозах антипсихотичні засоби пригнічують судинорухoвий центр довгастого мозку. Дія на функції серця Антипсихотичні засоби можуть викликати синусову тахікардію в результаті блокади м- холінорецепторів серця і рефлекторної реакції на зниження артеріального тиску.

Вони також подовжують ефективний рефрактерний період і потенціал дії кардіоміоцитів. Зміна цих електрофізіологічних показників супроводжується у частини хворих подовженням інтервалу QT, що створює ризик розвитку шлуночкової тахікардії типу «піруета», фібриляції шлуночків і гострої недостатності кровообігу.

Дія на ендокринні залози

Антагоністи D 2 -рецепторів збільшують продукцію пролактину лактотропними клітинами передньої долі гіпофіза. Цей ефект проявляється при прийомі

антипсихотичних засобів навіть у малих дозах, так як в гіпофізі 8 відсутній гематоенцефалічний бар'єр . При гіперпролактинемії у жінок порушується менструальний цикл, знижується лібідо, виникають галакторея , безпліддя, відбувається вирилізація. У чоловіків гиперпролактинемія проявляється імпотенцією, гінекомастією, безпліддям.

Тривалий перебіг гіперпролактинемії викликає психічні порушення (депресію, тривогу, ворожість), остеопороз, серцево-судинні захворювання, ожиріння, рак молочних залоз. Гіперпролактинемія стабільно зберігається протягом усього часу лікування антипсихотичними засобами, але швидко припиняється після їх скасування.

М- холіноблокуюча дія

Антипсихотичні засоби можуть викликати ефекти блокади мхолінорецепторів. Антагонізм з центральними м- холінорецепторами нівелює екстрапірамідні порушення, але може супроводжуватися погіршенням когнітивних функцій. Блокада периферичних м- холінорецепторів проявляється розширенням зіниць, пригніченням акомодації, тахікардією, сухістю в роті, зменшенням секреції бронхіального слизу і шлункового соку, розслабленням гладкої мускулатури кишечника і сечового міхура. Хлорпромазин викликає міоз внаслідок вираженого антагонізму з αадренорецепторами.

Дія на рухову сферу

При одноразовому прийомі антипсихотичні засоби зменшують тонус скелетної мускулатури і рухову активність, послаблюючи вплив, що активує ретикулярна формація на спинний мозок. Вплив антипсихотичних засобів на судомний процес складний і неоднозначний. Вони можуть як лікувати судоми і підсилювати дію протисудомних засобів, так і збільшувати готовність до судом і полегшувати їх розв'язання. Судомний ефект постійно проявляється у хворих на епілепсію. Найбільша небезпека судом виникає при призначенні похідних фенотіазину з аміно -алкільним радикалом і засоби бензодіазепінового ряду клозапіна. Судомна дія менш характерно для похідних фенотіазину з піперидинового і піперазиновими гетероциклами, рисперидона і кветиапина. Похідні бутирофенона надають варіабельну і непередбачувану дію на судомний процес.

Антипсихотичні засоби не призначають при епілепсії, якщо хворі не отримують протисудомного лікування. При систематичному застосуванні антипсихотичні засоби викликають серйозні розлади в руховій сфері. Найбільш важкі неврологічні ускладнення розвиваються при тривалому застосуванні сильних антипсихотичних засобів, що блокують більше 80% D 2 -рецепторів. Менш небезпечні тиоридазин , періціазін , похідні тіоксантена і атипові антипсихотичні засоби.

Вплив антипсихотичних засобів на моторику. Найчастіше ускладнення - паркінсонізм (у 30-50% хворих), найбільш важке - пізня дискінезія (у 15-30%). Екстрапірамідні побічні ефекти ускладнюють перебіг основного захворювання, збільшуючи вираженість афективних, негативних і когнітивних розладів. В спектрі побічних ефектів антипсихотичних засобів - нейролептичний синдром, депресія , пригнічення дихального центру, ортостатична гіпотензія , тахікардія , подовження інтервалу QT на ЕКГ з небезпекою виникнення шлуночкової тахікардії типу

«піруета» і фібриляції шлуночків, посилення серцевої недостатності, гіперпролактинемія , збільшення маси тіла, дисліпідемія , гіпотиреоз, цукровий діабет 2-го типу, блокада мхолінорецепторів , лейкопенія до агранулоцитозу , анемія, тромбоцитопенія, фотодерматоз, алергічні реакції. Хлорпромазин може викликати помутніння рогівки і кришталика, холестатичну жовтяницю алергічної природи, надає сильне місцеве подразнюючу дію.

Антипсихотичні засоби всмоктуються з кишечника (біодоступність - 60-80%), в значній мірі зв'язуються з білками плазми (85-99%), проникають через гематоенцефалічний бар'єр і плаценту. У печінки більшість антипсихотичних засобів окислюються системою цитохрому Р-450 (ізоферменти підродин 1А2, 2D6, 3А4) до неактивних метаболітів. Важливий виняток становлять речовини з вираженою антипсихотичною активністю - 7-гідроксіхлорпромазін, мезорідазін (продукт тиоридазина), N- деметильовані похідні фенотіазинів і 9- гідроксирисперидону.

АНТИПСИХОТИЧНІ ЗАСОБИ З СЕДАТИВНИМ ЕФЕКТОМ (НЕЙРОЛЕПТИКИ)

Похідні фенотіазину з аміноалкільним радикалом Похідні фенотіазину з аміноалкільним радикалом хлорпромазин і левомепромазин надають тільки помірний антипсихотичний ефект і сильну седативну дію. Купирують галюцинаторно-маячне і маніакальне збудження (левомепромазин викликає сон). У перші дні лікування хлорпромазином і Левомепромазином виникають млявість, сонливість, відчуття цілковитої байдужості, почуття тупості в голові, моторна загальмованість. Ці прояви нейролептического синдрому суб'єктивно переносяться важко. Крім того, хлорпромазин викликає депресію. Антипсихотичні засоби з седативним ефектом потенціюють дію наркозних, снодійних засобів, етанолу, анальгетиків. Левомепропазін самостійно виявляє виражені аналгетичні властивості, його призначають хворим на злоякісні пухлини, оперізуючий герпес, невралгією трійчастого нерва, хворобливими м'язовими спазмами. Хлорпромазин і левомепромазин володіють сильним гіпотермічним, але помірним протиблювотним ефектом. У перші дні застосування викликають ортостатичну гіпотензію. Блокують α- адренорецептори , 5-НТ 2А рецептори, мхолінорецептори і Н 1 - рецептори. Лікарський паркінсонізм характеризується акінеторігідним синдромом і протікає легше, ніж при застосуванні засобів з вираженим антипсихотичним ефектом. Алімемазін володіє більш слабкими седативними, протиблювотними і αадреноблокуючими властивостями, ніж хлорпромазин , але є ефективним міотропним спазмолітиком, антигістамінним і антісеротоніновим засобом, покращує сон. У дії алімемазін розрізняють 2 фази: спочатку розвивається протитревожний ефект з вираженим зниженням тонусу скелетних м'язів і фізичної слабкістю; через 1,5-2 тижні проявляється тимоаналептичним ефектом. Застосовується як при психозах, тривожних станах і тривожної депресії, так і при інсомнії , алергічних дерматозах, хвороби Меньєра , виразковій хворобі, коліті, предменструальному синдромі, дисменореї, для підготовки хворих до езофагогастродуоденоскопіі. Алімемазін рідко викликає рухові порушення і артеріальну гіпотензіу.

Похідні фенотіазину з піперидиновим радикалом

Періціазін і тіоридазин володіють помірними антипсихотичними, седативними і вираженими протитревожними властивостями. Протитривожна дія проявляється усуненням страху, тривоги, агресивної напруги, маніакальною екзальтації і не супроводжується млявістю, загальмованістю, сонливістю і емоційною пригніченістю. Більш того, в малих і середніх дозах періціазін і тіоридазин надають антидепресивну дію при уповільненій шизофренії. Їх застосовують при шизофренії з неврозоподібним плином, тривожних розладах, хронічному алкоголізмі, афективних змішаних станах, коли поєднуються симптоми депресивного і маніакального полюсів. У педіатричній практиці періціазін і тіоридазин призначають в якості коректорів поведінки при емоційної нестабільності, гіперзбудливості , розладах контакту, надлишкової моторної активності, агресії, нав'язливих станах. У літніх людей ці препарати купирують порушення при деменції, зменшують сплутаність свідомості, старечий свербіж. Періціазін і тіоридазин рідко викликають паркінсонізм. При терапії тіоридазином виникає небезпека кардіотоксичних ефектів (подовження інтервалу QT з шлуночкової тахікардією типу «піруета»), ортостатичної гіпотензії, а також ускладнень, пов'язаних з вираженою блокадою периферичних м- холінорецепторів . У великих дозах тіоридазин у 3-14% хворих викликає токсичну ретинопатію в результаті порушення синтезу родопсину в еліпсоїд паличок.

Похідні бутирофенона

Дроперидол виявляє седативну, протисудомну, протиблювотну, протишокову дію. При шоці усуває спазм судин і покращує перфузію органів, так як знижує центральний симпатичний тонус і м'яко блокує периферичні αадренорецептори. Дроперидол застосовують для нейролептаналгезії, премедикації при наркозі, купірування психомоторного збудження, судом, блювоти, набряку легенів, гіпертонічному кризі, в комплексній терапії шоку.

Антипсихотичні засоби з вираженим антипсихотичним ефектом

Антипсихотичні засоби цієї групи показані як для купірування гострого психозу (в комбінації з седативними анксиолітиками), так і для тривалої терапії психічних захворювань, особливо якщо вони протікають з явищами загальмованості. Похідні фенотіазину з піперазиновим радикалом. Перфеназін, трифлуоперазин і флуфеназин надають антипсихотичний вплив без вираженого седативного компонента. Таку дію називають інцізивною. При курсовому застосуванні в малих дозах антипсихотичні засоби підвищують активність хворих, відновлюють мотиваційну сферу, у хворих з'являється інтерес до свого стану, рідним, навколишнього світу. Лікарські засоби цієї групи створюють прагнення до діяльності, збільшують моторну активність, послаблюють негативні симптоми (аутизм, мовне збіднення). Перфеназін надає селективну антипсихотичну дію при вербальному галлюцинозі. Гіпотермічний ефект піперазинових похідних фенотіазину слабкий, протиблювотна дію виражено в значній мірі (трифлуоперазин в 18-20 разів, перфеназин - в 5-10 разів активніше хлорпромазина).

Препарати, надаючи м'яку α- адреноблокуючу дію, не викликають гіпотензії, не блокують мхолінорецептори, Н 1 -рецептори або виявляють ці властивості

в мінімальному обсязі. Значно стимулюють продукцію пролактину. Паркінсонізм і інші порушення рухової сфери протікають у важчій формі, ніж при застосуванні антипсихотичних засобів з седативним впливом (нейролептиків).

Похідні бутирофенона

Галоперидол надає антипсихотичну дію (в 30 разів сильніше хлорпромазина) з активуючим інцізивним компонентом, усуває психомоторне збудження, пригнічує блювоту (в 50 разів сильніше хлорпромазина). Особливо ефективний при параноїдній злоякісній шизофренії. Стимулює секрецію пролактину, викликає при тривалому застосуванні важкі розлади рухової сфери.

Похідні заміщеного бензаміду

Сульпирид блокує рецептори дофаміну типів D 2 і D 3 в лімбічної системі, не впливає на D 2 рецептори стриатума . Ефект сульпіриду можна охарактеризувати як регулюючий, так як він поєднує антипсихотичну дію з помірним протитревожним , психо -стимулюючу і антидепресивну (антипсихотичний засіб з властивостями антидепресанту). При психозах в малих дозах зменшує агресивність, ажитацію, соціальну відгородженість, аутизм, деперсоналізацію, у великих дозах послаблює галюцинації та марення. Не посилює дії лікарських засобів, що пригнічують ЦНС, стимулює продукцію пролактину. У 140 разів сильніше хлорпромазина пригнічує блювоту, покращує кровопостачання і регенерацію слизової оболонки шлунка, нормалізує моторику шлунково-кишкового тракту. Підвищує артеріальний тиск. Рідко викликає екстрапірамідні порушення. Сульпирид застосовують не тільки при шизофренії, але і для терапії виразкової хвороби, синдрому подразненого кишечника, бронхіальної астми, больових синдромів, імпотенції, алкогольного та героїнового абстинентного синдрому, соматизованих і маскованих депресій, астенії з втратою енергії, ініціативи, інтересів. Тіаприд блокує сенсибілізовані D 2 рецептори. У малих дозах активує ЦНС , у великих дозах надає антипсихотичну, протитревожну і аналгетичну 12 дію. Зменшує рухові розлади, обумовлені гіперфункцією D 2 -рецепторів. Показаний для корекції пізньої дискінезії пацієнтам, які тривалий час приймають інші антипсихотичні засоби, а також при хореї Гентингтона , хронічних больових синдромах, агресії, психомоторної нестійкості і вегетативних порушеннях в геріатричної практиці і у хворих на хронічний алкоголізм. При виборі традиційних антипсихотичних засобів слід враховувати, що приблизно у 30% хворих реєструється резистентність до терапії. При лікуванні цих пацієнтів необхідно використовувати нові препарати і комбінації різних антипсихотичних засобів, а також проводити спеціальні протирезистентні заходи. У 50% хворих на шизофренію протягом перших двох років лікування відбувається загострення захворювання.

Атипові антипсихотичні засоби

Атипові антипсихотичні засоби в меншій мірі, ніж похідні фенотіазину і бутирофенони , блокують D 2 рецептори нігростріарной системи і гіпоталамуса, викликають блокаду цих рецепторів протягом нетривалого терміну, є антагоністами рецепторів дофаміну в лімбічної системі і префронтальної корі, а також блокують 5-НТ 2А рецептори. Засоби з мультирецепторною дією блокують D 4 - рецептори, α- адренорецептори , м- холінорецептори , Н 1 - рецептори. Атипові

антипсихотичні засоби протягом декількох тижнів терапії ефективно пригнічують продуктивну симптоматику, зменшують суїцидальну і агресивну поведінку, коморбідні афективні розлади (дисфорію, депресію). Деякі препарати покращують комунікативні здібності, абстрактне мислення, когнітивні функції, увагу, пам'ять, мовну швидкість. Надають терапевтичну дію у пацієнтів, резистентних до лікування традиційними препаратами, застосовуються для протирецидивної і довічної терапії. Є засобами вибору при психозах, які розвинулися в підлітковому віці. Лікування атиповими антипсихотичними засобами починають відразу з прийому терапевтичної дози, минаючи період титрування дози.

Застосування антипсихотичних засобів протипоказано при хворобі Паркінсона і симптоматичному паркінсонізмі, важкої депресії, епілепсії, вираженому церебральному склерозі, глаукомі, доброякісної гіперплазії передміхурової залози з розладом сечовипускання, гіперпролактинемії , цукровому діабеті, порфірії , агранулоцитозі , аритмії, гіпотензії, вагітності. Похідні бензаміди небезпечно призначати хворим феохромоцитомою . На час лікування антипсихотичними засобами слід припинити грудне вигодовування, утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають високої швидкості і точності психічних і рухових реакцій.

ТРАНКВІЛІЗАТОРИ (АНКСІОЛІТИКІВ)

Анксиолітики (від лат. Anxius - «тривожний, повний страху, охоплений страхом»; від грец. Lysis - «розчинення») в результаті усуває тривогу (13 анксиолітична дія), зменшують страх, тривогу, агресію, емоційну насиченість переживань, мають також седативний або активуючий вплив на ЦНС . Їх застосовують для лікування тривожних розладів, соматичних захворювань, що супроводжуються емоційними порушеннями, купірування судом, проведення потенціювання наркозу. Анксиолітики - один з найпопулярніших класів лікарських засобів. Обсяг використання анксиолітиків зростає з року в рік. Це обумовлено їх високою терапевтичною ефективністю і відносною безпекою при патологічних тривожних станах і у здорових людей в період сильних хвилювань і стресових ситуацій. Тривога знайома кожній людині, її оцінюють , як часту емоційну реакцію. Вона може бути рисою особистості, емоційним компонентом стресу і соматичної патології, симптомом в структурі психозів і розладів особистості (шизофренії, афективних порушень, деперсоналізації). Почуття тривоги у відповідь на невизначену або загрозливу ситуацію, а також на дефіцит часу і інформації є нормальною пристосувальної реакцією, мобілізує організм при реальній загрозі або в скрутних обставинах. Якщо вираженість тривоги надмірна по відношенню до ситуації, що її викликала, або вона взагалі не пов'язана із зовнішніми факторами, діагностують патологічну тривожність. Така тривога викликає важкі суб'єктивні переживання, пригнічує активність, опановує свідомість хворого. Приступообразна тривога переживається як почуття безпосередньої загрози, переходить в незрозумілий страх, супроводжується різноманітними вегетативними порушеннями і неприємними тілесними відчуттями (панікою, фобією). Постійна тривога переживається як хвилювання перед майбутніми подіями, менш пов'язана з веге-

тативними проблемами (генералізований тривожний розлад, стресовий розлад, розлади адаптації).

У тривожних людей і при патологічної тривожності зменшена активність ГАМК-ергічної гальмовної системи префронтальної кори і лімбічної системи, знижена щільність бензодіазепінових рецепторів або присутній їх генетично детермінована модифікація. При тривозі змінюється спосіб фільтрації інформації, що надходить до тями, - перевагу віддається інформації, пов'язаної з потенційною загрозою, все решта враження і спогади витісняються на периферію свідомості. Дефіцит цієї витісненої інформації ускладнює корекцію тривожних побоювань. Ризик мозкового інсульту та інфаркту міокарда при тривожному розладі вдвічі вище, ніж при інших психічних порушеннях, ризик раптової смерті збільшується в 4,5 рази.

Анксиолітики надають психотропну і нейровегетотропну дію. Їх прийнято розділяти на седативні і денні (активують) засоби.

Психотропна дія

Протитривожна дія

Анксиолітики сприяють відновленню порушених механізмів психічної адаптації: зменшують хвилювання, занепокоєння, афективну насиченість переживань і захопленість ними, усувають страх, тривогу, агресію. 14 Ефективність анксиолітиків більш виражена, якщо перераховані стану образні і чуттєво забарвлені, супроводжуються вегетативними порушеннями. Анксиолітики підвищують стійкість до стресу, покращують адаптацію в конфліктних і екстремальних ситуаціях, надають витримку і самовладання, впорядковують поведінку. Анксиолітики бензодіазепінової структури і їх аналоги є агоністами бензодіазепінових рецепторів, асоційованих як аллостеричні центри з ГАМК А - рецепторами в нейронах кори великих півкуль, гіпокампу , амігдалі , стриатума , таламуса, гіпоталамуса, мозочка, ретикулярної формації, спинного мозку. Активуючи бензодіазепінові рецептори, анксіолитики виконують функцію модуляторів - підсилюють зв'язування ГАМК з ГАМК А -рецепторами. В результаті збільшується частота відкриття хлорних каналів в мембрані нейронів, відбувається гіперполяризація мембрани і розвивається гальмування. Ефекти анксиолітиків виникають тільки в присутності ГАМК і за умови, що ГАМК А -рецептори не блокуються (найбільш відомий антагоніст цих рецепторів - бікукуллін).

Відмінності фармакологічних ефектів окремих анксиолітиків обумовлені варіабельної структурою бензодіазепінових і ГАМК А -рецепторів. Протитривожна дія анксиолітиків обумовлена активацією бензодіазепінових рецепторів префронтальної кори, лімбічної системи, стриатума і гіпоталамуса. Анксиолітики перешкоджають формуванню домінантного вогнища негативних емоцій, зменшують їх вегетативний і ендокринний супровід, викликають охоронне гальмування кори великих півкуль. Афобазол є агоністом σ 1 -рецепторів. При їх активації переносяться фосфоліпідні рафти (від англ. Raft - «пліт»; ділянка мембрани з особливим ліпідним складом, служать місцем фіксації деяких білків) з ЕПР на клітинну мембрану, завдяки чому відновлюються порушені в результаті стресу

ліпідні мікроосередовище і функції ГАМК А -бензодіазепінового рецепторного комплексу.

Афобазол нормалізує функції σ 1 -рецепторів як шаперонів, а також є агоністом рецепторів мелатоніну типів МТ 1 і МТ 3 і оборотньо інгібує МАО А, завдяки чому має м'яку антидепресивну дію. Відкриті в 1976 р σ 1 -рецептори спочатку були прийняті за опіоїдні, але після розшифровки їх амінокислотної послідовності, відкриття лігандів і клонування виділені в самостійний тип. σ 1 -рецепторів виявлені в головному і спинному мозку, легенях, печінці, підшлунковій залозі, надниркових залозах. В ЦНС найбільшу кількість σ 1 рецепторів знаходиться в префронтальній корі, амигдалиті , гіпокампі , стриатумі , чорній субстанції і блакитній плямі середнього мозку.

Лігандами σ 1 -рецепторів в ЦНС служать нейростероіди , нейропептиди, галоперидол, іміпрамін. Селективний ліганд кутамезін надає тимоаналептичну, антиамнестичну і нейропротективну дію. σ 1 -рецепторів являють собою висококонсервативний білковий комплекс з двома трансмембранними доменами. Вони локалізовані на мембрані ЕПР , оточені фосфоліпідами і холестерином. Транспорт σ 1 -рецепторів в складі ліпідних мікродоменів на клітинну мембрану відновлює її ліпідний склад, 15 порушений при стресі в результаті перекисного окислення. Заміна пошкоджених ліпідів на нативні нормалізує функції іонних каналів і рецепторів, включаючи функції ГАМК А -бензодіазепінового рецепторного комплексу. Таким чином, σ 1 -рецептори служать «ремонтним комплектом» клітин. σ 1 -рецепторів здатні до білок-білкових взаємодій і функціонують як шаперони (білки стресу, контролюючі освіту тривимірної структури білків і підтримують їх стереоконформацію). σ 1 -рецепторів зв'язуються з білком анкірином , асоційованим з рецептором ІФ 3 , і регулюють виділення Са 2 + з ЕПР. Вони також взаємодіють в мітохондріях з білком ВіР і збільшують перехід Са 2 + з ЕПР в мітохондрії (максимальна щільність σ 1 рецепторів визначається в області контакту ЕПР і мітохондрій). Локалізовані в інших структурах клітини σ 1 -рецептори регулюють проникність іонних каналів і транспорт Са 2+ за участю NMDA -рецепторів, пригнічують пресинаптичне виділення глутамінової кислоти, активують фосфоліпазу С і продукцію вторинних месенджерів - ІФ 3 і ДАГ. σ 1 -рецепторів контролюють сінаптогенез , мієлінізацію , продукцію нейротрофічних факторів, функції дофамін, серотонін і холінергічних синапсів, експресію генів, що беруть участь в апоптозі. Рецептори мелатоніну типу МТ 1 асоційовані з G-білком і підвищують активність фосфоліпази С. Функції цих рецепторів пов'язані з формуванням циркадних ритмів і обумовлених ними поведінкових реакцій. Ліганди МТ 1 - рецепторів надають протитревожну і антидепресивну дію. МТ 3 -рецептори є регуляторним доменом хінонредуктази 2. Цей фермент каталізує нейтралізацію токсичних високореактивних хинонів і оберігає клітини від окисного стресу, а також впливає на біоенергетику. Ендогенними субстратами хінонредуктази 2 служать компоненти дихального ланцюга мітохондрій - убіхінон Q 0 і, можливо, убіхінон з ізопреноїдними бічними ланцюгами Q 1 -Q 10 .

Хінонредуктаза 2 виконує функцію оксидази токсичних катехолових хинонів - продуктів окислення дофаміну. Алельні варіанти хінонредуктази 2 можуть

визначати схильність до хвороби Паркінсона. Гидроксізин в ЦНС блокує Н 1 - рецептори і в меншій мірі - мхолінорецептори . Етифоксин активує ГАМК А - рецептори в результаті взаємодії з їх β-субодиницею, збільшує число місць зв'язування бензодіазепінів з рецепторами. Етифоксин збільшує в нейроглії продукцію нейростероїдів (найбільшою мірою - аллопрегнанолона), що активують σ 1 - рецептори і ГАМК А -рецептори.

Седативна дія

Седативні анксіолитики (транквілізатори) можуть знижувати увагу, швидкість і точність психічних і рухових реакцій, потенціюють наркозні, снодійні, протисудомні антипсихотичні засоби, етанол, анальгетики. У реалізації седативного ефекту беруть участь ГАМК-ергічні синапси таламуса і ретикулярної формації. Денні анксіолитики покращують увагу, критичну оцінку ситуацій, підсилюють спонукання, надають ініціативність, можливість довго зосереджуватися на розумовій праці, ліквідують психастеничні розлади. Хворі легше приймають рішення, у них зменшується тривожна недовірливість. Активуючі анксиолітики не мають нічого спільного з дією психостимуляторів. Анксиолітики покращують психічні функції, усуваючи сковуючий вплив страху, тривоги, невпевненості в собі.

Нейровегетотропна дія

Вплив на нейрофізіологічні процеси і вегетативну сферу найбільшою мірою виражено у седативних анксиолітиков. Засоби цієї групи: • полегшують засинання, зменшують кількість нічних пробуджень, подовжують сон; • знижують тонус і силу скелетних м'язів, обсяг активних рухів, так як потенціюють ГАМК-ергічні гальмування в спинному мозку і усувають підвищення продуктивності лікарських формації на спинний мозок (центральний міорелаксуючий ефект); • купірують судомні напади, посилюючи процеси гальмування в гіпокампі, мозочку і спинному мозку.

Седативні анксіолитики (транквілізатори) До цієї групи належать такі засоби, як хлордиазепоксид, діазепам, алпразолам, феназепам. Вони викликають швидкий і надійний ефект, створюють найбільший душевний комфорт при важких тривожних станах, але через седативного дію знижують швидкість і точність психічних реакцій, погіршують тонку координацію рухів. Завдяки амнестичної дії седативні анксіолитики послаблюють негативні спогади, що викликають тривогу і депресію. При тривалому застосуванні седативних анксиолітиків розвивається звикання: спочатку до седативного і атаксичного (порушення швидкості рухових реакцій) ефектів, потім - до протисудомного, в останню чергу - до протитревожної дії.

Денні анксіолитики

Денні анксіолитики називають також анксіоселективними і стрессопротекторами. До них відносяться медазепам, тофізопам, афобазол, гидроксизин, Етифоксину. Анксиолітики цієї групи надають підвищення продуктивності, не порушують розумову і психічну працездатність, увагу, пам'ять, швидкість реакції. Термін « анксіоселективні » підкреслює селективну дію на синдромі страху і тривоги. Терапевтичний ефект більшості анксіолитиків настає через 2-4 години

після прийому всередину або внутрішньом'язового введення і триває різний час в залежності від періоду напівелімінації. Анксіолітики застосовують за наступними показниками: • гостра реакція на стрес (лякає медична процедура, трагічна подія в житті); • тривожні розлади (генералізований , змішаний тривожно-депресивний, панічний, простий реактивний, посттравматичний стресовий, іпохондрія); • фобічні тривожні (прості, соціальні фобії, агорафобія) і обсессивно-компульсивні розлади; • напади сильної тривоги і агресії при шизофренії, деперсоналізації, тривожно-депресивний синдром, призначення антидепресантів з психостимулючим ефектом в високих дозах; • соматоформні розлади (соматичні захворювання, викликані взаємодією соматичних і психічних факторів: кардіоневроз , ІХС, аритмія, артеріальна гіпертензія, головний біль, свербіж шкіри, виразкова хвороба, бронхіальна астма та ін.); • нейропатична біль.

Седативні анксіолитики знайшли застосування в лікуванні інсомнії , спастичності скелетних м'язів, гострих психозів (в комбінації з антипсихотичними засобами), епілептичного статусу і судом іншого походження, абстинентного синдрому, як коректори акатизії і пізньої дискінезії, що виникають при застосуванні антипсихотичних засобів, а також для атаралгезії , премедикації і потенціювання наркозу.

Денні анксіолітики використовують при тривозі з явищами апатії і зниженої активності, а також при стресі у здорових людей. Гидроксизін вважають засобом вибору для премедикації перед електросудорожної терапією. Вживання анксіолітиков вийшло з-під контролю лікарів і набула загрозливих масштабів, при цьому їх застосування часто мотивовано не так медичними, скільки соціальними причинами. Депресія, втрата здатності до фізіологічної адаптації, психологічна залежність, інсомнія, пристрасть - ціна, яку платить людина за захоплення анксіолітиками. Вони не відносяться до засобів домашньої аптечки і повинні призначатися лікарем за суворими показаннями з урахуванням аналізу індивідуального психічного статусу. Тривалий прийом анксіолітиків , особливо седативною групи, супроводжується появою побічних ефектів. Виникають стомлюваність, сонливість, запаморочення, головний біль, м'язова слабкість, антероградна амнезія, обструктивний нічний апноє- гіпопноє, розлад акомодації, підвищується внутрішньоочний тиск, порушуються концентрація уваги і координація рухів. Нерідко люди, що приймають анксіолітики, скаржаться на зниження апетиту, нудоту, діарею, жовтяницю, статеві дисфункції.

Описана парадоксальна реакція на анксіолитики: підвищена збудливість, агресія, інсомнія, галюцинації, амнезія, тремор, падіння. Парадоксальна реакція частіше виникає у осіб похилого віку та хворих на алкоголізм. Багато анксіолітиків мають тератогенні властивості - викликають ущелини губи, піднебіння, пригнічення дихання і артеріальна гіпотензія у плода. Анксіолітики відрізняються великою широтою терапевтичної дії і подібно снодійних засобів групи бензодіазепіну рідко викликають гостре отруєння з летальним результатом. При регулярному прийомі протягом 6 міс анксіолітиков групи бензодіазепіну з'являється серйозна небезпека психічної і фізичної залежності.

Наркоманія характеризується прагненням до прийому не визначеного засобу, а будь-якої речовини бензодіазепінової структури. Залежність від бензодіазепінів частіше виникає у людей, у яких майбутня відміна анксіолітика викликає побоювання погіршення стану. Страх призводить до появи соматичних симптомів тривоги. Анксіолітики представляються як єдиний шлях контролю вегетативного збудження, інші ж стратегії подолання стресу не розглядаються, увага сфокусована на тілесних симптомах. У цій групі осіб через 3-4 дні після припинення прийому анксіолітика бензодіаепінової групи розвивається абстинентний синдром внаслідок гіпофункції ГАМКергічної системи. Його симптоми - дратівливість, тривога, психомоторне збудження, пригнічений настрій, інсомнія, нічні кошмари, запаморочення, анорексія, нудота, тахікардія, зниження артеріального тиску. У важких випадках, як правило, пов'язаних зі скасуванням засобів короткої дії, виникають підвищена чутливість до звуків і світла, марення, галюцинації, паніка, деперсоналізація, м'язова напруга, тремор, судоми.

Анксіолітики групи бензодіазепіну призначають короткими курсами по 2-4 тижнів , хоча цей термін може бути недостатній для ефективної терапії тривоги. Афобазол , гидроксізин і буспірон не викликають залежності і менш небезпечні при тривалому застосуванні. При припиненні прийому бензодіазепінових анксіолітиків розвивається синдром віддачі (рикошету) з тривогою, інсомнією , тремором і вегетативними порушеннями (тахікардією, пітливістю, розладами травлення), можливий рецидив захворювання.

Анксіолітики протипоказані при наркоманії, дихальної недостатності, порушеннях дихання уві сні, міастенії, глаукомі, вагітності, грудному вигодовуванні, в дитячому віці. Їх призначають з обережністю при холестатичному гепатиті, нирковій недостатності, органічних ураженнях головного мозку, обструктивних захворюваннях легень, депресії, схильності до лікарської залежності. Тофізопам, крім того, не застосовують при психомоторному збудженні, підвищеної дратівливості і агресивності.

ПСИХОСЕДАТИВНІ ЗАСОБИ

Седативні засоби, надаючи загальну заспокійливу дію на центральну нервову систему , зменшують вираженість реакцій на зовнішні подразники і денну активність. Лікарські засоби цієї групи підсилюють процеси гальмування і послаблюють процеси збудження в корі великих півкуль, потенціюють снодійних, анальгетиків та інших нейротропних заспокійливих засобів, полегшують настання природного сну, не викликаючи міорелаксації , атаксії, психічної та фізичної залежності. Назва цієї групи лікарських засобів походить від латинського слова sedatio - «заспокоєння». Незважаючи на різноманітність сучасних анксіолітиків , лікарі продовжують призначати седативні засоби для терапії тривожних станів в амбулаторній практиці у зв'язку з їх доброю переносимістю і відсутністю виражених побічних ефектів. У нормі вища нервова діяльність протікає в умовах рівноваги процесів збудження і гальмування. Працездатність кори великих півкуль залежить від сили і рухливості цих процесів. Перевищення природної межі сили, врівноваженості і рухливості призводить до виникнення тривожних станів. Як

правило, тривога з'являється на тлі ослаблення процесу гальмування або посилення процесу збудження.

Броміди Натрію і калію броміди

Солі брому є гігроскопічними порошками, при прийомі всередину викликають сильну подразнюючу дію на слизову оболонку кишечника, тому їх застосовують у формі розчинів або мікстур з крохмальної слизом. Відомо, що броміди прискорюють згасання умовних рефлексів, заснованих на процесі збудження, полегшують вироблення гальмуючих умовних рефлексів, покращують диференціювання збуджуючих і гальмуючих подразників.

Таким чином, броміди підсилюють гальмування в корі великих півкуль. Ймовірно, аніони брому витісняють аніони хлору з міжклітинної рідини в головному мозку. При насиченні крові бромідами приблизно на 60% загального вмісту хлоридів настає глибоке пригнічення дихального центру. Броміди у великих дозах, посилюючи гальмування в рухових зонах кори великих півкуль, надають протисудомну дію при епілепсії. У токсичних дозах солі брому викликають сон і кому.

Броміди значно кумулюють. При одноразовому введенні собакам натрію броміду в середній дозі концентрація брому в крові через 12 діб залишалася збільшеною в 2,5-3 рази і знижувалася лише через 20 днів. Броміди виводяться нирками. Реабсорбція аніонів брому і хлору в ниркових канальцях відбувається за конкурентним принципом. Невелика частина дози бромідів виділяється з організму слізними, потовими, бронхіальними залозами, слинні залози, при цьому через дратівну дію посилюється секреторна функція залоз. Натрію і калію броміди призначають при тривожних станах, істерії, інсомнії з порушенням засипання, артеріальної гіпертензії. Дозу підбирають індивідуально. При сильному типі вищої нервової діяльності броміди призначають в дозі 0,1-1 г, при слабкому - 0,01-0,1 г 3-4 рази на добу. Терапевтичний ефект бромідів з'являється тільки через 2-3 діб регулярного прийому і зберігається кілька днів після відміни. Тривалість курсу лікування становить 2-3 тижнів.

Симптоми хронічного отруєння бромідами (бромізм): сонливість, погіршення пам'яті, зорові галюцинації, марення, тремор повік, язика, кистей рук, розлади мови, зниження апетиту, запор. Внаслідок дратівної дії бромідів виникають також кон'юнктивіт, нежить, бронхіт, вугреподібний шкірний висип (бромодерма).

При перших симптомах інтоксикації броміди скасовують. Елімінацію можна прискорити, вживаючи 3-4 л рідини з 5-10 г кухонної солі на добу. У 20 первинної сечі реабсорбція хлоридів переважає над реабсорбцією бромідів, що підвищує виведення останніх.

Рослинні седативні засоби

Препарати валеріани

Валеріана лікарська (Valeriana officinalis , за назвою місцевості Валерія в Паннонії на території сучасної Угорщини) містить в коренях і кореневищах 0,5-2% ефірного масла (борнеоловий ефір ізовалеріанової кислоти). У рослині присутні також алкалоїди, сапоніни, глікозиди валерозіди , валеріанова кислота.

Препарати валеріани надають місцеву, рефлекторну і резорбтивну дію. Рефлекси викликаються смаком і запахом валеріани, збудливими закінчення чутливих нервів в ротової і носової порожнинах. Надають нейропротективну і ноотропну дію, полегшують засинання, подовжують сон, покращують його якість, потенціюють дію снодійних, антипсихотичних засобів і анксіолітиків. Препарати валеріани підсилюють в корі великих півкуль процеси гальмування і збудження, їх ефект можна порівняти з дією комбінації бромідів і психостимулятора кофеїну.

У великих дозах препарати валеріани пригнічують ретикулярну формацію середнього мозку. Вплив препаратів валеріани на ЦНС обумовлено посиленням функцій гальмовних нейромедіаторів. Біологічно активні речовини валеріани є агоністами А 1 -рецепторів аденозинових і бензодіазепінових рецепторів, стимулюють виділення і пригнічують нейрональне захоплення ГАМК. Клінічне значення має також вплив препаратів валеріани на серцевосудинну систему. Вони підсилюють серцеві скорочення, перешкоджають тахікардії, мають антиаритмічні властивостями, розширюють коронарні судини і покращують кровопостачання серця, знижують артеріальний тиск, надаючи міотропну спазмолітичну дію на артеріоли. Препарати валеріани лікарської кореневищ з корінням у вигляді настоянки, рідкого та густого екстрактів застосовують при короткочасних субсиндромальних або м'яких тривожних розладах, неважкої інсомнії .

Препарати валеріани показані також при серцево-судинних захворюваннях (кардіоневрози, екстрасистолії, пароксизмальної тахікардії, стенокардії, артеріальної гіпертензії), клімактеричних розладах, захворюваннях органів травлення, що супроводжуються спастичним болем. Оптимальна лікарська форма - настій валеріани лікарської кореневищ з корінням, приготований з 6-10 г порошку на склянку води. Настій приймають по 1-2 столових ложки протягом дня. Дозу збільшують в той час доби, коли хворий відчуває найбільше хвилювання. Густий екстракт валеріани в таблетках зручний для швидкого прийому. Седативний ефект препаратів валеріани виявляється через 15 - 20 хв, тривалість курсу - 10 днів. Препарати валеріани НЕ кумулюють. Препарати пустирника Собачий пятілопастний (Leonurus quinquelobatus) і серцевий (Leonurus cardiaca) містить алкалоїди (леонурін), флавоноїдний глікозид, сапоніни. 2

Седативну дію пустирника трави вдвічі сильніше, ніж ефекти валеріани.

Препарати пустирника не знімають судоми, підсилюють серцеві скорочення, перешкоджають розвитку тахікардії та аритмії, розширюють коронарні судини і периферичні артеріоли, знижують артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії. Препарати трави пустирника у вигляді настою, настоянки та рідкого екстракту призначають при тривожних станах, інсомнії, тиреотоксикозі, кардіоневрозі, міокардиті, стенокардії, на ранніх стадіях артеріальної гіпертензії. Препарати шоломниці Шоломниця байкальска (Scutellaria baicalensis) виростає в Забайкаллі і на Далекому Сході, офіцінальною частиною є коріння і кореневища, які протягом кількох років накопичують діючі речовини - флавоноїдні глікозиди байкалін і вогонін. Седативну дію препаратів шоломниці виражено в ще більшому ступені, ніж у пустирника.

Препарати шоломниці підсилюють серцеві скорочення, знижують їх частоту, розширюють судини, зменшують АТ. Гіпотензивну дію обумовлено заспокоєнням судинного центру, блокадою симпатичних гангліїв і α- адренорецепторів, стимуляцією центральних і периферичних відділів блукаючого нерва. Настоянку шоломниці застосовують при тривожних станах, інсомнії, на ранніх стадіях артеріальної гіпертензії. Курс лікування не повинен перевищувати 2 тижнів , так як в разі тривалого застосування препарати шоломниці знижують кислотність шлункового соку. Препарати пассіфлори Пассіфлора, або пассіфлора м'ясо-червона (Passiflora incarnata), у вигляді рідкого екстракту і настойки, приготовлених з трави цієї рослини, виявляє седативну дію при тривожних станах і інсомнії.

Питання для самоконтролю.

Виберіть правильні відповіді.

1. *Фармакологічними властивостями нейролептиків є:*

A. Усувають психомоторне збудження

B. Антипсихотичне (усувають марення і галюцинації)

C. Проявляють гіпертензивну дію

D. Знижують температуру тіла тільки при гіпертермії

E. Антиеметичне (протиблювотне)

2. *До небажаних ефектів аміназину відносять:*

A. Порушення ендокринної функції

B. Місцевоподразнювальна дія

C. Пригнічення лейкопоезу (агранулоцитоз)

D. Ортостатичний колапс

E. Екстрапірамідні розлади

3. *Додаткова седативна дія аміназину зумовлена:*

A. Блокадою центральних Д2-дофамінорецепторів

B. Центральним α-адреноблокуючим ефектом

C. Блокадою центральних 5НТ2-рецепторів

D. Блокадою центральних Н1-гістамінорецепторів

E. Центральним ефектом М-холіноблокуючим ефектом

4. *Ефектами транквілізаторів є:*

A. Активація вегетативної системи

B. Протитривожна дія

C. Протисудомна дія

D. Стрес-протекторна дія

E. Пригнічення дії засобів, що депримують ЦНС

5. *Небажані ефекти транквілізаторів:*

A. Порушення координації рухів

B. Сонливість

C. Гіпертензія
D. Лікарська залежність
E. Тератогенність, ембріотоксичність

6. Механізм дії транквілізаторів:
A. Блокада центральних Д2-дофамінорецепторів
B. Блокада α-адреноецепторів
C. Блокада центральних 5НТ2-рецепторів
D. Вплив на ГАМК
E. Блокада М-холінорецепторів

7. Показання до застосування транквілізаторів:
A. Інсомнія
B. Сонливість
C. Гіпертензія
D. Серцева недостатність
E. Судоми

8. Який снодійний засіб застосовується у пацієнта з апное?
A. Фенобарбітал
B. Діазепам
C. Бромізовал
D. Зопіклон
E. Фенозепам

9. Який антидот застосовується при бромізмі?
A. Магнію сульфат
B. Кальцію глюконат
C. Натрію хлорид
D. Налоксон
E. Атропін

10. Вкажіть денний транквілізатор.
A. Тазепам
B. Фенозепам
C. Мезапам
D. Аміназин
E. Дроперидол

Список використаних джерел:

Основна література.
1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних фтів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. /

[І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін.Медицина. 2024. 335 с.
3. Фармакологія: навчально-методичний посібник з позааудиторної та аудиторної роботи здобувачів вищої освіти / С. Ю. Штриголь, І. М. Риженко, К. Г. Щокіна та ін. ; за ред. проф. С. Ю. Штриголя. – Харків : Вид-во НФаУ, 2023. – 277 с.
4. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2021. – 364 с.
5. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2022. – 352 с.
6. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
7. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
8. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок-1» фармація 2007-2024 / Рожковський Я.В., Шемонаєва К.Ф., Антоненко П.Б. та ін. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т, 2024. 71с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
4. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
5. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
6. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с. 5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань

Крок-1) 25 / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
7. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
8. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
9. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
10. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
11. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
12. Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція № 7
Тема: "Фармакологія психотропних засобів стимулюючої дії (антидепресанти, психостимулятори). "

Актуальність теми. У сучасному світі відзначається різке зростання поширеності депресивних, астенічних та апатичних розладів, що пов'язано з високим рівнем стресу, соціальною напруженістю, економічними труднощами та інформаційним перевантаженням. За даними ВООЗ, депресія входить до трійки найпоширеніших захворювань у світі та є однією з основних причин тимчасової непрацездатності та самогубств. Ефективна фармакотерапія цих станів неможлива без розуміння дії психотропних засобів стимулюючої дії — антидепресантів і психостимуляторів, які нормалізують функціональну активність центральної нервової системи, відновлюють емоційну рівновагу, працездатність та мотивацію.

Вивчення антидепресантів є надзвичайно важливим, оскільки вони є основними препаратами для лікування депресій, тривожних і обсесивно-компульсивних розладів; діють через регуляцію нейромедіаторного обміну (серотоніну, норадреналіну, дофаміну); мають тривалий латентний період дії, що потребує знань для правильного підбору терапії; потребують врахування індивідуальних особливостей пацієнта та можливих лікарських взаємодій. Їх також використовуються також при соматичних захворюваннях (хронічний біль, фіброміалгія, синдром подразненого кишечника).

Актуальність зумовлена появою нових поколінь антидепресантів — селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), серотонін-норадреналінових інгібіторів (СІЗЗСН), норадренергічних і специфічних серотонінергічних засобів (NaSSA), які мають кращу переносимість і безпечність.

Вивчення фармакології психотропних засобів стимулюючої дії має велике практичне та клінічне значення, оскільки формує у студентів розуміння механізмів нейромедіаторної регуляції настрою та активності; дозволяє раціонально обирати препарат залежно від типу депресії, супутньої патології та лікарських взаємодій; сприяє зменшенню ризику залежності та побічних ефектів; допомагає майбутнім лікарям і провізорам здійснювати доказово обґрунтовану фармакотерапію психоемоційних розладів.

Отже, тема «Фармакологія психотропних засобів стимулюючої дії» є надзвичайно актуальною, адже сучасний фахівець повинен володіти знаннями щодо дії, безпечності та взаємодії цих препаратів для ефективного лікування депресій і функціональних розладів ЦНС.

Мета: Знати: фармакологію лікарських засобів, що стимулюють ЦНС, основні напрямки застосування антидепресантів та психостимуляторів. Уміти: обґрунтувати вибір і виписати антидепресанти та психостимулятори в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань антидепресантів та психостимуляторів у практичній діяльності фармацевта.

Основні поняття: депресія, астенія, нарколепсія, антидепресанти, психостимулятори.

Зміст лекційного матеріалу:

Лікарські засоби, що стимулюють функцію центральної нервової системи, називають психотропними засобами збуджувальної дії. Вони здатні підвищувати функцію різних відділів центральної нервової системи, рефлекторну активність, а деякі з них — також інтегративну функцію мозку і пам'ять, усувати депресивні стани і/запобігати їх виникненню.

Засоби, що стимулюють функцію центральної нервової системи:

1. Психостимулюючі
2. Психодислептики

Психостимулюючі засоби збуджують функцію центральної нервової системи без порушення психічної діяльності.

Психодислептики викликають патологічні зміни психічної діяльності. У людини виникають слухові й зорові галюцинації, з'являється патологічний страх, змінюється поведінка, спостерігається роздвоєння особистості. Тому цю групу речовин ще називають галюциногенами, (ЛСД, марихуана, мескалін та ін.). Механізм їх дії пов'язують з порушенням синтезу, процесів вивільнення та оборотного захоплення катехоламінів (див. с 189).

Класифікація. Психостимулюючі засоби поділяють на такі групи:

1.Антидепресанти.
2.Психомоторні стимулятори.
3.Ноотропні засоби.
4.Адаптогени.
5.Актопротектори.
6.Аналептики.

Антидепресанти.

Депресія — це постійне зниження настрою, песимізм, прагнення до усамітнення. Це психічний розлад, який призводить до серйозних наслідків. Хворий втрачає здатність радіти життю, йому не дається рішення важких завдань, схильний до негативних виходів з будь-якої ситуації. До причин депресії можна віднести: втрата близької людини, втрата роботи, розлучення, стресове навантаження та підвищена емоційність, дисфункція щитоподібної залози, змінами гормонального, фону під час менструального циклу й клімаксу, вагітність та післяпологовий період.

Симптоми депресії.

Понад два тижні одночасно спостерігаються щонайменше п'ять із наступних симптомів

Серед них має бути хоча б один з ключових – пригнічений настрій та/або ангедонія (нездатність отримувати задоволення від діяльності, яка зазвичай буває для людей приємною: фізичних вправ, хобі, співу, сексу або соціальних взаємодії). Пригнічений настрій більшу частину дня, відчуття смутку, порожнечі, зміна

маси тіла більше, ніж на 5% (як зниження, так і набір ваги), порушення апетиту, Порушення сну - безсоння або надмірна сонливість, збудження чи загальмованість (на думку оточуючих), постійна втома, відсутність енергії, відчуття вини без очевидної причини, сприйняття себе нікому непотрібною людиною, сплутаність у думках, складнощі в концентрації уваги, думки про самогубство.

Антидепресанти — це група лікарських засобів, що виводять людину із стану депресії або субдепресії. Екзогенна або реактивна депресія розвивається внаслідок тяжкої психічної травми, соматичних захворювань, розумово-психічного стомлення, зловживання психотропними засобами, ендогенна — при психічних інфекційних захворюваннях, на фоні атеросклеротичних змін судин головного мозку.

Класифікаціяза механізмом дії:

1) *інгибітори МАО* (ІМАО): необоротні — ніаламід; оборотні (вибіркові) — МАО-А (моклобемід, піразидол і ін.) і МАО-В (селегілін);
2) *інгібітори нейронального захоплення* моноамінів (реаптейка):
   - *неселективні* інгібітори зворотного захоплення (норадреналіну, серотоніну) — трициклічні (ТЦА, типові): третинні аміни – іміпрамін (імізин), амітриптилін, кломіпрамін;
   - *селективні* інгібітори зворотного захоплення:
     - *серотоніну* (СІОЗС) — флуосектин (прозак), флувоксамін, пароксетин, циталопрам і ін.;
     - *норадреналіну* — ребоксетин, атомоксетин; ТЦА: вторинні аміни — дезипрамін, нортриптилін; чотирьохциклічні — мапротилін;
     - *серотоніну і норадреналіну* – венлафаксин, дулоксетин;
     - *серотоніні і дофаміну*— бупропіон.
3) *рецепторного механізма дії*(блокатори пресинаптичних α_2-рецепторів, що пригнічують вивільнення серотоніну, і постсинаптичних 5-HT_2, 5-HT_3-рецепторів)— міртазапін, міансерин, тразодон і ін.;
4) *інший механізм* — активатори реаптейка серотоніну і блокада його руйнування: тіанептин (коаксил), мелатонінергічні: агомелатин.

Примітки: Антидепресивною активністю також володіють препарати інших фармакологічних груп: анксіолитики (алпразолам, буспірон), противопаркінсочні (мідантан), протиепілептичні (карбамазепін), в малих дозах нейролептики (тіоридазин, левомепромазин, хлорпротіксен, клозапін), гепатопротектор гептрал і ін.

2. Фармакокінетика антидепресантів.

3. Фармакодинаміка.

4. Поняття про тимолептичну, тимеретичну і «збалансовану» дії антидепресантів. Порівняльна характеристика окремих груп. Класифікація в залежності від клінічного ефекту.

Класифікація за спектром психотропної дії:

А. З додатковою тимеретичною дією (активуючі): ніаламід (нуредал), трансамін, бефол, інказан, цефедрин

В. З додатковою седативною дією (седативні): амітриптиліну гідрохлорид, опіпрамол (прамолон), флюацізін (фторацізін), тразодон (Азон), флуоксетин, флувоксамін, буспірон.

С. Універсальні (двополюсні) антидепресанти: іміпрамін, пірліндол (піразидол), тетріндол, кломіпрамін (анафраніл).

Механізм дії

Провідна роль у розвитку депресії належить дефіциту нейромедіаторів — серотоніну, норадреналіну та дофаміну — у центральній нервовій системі. Тому антидепресанти за різними механізмами збільшують кількість нейромедіаторів всинапсах головного мозку.

Антидепресанти діють шляхом:

- інгібування зворотного захоплення нейромедіаторів у пресинаптичних нейронах;
- пригнічення активності ферменту моноамінооксидази (МАО), який руйнує моноаміни;
- підвищення чутливості постсинаптичних рецепторів;
- модуляції серотонінових і мелатонінових систем

Поряд з інгібуванням реаптейку, ряд препаратів блокують центральні і периферичні М-, α- і H_1- гістамінорецептори.

Групи	інгібування реаптейку			блокада постсинаптичних рецепторів		
	НА	С	ДА	М-	H_1-	α-
типові (ТЦА):						
іміпрамін	+++	+++	-	+++	++	+++
амітриптилін	+++	+++	-	+++	++	+++
Чотирициклічні:	+++	-	-	++	++	++
СІЗЗС	-	+++	-	-, +	-, +	-
ІМАО	+++	+++	-, +	-	-	++

Залежно від групи виявляють такі додаткові фармакологічні властивості та блокування рецепторів:

Фармакологічні ефекти

1. Антидепресивний (через 2–3 тижні застосування);
2. Анксіолітичний (зменшення тривоги, напруження);
3. Тимостимулювальний (покращення настрою);
4. Вегетостабілізуючий (нормалізація сну, апетиту);
5. Анальгетичний (особливо при СІЗЗСН).
6. власне знеболююча і потенціююча аналгезію дія (в основному ТЦА- іміпрамін, амітриптилін)
7. гіпотермія (ТЦА)
8. протиблювотна (ТЦА)
9. гіпотензивна (ТЦА, ІМАО - ніаламід)
10. анксіолітична (рецепторний механізм - тразодон)

11.ноотропна (ІМАО-піразидол)
12.корекція структури сну (тразодон у малих дозах, агомелатин)
13.сексуальні дисфункції (тразодон, бупропіон)

Клінічна класифікація:

1) тимеретики (зі стимулюючою дією) – більшість інгібіторів МАО (ніаламід, моклобемід), іміпрамін, нортриптилін, флуоксетин тощо
2) седатики (з седативною дією) – амітриптилін, тразодон, флувоксамін, міансерин
3) «збалансованої» дії (двохполюсної, модулюючої) – піразидол, кломіпрамін, мапротилін, тіанептин, венлафаксин

Показання допризначення:

- ✓ депресії у психічно хворих
- ✓ реактивні і посттравматичні депресії, після нейроінфекцій, отруєнь (ФОС, ртуттю, свинцем тощо)
- ✓ невротичні реакції з елементами депресії, астенії, енурез, нервова анорексія або булімія, інсомнії, нарколепсія тощо
- ✓ ряд психосоматичних захворювань (синдром подразнення товстого кишечнику, пептична виразка, бронхіальна астма, нейродерматити тощо)
- ✓ хронічні больові синдроми
- ✓ вегетодієнцефальні кризи
- ✓ синдром хронічної втоми тощо

Неселективні інгібітори захоплення нейронів (трициклічні атидепресанти — ТЦА) — перші Атидепресанти, які застосовують при лікуванні депресії з початку 1950-х років і донині. Назва ТЦА походить від хімічної структури цих препаратів, які складаються з потрійного вуглецевого кільця. Класичним представником цієї групи є амітриптилін.

Механізм дії ТЦА пов’язаний із блокадою зворотного захоплення норадреналіну пресинаптичними нервовими закінченнями, внаслідок чого вміст норадреналіну в синаптичних щілинах збільшується. У місцях накопичення норадреналіну (різні структури головного мозку, серце, легені, селезінка та інші органи) підвищується активність адренергічної передачі нервових імпульсів, відбувається порушення центральних і периферичних α- і β-адренорецепторів. Для досягнення концентрації, при якій симптоми депресії зникають, зазвичай необхідно кілька тижнів. Оскільки препарати цієї групи (кожний різною мірою) блокують і інші медіатори, вони зумовлюють цілу низку небажаних побічних ефектів. Найпоширенішими є млявість, сонливість, сухість у роті (85%), запор (30%), підвищене потовиділення (25%), запаморочення (20%), прискорення серцебиття, зниження потенції, слабкість, нудота, труднощі сечовипускання. Можлива поява занепокоєння або тривоги. При прийомі ТЦА можуть виникати проблеми у людей із серцево-судинними захворюваннями та у тих, які носять м’які контактні лінзи (зазвичай виникає відчуття «піску в очах»). Передозування ТЦА може призвести до тяжких наслідків, у т.ч. до летальних.

Селективні інгібітори захоплення нейронів (інгібітори селективного поглинання серотоніну — ІСПС) — найбільш пізній клас атидепресантів, що став популярним завдяки меншій кількості побічних ефектів порівняно з ТЦА та інгібіторами МАО. Дія цих препаратів заснована на збільшенні постачання мозку медіатором серотоніну, який регулює настрій. ІСПС одержали свою назву за механізмом дії — вони блокують зворотне захоплення (повторне поглинання) серотоніну в *синапсі* (просторі між нейронами), у результаті чого підвищують концентрацію цього медіатора. Позитивний ефект настає через кілька тижнів після початку прийому. Оскільки ІСПС не впливають на інші медіатори, вони майже не викликають побічних ефектів. Найчастіше виникають нервовість, хвилювання, безсоння, головний біль, нудота, пронос.

Інгібітори МАО застосовують при лікуванні депресії з 1950-х років. Вони блокують МАО, що викликає окисне дезамінування та інактивацію моноамінів (норадреналіну, дофаміну, серотоніну) з накопиченням цих амінів у структурах головного мозку. Зазвичай інгібітори МАО призначають тим хворим, у яких не виявлено поліпшення після прийому ТЦА. Нерідко також їх призначають при атиповій депресії — розладі, деякі симптоми якого протилежні симптомам типової депресії (людина багато спить і їсть, почуває себе гірше не вранці, а ввечері). Оскільки інгібітори МАО виявляють стимулювальний, а не седативний ефект, то мають перевагу перед ТЦА у лікуванні дистимії — малої депресії. Позитивний ефект спостерігається через кілька тижнів.

Найчастіше виникають такі побічні реакції:

1. запаморочення;
2. коливання тиску;
3. збільшення маси тіла;
4. розлад сну;
5. зниження потенції;
6. прискорення серцебиття;
7. набряклість пальців.

Відмінністю інгібіторів МАО від інших препаратів є те, що при їх прийомі не слід вживати деякі продукти харчування: витримані сири, сметану, копченості, маринади, рибу і соєві продукти, червоне вино, пиво, бобові, квашену і мариновану капусту, стиглий інжир. Цілу низку ЛП не можна застосовувати в комбінації з інгібіторами МАО, тому їх варто призначати з особливою обережністю.

Атидепресанти використовують не лише при депресії, а й при переїданні, нав’язливих станах тощо. Атидепресанти не рекомендується приймати пацієнтам з біполярною депресією, оскільки вони можуть зумовити маніакальні стани, а також людям із хворою печінкою, тому що біохімічні перетворення атидепресантів відбуваються саме в цьому органі.

Інші атидепресанти не належать до жодної з трьох категорій, оскільки відрізняються за хімічним складом і механізмом дії.

Психостимулятори.

Психостимулятори — група різноманітних речовин з однією спільною ознакою: унаслідок їх вживання прискорюється темп мислення (при цьому мірку-

вання стає поверхневим, легким, менш обдуманим). Частина препаратів цієї групи має також властивість спотворювати сприйняття довколишнього світу, тому подібна до галюциногенів. Існують психостимулятори рослинного походження (кока, ефедра, кола), проте вони зустрічаються переважно у вигляді хімічних субстанцій (порошків) або таблеток.

Психостимулятори - *психотропні засоби, що мають збуджуючу дію, швидко мобілізують функціональні і енергетичні резерви організму, в першу чергу ЦНС, підвищуючи тим самим розумову і фізичну працездатність хворих і здорових людей (при стомленні)*

Психостимулятори підвищують здатність до сприйняття зовнішніх подразників, психомоторну активність, зменшують втому, підвищують фізичну та розумову працездатність, знижують потребу уві сні. Ці препарати поліпшують умовно-рефлекторну діяльність організму, прискорюють проведення збудження в нейронах, підвищують процеси сумації імпульсів у ЦНС тощо. Стимулюючий вплив препаратів на ЦНС, зокрема, на центри довгастого мозку, розвивається швидко, підвищується стійкість до фізичного навантаження. Препарати цієї групи зменшують гальмівні процеси в цнс.

За хімічною структурою психостимулятори розподіляються на:

1. фенілалкіламіни (амфетамін);
2. похідні піперидину (меридил**)**
3. сидноніміни (мезокарб, фепросидин);
4. ксантини (кофеїн).

Механізм дії фенілалкіламінів пов'язаний з їх непрямою адреноміметичною дією: здатністю вивільняти з гранул пресинаптичних нервових закінчень моноамінні нейромедіатори у ЦНС (більшою мірою норадреналін і дофамін), порушувати їх зворотне захоплення, а також гальмувати активність МАО як в ЦНС, так і в периферичній нервовій системі. У ЦНС амфетамін стимулює кіркові та стовбурові структури мозку, а також таламус і ядра середнього мозку. Останнє призводить до поліпшення когнітивної функції.

Виявляють вплив на різні системи.

ЦНС:

Нейрофізіологічні процеси:

- ✓ Підвищують бадьорістю мозку – зменшують стомлення, потреби у сні на 10-12 г, підвищують сприяння, зір, слух, доторк (активація РФ, таламуса)
- ✓ Підвищують емоційно-мотиваційного реагування – прилив сил, ініціативність, підвищують настрій (стимулюють лімбічну систему, гіпоталамус)
- ✓ Спричиняють пожвавлення рухів – підвищують рухову активність, порушуючи контроль за навантаженням (↑РФ)

Психофізіологічні процеси: підвищують увагу, короткочасну (!) пам'ять, підвищують стереотипну роботу, але творчу погіршують («вихри ідей», помилки).

- ✓ Пригнічують центру голоду, стимулюють центр насичення гіпоталамуса ⇒ анорексигенний ефект
- ✓ стимулюють дихального центру

Метаболізм:

1. мобілізація ресурсів АТФ і креатинфосфату в ЦНС, серці, печінки, скелетних м'язах
2. стимулювання глікогенолізу і ліполізу, доставка і утилізація глюкози і жирних кислот ⇒
3. в крові підвищення рівня глюкози, пірувату, лактату, метаболчний ацидоз
4. розділення фосфорилювання і окислення, підвищують потребу органів в O_2, порушує синтез макроергів
5. неекономне витрачання енергії, ↑ Т тіла, швидке виснаження

ССС:

1. «+» іно-, хроно-, батмо-, дромотропні ефекти ⇒ тахіаритмії
2. Підвищення АТ, ударного і хвилинного об'єму крові

Особливості:

1. ступень активації пропорційна дозі
2. в ускладнених умовах (високогір'я, висока Т середовища), при глибокому втомлені, тривалому стресі, «напруженій роботі адренергічної системи» застосування небезпечне (швидке виснаження депо моноамінів, параліч серця)
3. синдром «віддачі», залежність
4. ⇒ це препарати одноразового прийому, у перший половині дня (перерва не < 4 днів)
5. у 10-15 % людей – парадоксальна реакція (тривога, злоба, депресія, сонливість тощо)

Нейрохімічний механізм стимулювальної дії кофеїну полягає в пригніченні ферменту фосфодіестерази, що призводить до накопичення внутрішньоклітинного цАМФ і, як наслідок, до посилення процесів глікогенолізу, стимулювання метаболічних процесів у різних органах і тканинах, у т.ч. й у м'язовій тканині та ЦНС. З іншого боку, в механізмі дії кофеїну важливу роль відіграє його здатність зв'язуватись зі специфічними (пуриновими або аденозиновими) рецепторами головного мозку, ендогенним лігандом для яких є пуриновий нуклеозид — аденозин. Останній має структурну схожість з кофеїном, але він, на відміну від кофеїну, гальмує процеси збудження в мозку. Заміна аденозину на кофеїн викликає стимулювальний ефект.

Тривале використання кофеїну призводить до утворення в клітинах мозку нових аденозинових рецепторів, дія кофеїну поступово зменшується, а при раптовому припиненні введення кофеїну аденозин займає всі доступні рецептори, що може викликати посилення гальмування з явищами втоми, сонливості та депресії. І.П. Павлов довів, що кофеїн посилює й регулює процеси збудження в корі головного мозку.

Сидноніміни головним чином викликають активацію норадренергічних рецепторів головного мозку (периферичних симпатоміметичних ефектів немає), блокують фермент МАО, з чим пов'язана тимолептична дія.

Фармакодинаміка

ЦНС – підвищення виділення нейромедіаторів у:

1. дофамінергічних синапсах – психостимуляція
2. холінергічних синапсах кори - стимулювання розумової діяльності
3. холінергічних синапсах довгастого мозку - стимулювання дихального центру
4. адренергічних синапсах гіпоталамусу і довгастого мозку - стимулювання судиннорухового центру

Серце:

1. прямий кардіостимулюючий ефект – «+» інотропний ефект, підвищення потреби органів в O_2, в великих дозах аритмії
2. тахі- (стимулювання автоматизму синусового вузла) або брадикардія (↑ центру блукаючого нерву)

Судини:

1. звуження судин шкіри, слизових оболонок, органів черевної порожнини (вплив судинорухового центру)
2. розширення коронарних судин, судин легенів, скелетної мускулатури (які регулюються за участю цАМФ)
3. підвищення АТ при нетяжкій гіпотензії (у нормі мало змінюється)
4. мозковий кровообіг у здорових може погіршувати, при спазмах, мігрені – нормалізує (спазмолітична дія)
5. ШКТ – стимуляція шлункової секреції
6. нирки – підвищення діурезу (помірне)
7. гладка мускулатура – розслаблення м'язів бронхів і жовчовивідних шляхів
8. метаболізм – підвищення ліполізу, глікогенолізу, основного обміну на 10-25 %
9. при зловживанні – міокардит, погіршення кровообігу в кінцівках, обтяження ІХС, інсомнія, тремор, психічна залежність (кофеїнізм)

Показання до застосування

1. тимчасове підвищення розумової діяльності – сиднокарб (2-3 дня), кофеїн
2. разове підвищення фізичної витривалості у надзвичайних умовах – сиднокарб (2-3 дня одноразово) + відпочинок
3. неврози з явищами астенії, затяжні депресії, енурез – сиднокарб (2-3 тижня)
4. нарколепсія – сиднокарб, кофеїн
5. для ослаблення дії ліків, які пригнічують ЦНС – сиднокарб, кофеїн
6. гіпотензія центрального походження (травми, інтоксикації, інфекційні захворювання) – кофеїн
7. мігрень – кофеїн
8. як аналептик – кофеїн

Побічна дія.

Підвищують артеріальний тиск, викликають залежність, порушують сон.

До психостимуляторів відносяться такі речовини, як кокаїн та його небезпечна форматріщина, а також ефедрин та його форми эфедрон і первітин.

До психостимуляторів відносяться: амфетаміни (вітчизняний аналог – фенамін), а також деякі антидепресанти, засоби для зниження апетиту, засоби для зниження ваги, кофеїн і теофілін (вся група ксантины) і нікотин. Всі ці речо-

вини викликають активізацію діяльності нервової системи, що приводить до сильної чутливості і зверхзбудженості.

Ефедрин відноситься до речовин, які сильно збуджують нервову систему. Дії цієї речовини викликає відчуття, ніби по тілу бігають мурашки", відчувається сухість у роті, частішає пульс. Настрій підвищується, втрачається відчуття часу, хочеться багато говорити, спілкуватися з людьми, веселитися, рухатися; навколишній світ бачиться в приємних і райдужних тонах. Через короткий час після отруєння эфидрином настає різке погіршення самопочуття і настрою, людина відчуває слабкість, стає дратівливою, озлобленим, може впасти в сильну депресію. Можуть виникнути суїцидальні ідеї, що штовхають наркомана на самогубство.

При ламанні виникає підозрілість, нав'язливі думки, страхи. Як наслідок, розвиваються форми психозів: манія переслідування, спалахи безпричинної ревнощів, істерики, візії, галюцинації. Руки і ноги трусяться, наче в лихоманці. Постійно мучить головний біль, з'являються неприємні відчуття в очних яблуках, зіниці звужені і слабо реагують на світло, порушена координація рухів.

"Гвинт"метамфетамін)- наркотичну речовину, виготовлену з кількох медичних препаратів. "Гвинт" є сильнодіючим стимулятором. На деякий час він викликав приплив енергії і відчуття ейфорії, після чого настає занепад сил.

У наркомана пропадає апетит, бачення стають нав'язливими, що повторюються, руху його часто незручні. При високій дозі з'являється озноб, пітливість, сухість у роті, головний біль, блідість, затуманений зір, може бути запаморочення, нерівне серцебиття, тремтіння в кінцівках, порушення координації рухів. При регулярному вживанні наркоман відчуває перевтому, у нього розвивається депресія, параноя, з'являються проблеми зі сном. Крім того вживання цього психостимулятора призводить до виснаження, тому що людина вживає їх, не хочеться ні спати, ні їсти. Смерть може настати через розриву кровоносних судин головного мозку, зупинки серця або від теплового удару (із-за сильного підвищення температури тіла).

Екстазі – цей психостимулятор викликає потребу постійно рухатися, а інтенсивна навантаження призводить до підвищення температури. При цьому екстазі звужує судини шкіри і зменшує тепловіддачу. Все це, в підсумку, може призвести до смерті від теплового удару. Екстазі легко проникає в кору головного мозку, клітини якого в результаті перероджується в сполучну тканину. Як і психостимулятор "гвинт", екстазі викликає порушення сну і апетиту.

Екстазі називають "наркотиком для любові", через що виникає тимчасового почуття ейфорії, посилення чутливості тіла і підвищення статевої збудливості. І дійсно перший час наркотик спочатку зменшує багато проблеми, властиві підліткам і молодим людям (сором'язливість, закомплексованість). Але дуже швидко настає збочений варіант сексуальних відносин, в яких наркотик стає головним, тоді настає зниження статевого потягу, імпотенція у чоловіків, фригідність у жінок.

Кокаїн – напівсинтетичний наркотик, виготовлений з листя коки. Цей психостимулятор сприяє підвищенню адреналіну, людина відчуває приплив енергії,

спостерігаються короткочасні психологічні наслідки і глибокі зміни особистості. У приймаючих кокаїн часто виникають проблеми з серцем (аритмії і раптові зупинки серця). При тривалому вживанні кокаїну розвивається так званий кокаїновий психоз": з'являється тривога, страх, зорові і слухові галюцинації. При тривалому вживанні кокаїну наркоман стає схильний до нападів, нагадують епілептичний припадок. При вживанні кокаїну можливо крововилив у мозок, викликане різким підвищенням кров'яного тиску.

Питання для самоконтролю:

Виберіть правильні відповіді.

1. *Антидепресанти здатні збільшувати вміст катехоламінів у синаптичній щілині. У чому полягає механізм дії цих препаратів?*

A Гальмують моноамінооксидазу
B Активують моноамінооксидазу
C Гальмують ксантиноксидазу
D Активують ацетилхолінестеразу
E Гальмують ацетилхолінестеразу

2. *Для лікування депресивних станів призначають препарати - інгібітори ферменту, що інактивує біогенні аміни. Назвіть даний фермент:*

A Моноамінооксидаза
B Лактатдегідрогеназа
C Креатинфосфокіназа
D Аспартатамінотрансфераза
E Аланінамінотрансфераза

3. *Одним з алкалоїдів чаю та кави є кофеїн. Що є протипоказанням для використання кофеїну?*

A. Гіпертонічна хвороба
B. Гіпотензія
C. Мігрень
D. Втома
E. Пригнічення нервової діяльності

4. *Вкажіть механізм дії кофеїну*.

A Гальмує моноамінооксидазу
B Пригнічення ферменту фосфодіестерази
C Гальмує ГАМК
D Активує ацетилхолінестеразу
E Гальмує псевдохолінестеразу

5. *Вкажіть показання до застосування психостимуляторів*.

A. Гіпертонічна хвороба
B. Хронічна втома

C. Психоз
D. Фобія
E. Невроз

6. *Вкажіть показання до застосування антидепресантів.*
A. Психоз
B. Делірій
C. Булімія
D. Артрит
E. Міокардит

7. *Вкажіть небажані ефекти психостимуляторів.*
A. Депресія
B. Манія
C. Булімія
D. Збудження
E. Міозит

8. *Вкажіть небажані ефекти антидепресантів*
A. Депресія
B. Манія
C. Серцева недостатність
D. Збудження
E. Міозит

9. *Виберіть СІОЗС з тимеретичним ефектом*.
A. Флуоксетин
B. Іміпрамін
C. Амітриптилін
D. Ніаламід
E. Піразидол

10. *Виберіть інгібітор МАО*
A. Флуоксетин
B. Іміпрамін
C. Амітриптилін
D. Ніаламід
E. Піразидол

Список використаних джерел:

Основна література.
1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних фтів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. /

[І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін.Медицина. 2024. 335 с.
3. Фармакологія: навчально-методичний посібник з позааудиторної та аудиторної роботи здобувачів вищої освіти / С. Ю. Штриголь, І. М. Риженко, К. Г. Щокіна та ін. ; за ред. проф. С. Ю. Штриголя. – Харків : Вид-во НФаУ, 2023. – 277 с.
4. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2021. – 364 с.
5. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2022. – 352 с.
6. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
7. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
8. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок-1» фармація 2007-2024 / Рожковський Я.В., Шемонаєва К.Ф., Антоненко П.Б. та ін. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т, 2024. 71с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
4. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
5. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
6. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с. 5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань

Крок-1) 25 / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
7. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
8. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
9. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
10. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
11. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
12. Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

Лекція № 8

Тема: "Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіотонічні та протиаритмічні засоби."

Актуальність теми. Кардіотонічні засоби застосовують для лікування гострої і хронічної серцевої недостатності. Серцева недостатність супроводжує багато гострих і хронічних захворювань серця: ІХС, міокардит, клапанні пороки, міокардіодистрофія. На сьогодні багато в чому змінилася тактика ведення таких хворих. З'явилися кардіотоніки неглікозидної структури, нові класи кардіотропних засобів. Першими, класичними препаратами для лікування серцевої недостатності є серцеві глікозиди.

Серцеві глікозиди ─ безазотисті речовини рослинного походження, що складаються з цукристої і безцукристої частин, мають кардіотонічний ефект. Виняткове положення серцевих глікозидів у ряді інших кардіотоніків визначається їх фармакодинамічними особливостями, здатністю коригувати обмін і функції хворого серця, відновлювати ефективну роботу серця і покращувати кровообіг при його недостатності. Протиаритмічними (антиаритмічними) препаратами називають лікарські засоби, які нормалізують порушення ритму серцевих скорочень, усувають або запобігають виникненню аритмії. Аритмії, як правило, не є самостійними захворюваннями, а виникають як симптом порушення діяльності серця при ІХС, міокардиті, пневмонії, ендокринних захворюваннях, гормональних порушеннях та ін. Антиангінальні засоби ─ група лікарських препаратів, які

вживають для попередження і купірування нападів стенокардії, інфаркту міокарда й інших проявів ішемічної хвороби серця (ІХС). У перелік антиангінальних входять периферичні вазодилататори (органічні нітрати ─ нітрогліцерин і його аналоги в різних лікарських формах), блокатори кальцієвих каналів, коронаролітики, засоби, що впливають на адренергічну систему іннервації серця та ін. Їх дія, так або інакше, зводиться до встановлення відповідності між потребою серця в кисні і його кровопостачанням (доставка кисню до серця). Це фізіологічне завдання (зниження інтенсивності роботи серця і зменшення його потреби в кисні) може вирішуватися різними шляхами. Тому антиангінальні засоби часто застосовуються комбіновано, чим досягається одночасна дія на різні елементи серцево-судинної системи (зниження артеріального тиску, розширення коронарних судин, зменшення сили і частоти серцевих скорочень та ін.) і ланки метаболізму, регулюючі енергетичні потреби серця.

У комплексну терапію при ІХС часто включають препарати, що підвищують стійкість органів і тканин до функціонування в умовах недостатнього постачання киснем. При деяких видах стенокардії перспективні інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), препарати брадикардичної дії ─ селективні інгібітори If-каналів синусового вузла, що контролюють спонтанну діастолічну деполяризацію (івабрадин) та ін.

Мета: Знати: фармакологію лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, основні напрямки застосування кардіотонічних, протиарітмічних засобів. • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати кардітонічні, протиаритмічні лікарські засобі в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. • Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань кардітонічних, протиаритмічних ліків у практичній діяльності фармацевта.

Основні поняття: серцева недостатність, види серцевої недостатності, серцеві глікозиди, неглікозидні кардіотоніки, види аритмій, протиаритмічні засоби.

Зміст лекційного матеріалу:

Кардіотонічні засоби

Класифікація: - прямої дії: стероїдні (серцеві глікозиди) і нестероїдні (дофамін, добутамін і ін.); - непрямої дії - інгібітори АПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів, блокатори кальцієвих каналів (амлодипін), діуретики, бета-блокатори (метопролол, бісопролол), периферичні вазодилататори (нітрати) і ін.

Серцеві глікозиди (від грец. Glykys - «солодкий») - безазотисті сполуки рослинного походження, що володіють кардіотонічною дією. Завдяки цьому ефекту їх застосовують для лікування ХСН. ХСН - група різних за механізмом розвитку патологічних станів, при яких серце поступово втрачає здатність забезпечувати необхідний рівень кровопостачання органів і тканин. Найпоширеніша форма - серцева недостатність, зумовлена систолічною дисфункцією лівого шлуночка.

При цьому зменшується серцевий викид, зростають переднавантаження, ЧСС, ОЦК, виникають артеріальна вазоконстрикція, гіпертрофія і ремоделювання міокарда.

Для ХСН характерний дисбаланс нейрогуморальних факторів: підвищується секреція вазопресину (АДГ), норадреналіну, адреналіну, ендотеліну, реніну, цитокінів, зменшується секреція NO, простацикліну і ендотеліального гіперполяризуючого фактора. Компенсований стан хворих з початковими проявами ХСН підтримують натрийуретичні пептиди. У міру прогресування захворювання їх концентрація в крові збільшується (переважно мозкового натрійуретичного пептиду), що оцінюють як несприятливу прогностичну ознаку, що вказує на небезпеку гострої серцевої недостатності та фібриляції передсердь. Серцеві глікозиди в даний час отримують з наступних лікарських рослин: наперстянки пурпурової (Digitalis purpurea, Західна Європа), наперстянки крупноквіткові (Digitalis grandiflora), наперстянки шерстистої (Digitalis lanata, Балканський півострів, Молдавія, Придністров'я) , строфанта Комбе (Strophanthus kombe, деревоподібна ліана Східної Африки).

Молекули серцевих глікозидів складаються з двох частин - цукристої (глікон) і несахаристої (агликон), з'єднаних ефірним зв'язком. Глікон впливає переважно на фармакокінетику серцевих глікозидів.

Вони представлені цукрами, широко поширеними в природі (D-глюкозою, Dфруктозою, D-ксилозой, L-рамнозою), а також цукрами, що входять до складу тільки серцевих глікозидів (D-дігітоксозу, D-цімарозой, D-олеандрозой). Серцеві глікозиди зі специфічними цукрами повільніше метаболізуються в печінці, тому діють довше. У глікозидів наперстянки крупноквіткової, шерстистої і олеандра до цукру приєднані залишки оцтової кислоти. Серцеві глікозиди, що містяться в рослинах, називають первинними (генуінний). У процесі сушіння і зберігання рослин від серцевих глікозидів відщеплюється одна молекула глюкози, при цьому утворюються вторинні серцеві глікозиди.

Аглікони серцевих глікозидів визначають в основному біологічну активність, але також впливають на фармакокінетику. Так, від кількості гідроксилів в агліконі залежить їх полярність і, відповідно, розчинність в ліпідах і воді. Аглікони мають стероїдну структуру з цісконфігурацією кілець. Метильні і альдегідні групи в стероїдному кільці підсилюють кардіотонічну дію. Важливе значення для фармакодинаміки серцевих глікозидів має ненасичене лактонове кільце, приєднане в положенні С17 стероїдного ядра. Серцеві глікозиди з п'ятичленних лактоновим кільцем отримали назву «карденоліди». Р

Речовини, що включають шестичленное лактоновое кільце, відносять до класу буфадієноліди. Карденоліди є більшістю серцевих глікозидів. Буфадієноліди виявлені в морській цибулі, морознику і секреті шкірних залоз жаб і жаб (Bufo - рід жаб). Амфібії в еволюції стали синтезувати серцеві глікозиди як засоб захисту від хижаків і для регуляції водно-сольового обміну через шкіру. Буфадієноліди у великій кількості синтезуються в організмі амфібій, мігруючих між ареалами з різним вмістом натрію хлориду у воді, з посушливих місць проживання в райони з високою вологістю.

Попередник телоцінобуфагін - ідентифіковані в крові і сечі ссавців і людини. Ці речовини, блокуючи Na +, К + -залежну АТФазу серця, нирок і 6 гладких м'язів, посилюють серцеві скорочення, підтримують гомеостаз іонів натрію і натрійурез, звужують судини. Вони також активують шлях клітинної сигналізації, відповідальний за розвиток гіпертрофії і фіброзу міокарда. Уабаїн є нейрогормон, активує центральну РАС, що супроводжується підвищенням функцій симпатоадреналової системи. Уабаїн за участю РАС збільшує виділення марінобуфагеніна. Розробляються методи купірування прееклампсії і гіпертонічного кризу за допомогою високоочищених антитіл до марінобуфагеніну.

ФАРМАКОДИНАМІКА

Дія на міокард Серцеві глікозиди роблять позитивниу іно-і тонотропну дію і негативну хроно- і дромотропну дію. Позитивна інотропна (кардіотонігна, систолічна) дія При ХСН серцеві глікозиди нормалізують збільшений симпатичний тонус, перешкоджають надмірному утворенню реніну, ангіотензину II і катехоламінів, завдяки чому знижують ЧСС, сприяють розширенню артерій зі зменшенням їх опору. В результаті посилення скорочень декомпенсованого міокарда покращується кровопостачання органів. Під впливом серцевих глікозидів систола стає більш енергійною і короткою, крива Франка-Старлінга (залежність сили скорочень серця від тиску або об'єму крові в порожнині шлуночків) зсувається вгору і вліво. Таким чином, при лікуванні ХСН збільшення фракції викиду обумовлено не підвищеним розтягуванням м'язових волокон (тоногенною дилатацією), а збільшенням скоротливості міокарда. Це має терапевтичне значення, так як при вираженій дилатації лівого шлуночка (кінцевий діастолічний об'єм - більше 260 мл) або підвищенні кінцевого діастолічного тиску в його порожнині понад 18- 20 мм рт.ст. механізм Франка-Старлінг перестає діяти. Подальше переповнення шлуночків кров'ю викликає зменшення серцевого викиду, мітральній регургітації, збільшує потребу серця в кисні. Серцеві глікозиди підсилюють скорочення ізольованих папілярних м'язів, верхівки міокарда, серця ембріона, коли ще не сформувалися провідна система і нервовий апарат. Серцеві глікозиди підвищують в кардіоміоцитах зміст вільних іонів кальцію. Як відомо, Са2 + надходить в кардіоміоцити по потенціалозалежним каналах L-типу при деполяризації сарколемми під час систоли. Іони, які надійшли в саркоплазму, вивільняють іони кальцію з саркоплазматичного ретикулума (депо, в якому Са2 + пов'язаний з білком кальсеквестріном). При досягненні концентрації іонів кальцію в саркоплазмі більш ніж 10-6 М активується формування актоміозина в міофібриллах і АТФази міозину. Реполяризацію сарколеми (відновлення потенціалу спокою) здійснює Na +, К + -залежна АТФаза. Цей фермент видаляє з кардіоміоцитів три іона натрію, що увійшли при деполяризації, в обмін на повернення в саркоплазму 7 двох іонів калію. Транспорт іонів відбувається активно, проти електрохімічного градієнта з використанням енергії АТФ. Під час реполяризації іони кальцію повертаються в саркоплазматичний ретикулум і видаляються в позаклітинне середовище за участю Са2 + залежної АТФази.

Додатковим механізмом регуляції концентрації іонів кальцію в кардіоміоцитах служить робота Na + / Са2 + -обмінника. Під час деполяризації він видаляє з

кардіоміоцитів три іона натрію, які увійшли, і пропускає в цитоплазму іон кальцію. Під час реполяризації інший Na + / Ca2 + -обмінник сприяє надходженню в кардіоміоцити трьох іонів натрію і виводить іон кальцію. Транспорт іонів натрію відбувається за електрохімічним градієнтром. У терапевтичних дозах серцеві глікозиди оборотньо і частково (приблизно на 35%) блокують фосфорильовану форму Na + -, К + залежної АТФази, зв'язуючись з лактоновим кільцем з сульфгідрильними групами αсубодиниці ферменту на зовнішній поверхні сарколеми. Іони калію дефосфорилюються Na + -, К + -залежною АТФазою, що послаблює блокуючий ефект серцевих глікозидів.

Блокада Na + -, К + залежної АТФази серцевими глікозидами супроводжується накопиченням іонів натрію в кардіоміоцитах. Внаслідок цього під час реполяризації порушується функціонування Na + - / Ca2 + -обмінника, так як знижується електрохімічний градієнт для іонів натрію. Іони кальцію затримуються в кардіоміоцитах, компенсаторно збільшується їх вхід в саркоплазматичний ретикулум. При подальшій деполяризації цей додатковий фонд Ca2 + надходить з саркоплазматичного ретикулума в саркоплазму і підвищує формування актоміозина. Ca2 + -залежна АТФаза резистентна до дії серцевих глікозидів в терапевтичних дозах. Серцеві глікозиди усувають дефіцит іонів калію в кардіоміоцитах, викликаний надмірною при ХСН секрецією мінералокортикоїдів альдостерону.

Серцеві глікозиди ліквідують гіперальдостеронізм: • зменшують секрецію реніну - стимулятора РАС; • покращують кровопостачання печінки, що сприяє прискоренню інактивації альдостерону; • пригнічують синтез альдостерону в надниркових залозах за принципом негативного зворотного зв'язку (мають структурну схожість з гормоном). Тільки при інтоксикації серцевими глікозидами виникає дефіцит іонів калію в міокарді (гіпокалігістія), так як порушується повернення цих іонів в кардіоміоцити через вираженої блокади Na + -, К + залежної АТФази. У більшості хворих ХСН серцеві глікозиди не підвищують кисневий запит міокарда, так як зменшують тахікардію і розтягнення лівого шлуночка залишковим об'ємом крові, покращують утилізацію глюкози, лактату, пірувату, підвищують спряженість окислення і фосфорилювання, полегшують синтез макроергів і глікогену. Тільки при внутрішньовенному введенні у великих дозах хворим нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда з поширеною 8 атеросклерозом аорти та її великих гілок серцеві глікозиди викликають спазм периферичних і коронарних судин, погіршують кровопостачання міокарда і підвищують потребу серця в кисні. Позитивна тонотропна дію Серцеві глікозиди перешкоджають міогенній дилатації шлуночків при ХСН. При їх застосуванні втрачається значення тоногенної дилатації в забезпеченні адекватного серцевого викиду, поліпшуються біоенергетика і синтез глікогену в міокарді. Негативна хронотропна (діастолічна) дія Серцеві глікозиди в терапевтичних дозах нормалізують ЧСС, усуваючи тахікардію. При ХСН тахікардія є другим після тоногенної дилатації адаптаційним механізмом, спрямованим на підтримку хвилинного обсягу крові. Однак вкорочення діастоли при тахікардії погіршує кровопостачання серця і виснажує його енергетичні ресурси. Тахікардія у хворих ХСН розвивається на тлі зниження парасимпатичного і збільшення симпатичного тонусу. Низький

серцевий викид супроводжується послабленням артеріального барорефлексу (баро-рецептори аорти і каротидного синуса підтримують нормальний тонус блукаючого нерва і пригнічують симпатичну активність).

Симпатичну активацію викликає роздратування барорецепторів правого передсердя і вен застійним об'ємом крові (рефлекс Бейнбріджа). У крові хворих ХСН збільшені концентрація вазопресину (АДГ), адреналіну, норадреналіну, активність реніну і ангіотензину II. Серцеві глікозиди при ХСН відновлюють нормальне співвідношення парасимпатичного і симпатичного впливів на серце: підвищують парасимпатичний тонус і знижують симпатичний. Кардіотонічний ефект серцевих глікозидів, створюючи потужну пульсову хвилю крові в період систоли лівого шлуночка, підсилює артеріальний барорефлексів. Нервові імпульси від артеріальних барорецепторів підвищують тонус блукаючого нерва. Крім того, серцеві глікозиди сенситизують барорецепторний механізм в каротидному синусі, збільшують виділення ацетилхоліну з холінергічних закінчень в серці. Вони також усувають рефлекс Бейнбріджа, збільшуючи венозне повернення. Серцеві глікозиди в еквівалентних дозах мають приблизно однакову кардіотонічну дію, але відрізняються по вираженості негативного хронотропного ефекту.

Найбільшою мірою ЧСС знижується під впливом глікозидів наперстянки - дигитоксину, дигоксину і ланатозід Ц. При тахікардії на тлі тампонади серця і перикардиту, коли відсутня дисфункція систоли, серцеві глікозиди не впливають на частоту серцевих скорочень.

Негативна дромотропна дія

Серцеві глікозиди уповільнюють проведення потенціалів дії в атріовентрикулярному вузлі, так як підвищують вплив блукаючого нерва і прямо подовжують рефрактерний період. Навпаки, вони вкорочують рефрактерний період кардіоміоцитів передсердь і волокон Пуркіньє в шлуночках. При фібриляції передсердь серцеві глікозиди викликають «дроблення» хвиль мерехтіння, що збільшує потік потенціалів дії крізь атріовентрикулярний вузол з подальшим зниженням провідності.

Дія на гемодинаміку

Серцеві глікозиди впливають на гемодинаміку у хворих ХСН. • Збільшують хвилинний обсяг крові завдяки посиленню серцевих скорочень і незважаючи на ліквідацію тахікардії. • Нормалізують АТ. • Викликають розвантаження венозної частини великого кола кровообігу, знижують венозний тиск. • Зменшують залишковий обсяг крові, діастолічний тиск в лівому шлуночку і напруга його стінки. • Знижують тиск в судинах малого кола кровообігу, що зменшує ризик набряку легень, покращує газообмін і збільшує насичення крові киснем (стають менш вираженими ціаноз, задишка, гіпоксія тканин, метаболічний ацидоз). • прискорюють кровообіг.

Сечогінна дія

Серцеві глікозиди зменшують ОЦК і ліквідують набряки у хворих ХСН, збільшуючи об'ємний кровотік в нирках і прискорюючи фільтрацію. Вони також пригнічують секрецію альдостерону і вазопресину (АДГ), внаслідок чого послаблюють реабсорбцію іонів натрію і води, зберігають в організмі іони калію.

Серцеві глікозиди не викликають сечогінну дію при набряках, не пов'язаних з ХСН. Дигоксин виводиться з сечею в незміненому вигляді, помірно кумулює, коефіцієнт його елімінації дорівнює 20%. Лікарські засоби дігоксин і ланатозид Ц приймають всередину (початок дії - через 40-60 хв) або вводять внутрішньовенно (початок дії - через 10-20 хв). Повна терапевтична доза виводиться протягом 5-7 діб. Дигоксин є найбільш широко застосовуваним препаратом серцевих глікозидів завдяки проведенню широкомасштабних контрольованих клінічних досліджень його ефективності, «зручною» фармакокінетики і доступною методикою визначення концентрації в крові. Ланатозід Ц має меншу біодоступністю (40-60%) і слабким кардіотонічним ефектом. Полярні водорозчинні серцеві глікозиди Строфантин-К містить 2 гідроксилу і альдегідну угруповання в Аглікон. При прийомі всередину строфантину-К практично не всмоктується 10 (біодоступність - 3-8%). У крові він незначно зв'язується з білками. Швидко проникає в міокард. Виводиться в незміненому вигляді з сечею і жовчю, слабо кумулює. Коефіцієнт елімінації строфантину-К - 40%. Строфантин-К вводять внутрішньовенно. Його кардіотонічну дію настає через 3-10 хв. Повна терапевтична доза виводиться протягом 2-3 діб.

ЗАСТОСУВАННЯ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ

Показання до застосування та критерії ефективності В даний час єдиним серцевим гликозидом для лікування ХСН є дігоксин. Його призначають всередину або рідше внутрішньовенно наступним категоріям хворих. • Хворим ХСН в поєднанні з постійною тахисистолічною формою фібриляції передсердь. • Хворим ХСН III-IV функціонального класу, викликаної систолічною дисфункцією лівого шлуночка, якщо малоефективна терапія інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II, β-адреноблокаторами або сечогінними засобами.

Ефективність терапії дигоксином оцінюють за такими критеріями. • Зменшується вираженість клінічних симптомів ХСН - задишки, ціанозу, периферичних набряків. • Знижується ЧСС до 60-70 в хвилину (в спокої). • Підвищується толерантність до фізичного навантаження (серцевий ритм частішає до 120 за хвилину на тлі помірного фізичного навантаження). • На ЕКГ подовжується до норми інтервал P-P, помірно подовжується інтервал P-Q, скорочується комплекс QRS, знижується сегмент ST. • Поліпшується внутрішньосерцева і системна гемодинаміка. • Терапевтична концентрація в плазмі, яка визначається радіоімунним методом, становить 1-2 нг / мл (токсична концентрація - 2,0-2,5 нг / мл). Зазвичай початкова доза дигоксину становлять 0,125-0,25 мг /добу. Хворим старше 70 років, пацієнтам із захворюваннями нирок або низькою масою тіла призначають 0,125 мг на добу або через добу.

Протипоказання до застосування

Абсолютні протипоказання: • отруєння серцевими глікозидами або підозра на нього; • атріовентрикулярна блокада II-III ступеня; • алергічні реакції (бувають рідко). Відносні протипоказання: • виражена синусова брадикардія (пульс менше 50 в хвилину); • фібриляція передсердь з рідкісним ритмом (миготлива брадіаритмія); • синдром Вольффа-Паркінсона-Уайта (потенціали дії через зниженою атріовентрикулярної провідності поширюються за додатковим шляхом,

створюючи небезпеку на пароксизмальну тахікардію); • атріовентрикулярна блокада I ступеня; • шлуночкові аритмії; • синдром гіперчутливості барорецепторів аорти і каротидного синуса; • ХСН з фракцією викиду більше 45%; • хронічна недостатність правого шлуночка; • диастолічна серцева недостатність; • ІХС (особливо нестабільна стенокардія та стан після інфаркту міокарда); • обструктивна форма гіпертрофічної кардіоміопатії; • гіпокаліємія; • гіперкальціємія; • ниркова недостатність; • важкі захворювання легенів (дихальна недостатність II-III ступеня).

Нестероїдні кардіотонічні засоби Нестероїдний кардіотонічний засіб похідне пірідазінона левосимендан підсилює серцеві скорочення. Він блокує фосфодіестеразу III і викликає накопичення в міокарді цАМФ, а також є сенситізатором кальцію. На початку систоли левосимендан зв'язується з тропонином і підвищує його спорідненість до іонів кальцію. Зв'язування з Са2 + змінює конформацію тропонину. Цей білок відсуває нитку тропоміозина із звільненням головки міозину для взаємодії з актином. Під час діастоли зниження концентрації іонів кальцію сприяє розриву зв'язку левосимендану з тропонином.

Левосимендан має протизапальну дію в міокарді, перешкоджає апоптозу кардіоміоцитів. Левосимендан збільшує ударний і хвилинний об'єм серця, помірно підвищує ЧСС. Розширює коронарні і периферичні артерії, так як активує АТФ-залежні калієві канали гладких м'язів і гальмує виділення ендотеліну-1. Зменшує АТ, переднавантаження, післянавантаження і тиск в малому колі кровообігу, підвищує доставку кисню до міокарда, посилює нирковий кровообіг. При внутрішньовенному введенні левосимендану уповільнється прогресування лівошлуночкової серцевої недостатності у хворих на інфаркт міокарда, покращується гемодинаміка при гострої серцевої недостатності з низьким серцевим викидом. Умовою для застосування левосимендану служить відсутність тяжкої гіпотензії (систолічний АТ вище 85 мм рт.ст.).

Побічні ефекти левосимендану відзначаються у 2-6% пацієнтів. Особливо вони виражені в перші 3 дні застосування. Левосимендан може викликати головний біль, запаморочення, нудоту, артеріальну гіпотензію, тахікардію, тріпотіння і фібриляцію передсердь, екстрасистолію, гіпокаліємію. Звикання і синдром віддачі не характерні. При ХСН застосовують також антагоністи цитокінів в зв'язку з доведеним участю цитокинів в патогенезі цього захворювання. Встановлено, що в крові хворих ХСН III-IV функціонального класу вміст фактора некрозу пухлини-α зростає в 12 разів у порівнянні з його концентрацією у здорових людей. Найбільшою мірою зміст цього цитокіну збільшується у пацієнтів з 12 важкими клінічними проявами декомпенсації, вираженою кахексією і підвищеною активністю РАС. При ХСН інтенсивно утворюються також інші прозапальні цитокіни - інтерлейкіни-1 і -6.

Прозапальні цитокіни синтезуються в кардіоміоцитах при збільшенні кінцеводіастолічного тиску в лівому шлуночку, а також в скелетних м'язах у відповідь на гіпоксію і перекисне окислення, викликані зниженням серцевого викиду. Третім джерелом цитокінів служать імунокомпетентні клітини, що несуть рецептори CD4. У них цитокинів утворюються під впливом бактеріальних ендотоксинів, що

надходять в системний кровотік через пошкоджену в результаті венозного застою стінку кишечника. Цитокіни надають негативну інотропну дію і порушують ендотелійзалежні розширенні артеріоли. Ще більш небезпечні їх довготривалі незворотні ефекти: руйнування позаклітинного геннового матриксу міокарду, ремоделювання серця (необоротна дилатація шлуночків, гіпертрофія), посилення апоптозу кардіоміоцитів і скелетної мускулатури. Є перші повідомлення про клінічні дослідження при важкій ХСН у пацієнтів з кахексією інгібітора синтезу фактора некрозу пухлини-α пентоксифілліну і інгібітора активності цього цитокіну етанерцепта.

ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ

Антиаритмічні засоби застосовують для ліквідації або попередження порушень ритму серцевих скорочень різної етіології. Їх поділяють на лікарські засоби, що усувають тахиаритмії, і засоби, ефективні при брадиаритміях. Порушення серцевого ритму нерідко служать життєвим показанням до невідкладної терапії за допомогою антиаритмічних засобів. В останні роки було встановлено парадоксальний факт, що антиаритмічні засоби можуть викликати небезпечні аритмії. Це обмежує їх застосування при аритміях з мінімальними клінічними проявами.

У нормальних умовах функцію водія серцевого ритму виконують Рклітини (від першої літери англ. Словосполучення Pace maker - «водій ритму») синусового вузла, що володіють автоматизмом - здатністю спонтанно генерувати потенціали дії.

Мембранний потенціал Р-клітини постійно змінюється і проходить 4 фази. • Фаза 4 - повільна спонтанна діастолічна деполяризація в результаті іонних струмів: входу іонів кальцію, входу іонів натрію по f-каналів (від англ. Funny - «дивні»), Na + / Ca2 + -обміну. • Фаза 0 - позитивний потенціал дії 20-30 мВ після досягнення порогової деполяризації в фазі 4. • Фаза 1 - рання швидка реполяризації: короткочасний вихід калієвого струму, вхід аніонів хлору. • Фаза 2 - плато реполяризації: спочатку входить деполяризуючий кальцієвий струм , врівноважується вихідним реполяризуючим калієвих струмом затриманого випрямлення, потім кальцієві канали швидко інактивуються і зберігається тільки вихід іонів калію. • Фаза 3 - завершальна реполяризаці я, обумовлена виходом іонів калію. У реполяризації беруть участь АТФази. Na +, К + -залежна АТФаза виводить в позаклітинне середовище три іона натрію і повертає клітини два іона калію. Ca2 + -залежна АТФаза видаляє іони кальцію в позаклітинне середовище і викликає їх депонування в саркоплазматичному ретикулумі і мітохондріях. Під час потенціалу спокою швидкі натрієві і повільні кальцієві канали закриті (закриті зовнішні активаційні і внутрішні інактиваційні ворота), при деполяризації канали відкриваються (відкриті обидва типи воріт), в період реполяризації іонні канали перебувають в інактивованому стані (зовнішні ворота відкриті, внутрішні - закриті). Потенціали дії від Р-клітин поширюються по провідній системі передсердь, атріовентрикулярному вузлу і внутрішньошлуночковій системі волокон Гіса-Пуркіньє (в напрямку від ендокарда до епікарда).

У провідній системі серця клітини довгі і тонкі, мають рідкісні латеральні зв'язки. Потенціали дії проводяться в 2-3 рази швидше уздовж клітин, ніж в по-

перечному напрямку. Швидкість проведення потенціалів дії в передсердях становить 1 м / с, в шлуночках - 0,75-4,0 м / с. У провідній системі здорового серця дистальніше синусового вузла, спонтанна деполяризація протікає значно повільніше, ніж в синусному вузлі, і не супроводжується виникненням потенціалів дії. У скорочувальному міокарді спонтанна деполяризація не розвивається. Клітини провідної системи і скорочувального міокарда порушуються потенціалами дії найбільш швидкого центру автоматизму - синусового вузла. В атріовентрикулярному вузлі потенціали дії обумовлені повільним входом іонів кальцію і швидким входом іонів натрію, в системі ГісаПуркіньє шлуночків - швидким входом іонів натрію. Швидкість спонтанної деполяризації (фаза 4) залежить від тонусу вегетативної нервової системи. При посиленні симпатичних впливів підвищується вхід іонів кальцію і натрію в клітини, що прискорює спонтанну деполяризацію.

Провідність / -каналів підвищується під впливом цАМФ, утворення якого стимулює норадреналін. При збільшенні парасимпатичної активності інтенсивніше виходять іони калію. Це зміщує в негативну сторону максимальний діастолічний потенціал з уповільненням спонтанної деполяризації. Під час потенціалу дії міокард знаходиться в стані рефрактерності до подразнення. При абсолютної рефрактерності серце не здатне до збудження і 14 скорочення незалежно від сили подразнення (фази 0-2). Відносний рефрактерний період відповідає фазі 3 мембранного потенціалу. У його початку серце генерує потенціали дії у відповідь на сильний стимул, в кінці - потенціали дії супроводжуються скороченням. Для характеристики електрофізіологічних властивостей серця і дії антиаритмічних засобів використовують поняття ефективного рефрактерного періоду (ЕРП). Протягом ЕРП серце збуджується, але потенціали дії не поширюються по провідній системі.

Іони кальцію беруть участь у багатьох фізіологічних процесах: скороченні міокарда, гладких м'язів кровоносних судин і внутрішніх органів, скелетних м'язів, виділення медіаторів і гормонів, секреції продуктів екзокринних залоз, агрегації тромбоцитів, діленні клітин. Іони кальцію виконують функції вторинних месенджерів, регулюючи поєднання потенціалу дії і ефекту. Кальцієвий гомеостаз є необхідною умовою нормальної діяльності всіх клітин. Розрізняють рецепторо- і потенціалозалежні кальцієві канали мембрани цитоплазми. Рецепторозалежні канали відкриваються при активації рецепторів, наприклад α1-блокатори, н-холінорецепторів, NMDA-рецепторів. Потенціалозалежні кальцієві канали відкриваються при деполяризації мембрани. Вхід в клітини іонів кальцію служить пусковим механізмом для виділення цих іонів з внутрішньоклітинних депо. Потенціалозалежні кальцієві канали мають білкову структуру і складаються з α1-, α2-, β- і γ-субодиниць.

Потенціалозалежним сенсором служить α1-субодиниця. Дану субодиницю блокують лікарські засоби. У кардіології застосовують блокатори кальцієвих каналів L-типу (від англ. Long-lasting). Блокатор кальцієвих каналів серця похідне фенілалкіламіну верапаміл надає антиаритмічний, антиангінальний і антигіпертензивний ефекти. Блокатори кальцієвих каналів артерій і блокатор кальцієвих

каналів серця і артерій дилтіазем застосовують як антиангінальний та гіпотензивний засоби. Верапаміл блокує відкриті кальцієві канали міокарда (в міокарді висока частота потенціалів дії і тривалий відкритий стан кальцієвих каналів). Він володіє наступними механізмами антиаритмічної дії. • Уповільнює розвиток потенціалів дії в синусному і атріовентрикулярному вузлах (фаза 0). • Подовжує ЕРП, порушуючи вхід іонів кальцію в фазі 2 реполяризації. • Підвищує поріг пізньої слідової деполяризації. • Перешкоджає циркуляції хвилі збудження в атріовентрікуляному вузлі.

Переважний вплив верапамілу на синусний вузол, передсердя і атріовентрикулярний вузол обумовлено електрофізіологічними властивостями цих відділів серця. У синусному вузлі і передсердях потенціали дії обумовлені входом іонів кальцію, в атріовентрикулярному вузлі - входом іонів кальцію і натрію, в системі Гіса-Пуркіньє шлуночків виникають натрієві потенціали. Верапаміл зменшує частоту серцевих скорочень, гальмує проведення потенціалів дії, ліквідує гіпоксію міокарда, так як знижує його потребу в кисні і покращує коронарний кровотік. Верапаміл призначають при фібриляції передсердь і пароксизмальній реципрокній атріовентрикулярній тахікардії, а також при стабільній стенокардії та артеріальної гіпертензії.

Побічна дія верапамілу незначна. Іноді він викликає запаморочення, відчуття втоми, алергічні реакції, запор атонічного характеру. У великих дозах верапаміл викликає брадикардію, істотно порушує атріовентрикулярну провідність, знижує артеріальний тиск. Верапаміл протипоказаний при брадикардії, синдромі слабкості синусового вузла, кардіогенному шоці, вираженої гіпотензії, інфаркті міокарда з атріовентрикулярною блокадою, синдромі Вольффа-Паркінсона-Уайта з антидромною шлуночковою тахікардією, в перші 3 міс вагітності і при годуванні грудним молоком.

Інші антиаритмічні засоби

Аденозин - природний нуклеозид, медіатор пуринергічних синапсів. У серці активує метаботропні А1-рецептори, асоційовані через G-білки аденілатциклази, кальцієвими і калієвими каналами. Знижує активність аденілатциклази і синтез цАМФ, гальмує вхід іонів кальцію і підвищує вихід іонів калію в передсердях, синусному і атріовентрикулярному вузлах. Викликає гіперполяризацію і пригнічує автоматизм ектопічних вогнищ. Зменшення кальцієвої провідності подовжує рефрактерний період атріовентрикулярного вузла і пригнічує пізні слідові потенціали. Аденозин зменшує частоту серцевих скорочень і атріовентрикулярну провідність. Розширює аорту і каротидний синус, що може викликати минущу симпатичну активацію через ослаблення барорефлексу. Антиаритмічний засіб аденозину фосфат швидко надходить в еритроцити і ендотелій судин, де інактивується аденозіндезамінази. Період напівелімінації - менше 10 с.

Необхідно швидке вливання болюса в центральну вену, щоб аденозину фосфат встиг вчинити в серці ефект перш, ніж піддасться елімінації. Показаний при пароксизмах суправентикулярної тахікардії, яка викликана кругової хвилею збудження, для купірування шлуночкової тахікардії, яка обумовлена пізньою слідовою деполяризацією. Аденозину фосфат використовують для діагностики коро-

нарних синдромів, керованої гіпотензії під час хірургічних операцій. Дія аденозину фосфату підсилюється при одночасному прийомі дипіридамолу (інгібітора аденозіндезамінази і захоплення аденозину клітинами), у пацієнтів з пересадженим серцем (внаслідок денервaціонної гіперчутливості). Метилксантини (кофеїн, теофілін, теобромін), блокуючи А1- рецептори, послаблюють антиаритмічний ефект аденозину фосфату. Це необхідно враховувати при терапії хворих, які вживають чай і кава.

Перевага аденозину фосфату перед іншими антиаритмічними засобами - короткочасні побічні ефекти через швидкої елімінації. Можлива асистолія протягом 5 с, фібриляція передсердь, шлуночкова тахікардія типу «піруета», артеріальна гіпотензія, почервоніння обличчя, запаморочення, відчуття здавлення і печіння в грудній клітці, задишка, бронхоспазм. Аденозину фосфат протипоказаний при слабкості синусового вузла, атріовентрикулярній блокаді II-III ступеня. Його введення не рекомендується хворим на інфаркт міокарда, так як виникає небезпека синдрому коронарного обкрадання.

Магній блокує кальцієві канали, контролює внутрішньоклітинний вміст іонів калію, активність Na +, К + залежної АТФази і Са2 + залежної АТФази, процеси біоенергетики. Послаблює аритмогенну дію серцевих глікозидів. Покращує коронарний кровотік, надає кардіопротективний вплив, знижує постнавантаження, АТ і агрегацію тромбоцитів. Магнію сульфат вводять внутрішньовенно в дозі 1-2 г для купірування епізодів шлуночкової тахікардії типу «піруета» з подовженим інтервалом Q-T, аритмії при глікозидної інтоксикації. Антиаритмічна дія проявляється у пацієнтів з нормальним вмістом іонів магнію в крові.

Внутрішньовенне введення магнію сульфату може викликати пригнічення дихання і шок внаслідок гіпермагніємію (антидот - кальцію хлорид). Протипоказання до застосування - синоатріальна і атріовентрикулярна блокада.

Питання для самоконтролю:

Виберіть правильні відповіді.

1. *З чим пов'язаний кардіотонічний ефект серцевих глікозидів?*

A. Рефлекторним впливом на серце
B. Стимулювання Na+, K +-АТФази
C. Блокада Na+, K +-АТФази
D. Блокада бета-адренорецепторів
E. Непрямою активацією бета-адренорецепторів

2. *До некардіальних ефектів серцевих глікозидів відносять:*

A. Посилення ударного і хвилинного об'єму крові
B. Посилення венозного тиску
C. Зменшення тиску в судинах малого кола
D. Посилення діастолічного тиску в шлуночках
E. Діуретичний ефект

3. *На фоні введення серцевих глікозидів на ЕКГ зниження зубця Т, інтервалу ST нижче за ізоелектричну лінію, зменшення комплексу QRST і збільшення зубця R будуть проявами ефекту :*

A. «+» тонотропного
B. «+» інотропного
C. «-» хронотропного
D. «-» дромотропного
E. «+» батмотропного

4. *У хворого з хронічною серцевою недостатністю, який отримує дигітоксин, з'явився головний біль, нудота, ксантопсія. Який засіб застосувати для зменшення симптомів інтоксикації?*

A. Налоксон
B. Дипіроксим
C. Бемегрид
D. Унітіол
E. Атропіну сульфат

5. *Хворому з кардіогенним шоком ввели кардіотонік з групи неселективних адреноміметиків непрямої дії. Вкажіть препарат:*

A. Добутамін
B. Дофамін
C. Мілринон
D. Веснаринон
E. Рибоксин

6. *Укажіть препарат з місцевоанестезуючою активністю для купірування постінфарктної шлуночкової аритмії:*

A. Лідокаїн
B. Анестезин
C. Верапаміл
D. Панангін
E. Анаприлін

7. *Хворому на миготливу аритмію, в анамнезі якого бронхіальна астма, треба призначити протиаритмічний засіб. Який препарат з цієї групи протипоказаний хворому?*

A. Лідокаїн
B. Анаприлін
C. Верапаміл
D. Ніфедипін
E. Новокаїнамід

8. *Який БКК показаний при тахіаритмії?*

A. Верапаміл
B. Ніфедипін
C. Цинаризин
D. Німодипін
E. Амлодипін

9. *Хворий страждає на синусову брадіаритмію. Який з лікарських засобів йому доцільно призначити?*
A. Аміодарон
B. Атропіну сульфат
C. Новокаїнамід
D. Дизопірамід
E. Панангін

10. *Укажіть антиаритмічний препарат, що має М-холіноблокуючу, аадреноблокуючу, жарознижуючу, аналгезуючу дію:*
A. Новокаїнамід
B. Хінідин
C. Аймалін
D. Дифенін
E. Етмозин

Список використаних джерел:

Основна література.
1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних фтів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін.Медицина. 2024. 335 с.
3. Фармакологія: навчально-методичний посібник з позааудиторної та аудиторної роботи здобувачів вищої освіти / С. Ю. Штриголь, І. М. Риженко, К. Г. Щокіна та ін. ; за ред. проф. С. Ю. Штриголя. – Харків : Вид-во НФаУ, 2023. – 277 с.
4. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2021. – 364 с.
5. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2022. – 352 с.
6. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.

7. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
8. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок-1» фармація 2007-2024 / Рожковський Я.В., Шемонаєва К.Ф., Антоненко П.Б. та ін. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т, 2024. 71с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
4. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев’яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
5. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
6. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с. 5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) 25 / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
7. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
8. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
9. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
10. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
11. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція № 9
Тема: Антиангінальні засоби. Комплексна терапія інфаркту міокарду

Актуальність теми: Антиангінальні засоби ─ група лікарських препаратів, які вживають для попередження і купірування нападів стенокардії, інфаркту міокарда й інших проявів ішемічної хвороби серця (ІХС). У перелік антиангінальних входять периферичні вазодилататори (органічні нітрати ─ нітрогліцерин і його аналоги в різних лікарських формах), блокатори кальцієвих каналів, коронаролітики, засоби, що впливають на адренергічну систему іннервації серця та ін. Їх дія, так або інакше, зводиться до встановлення відповідності між потребою серця в кисні і його кровопостачанням (доставка кисню до серця). Це фізіологічне завдання (зниження інтенсивності роботи серця і зменшення його потреби в кисні) може вирішуватися різними шляхами. Тому антиангінальні засоби часто застосовуються комбіновано, чим досягається одночасна дія на різні елементи серцево-судинної системи (зниження артеріального тиску, розширення коронарних судин, зменшення сили і частоти серцевих скорочень та ін.) і ланки метаболізму, регулюючі енергетичні потреби серця. У комплексну терапію при ІХС часто включають препарати, що підвищують стійкість органів і тканин до функціонування в умовах недостатнього постачання киснем. При деяких видах стенокардії перспективні інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), препарати брадикардичної дії ─ селективні інгібітори If-каналів синусового вузла, що контролюють спонтанну діастолічну деполяризацію (івабрадин) та ін.

Мета: Знати: фармакологію лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, основні напрямки застосування антиангінальних засобів. Розуміти основні напрямки комплексної терапії інфаркту міокарду. • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати антиангінальні лікарські засобі в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань антиангінальних ліків у практичній діяльності лікаря.

Основні поняття: Ішемічна хвороба серця, антиангінальні засоби, інфаркт міокарда, принципи лікування інфаркту міокарда.

Зміст лекційного матеріалу:

Терапевтична дія антиангінальних засобів (від грец. Anti - «проти», лат. Angina pectoris - «грудна жаба», від angere - «душити») направлено на зменшення потреби серця в кисні і поліпшення коронарного кровообігу. Перший механізм має переважне значення, так як у хворих на стенокардію коронарні артерії склерозіровани і не здатні до розширення. Кисневий запит міокарда можна обмежити, знижуючи ЧСС , перед- і постнавантаження . β- адреноблокатори і івабрадін зменшують потребу міокарда в кисні. Нітрати, молсидомін , нікорандил і блокатори кальцієвих каналів обмежують кисневий запит міокарда і розширюють коронарні судини.

НІТРАТИ

Ефіри азотної кислоти мають групу -CO-NO 2 , ефіри азотистої кислоти - групу -CON=O. Нітрогліцерин - помірно летюча маслянiста рідина, вибухонебезпечна. До складу таблеток включена мікрокристалічна целюлоза для підвищення стабільності. Термін зберігання таблеток нітрогліцерину становить 2 міс після того, як хворий відкрив скляну пляшечку з гумовою пробкою. Високомолекулярні нітрати тривалої дії - ізосорбіду динітрат і ізосорбіду мононітрат - стабільні тверді речовини.

У гладких м'язах група - NO активує гемвмісні лігази - цитозольну гуанілатциклазу , що каталізує продукцію цГМФ . Під його впливом активізується Са 2+ -залежна АТФаза саркоплазматичного ретикулума з подальшим депонуванням іонів кальцію; цГМФ також підвищує проникність калієвих каналів клітинної мембрани, що супроводжується гіперполяризацією і зниженням входу Са 2 + з потенціалозалежних каналіх L-типу. Нітрати в найбільшою мірою розширюють венозні об'ємні судини кінцівок і черевної порожнини, так як в гладких м'язах вен вони інтенсивніше відновлюються з утворенням групи -N0. L-аргінін надходить в ендотелій судин за допомогою спеціального транспортного механізму. Ендотеліальний металлоферментів NO-синтаза окисляє аміногрупу в гуанідиновому залишку аргініну з виділенням N0, при цьому аргінін перетворюється в L-цитрулін . NO-синтаза утворена двома ідентичними білковими субодиницями, кожна з них містить редуктазні і оксидазні центри. Редуктазний центр забирає електрони від НАДФН і передає його на оксидазний центр іншої субодиниці.

Відомі три форми NO : NO • (вільний радикал з неспареним електроном), NO - (нітросільний радикал) і NO + (нітросонієвий радикал). Ці радикали зв'язуються в еритроцитах з залізом гема , залишком цистеїну в β-ланцюга глобіну і відновленим глутатіоном з утворенням нітритів і нітратів. Газоподібний NO перетворюється в NO 2 . Період напівелімінації NO становить всього 0,05-1,8 мс . Розрізняють постійні (ендотеліальні, нейрональні) і індуковані ізоферменти NO-синтази . Постійні конституціональні кальцій кальмодулінзалежні ізоферменти 1, 3, 4 (nNOS) виявляють дуже низьку активність в ендотелії, тромбоцитах, нейронах, ниркових клубочках, остеобластів і остеокластів. Виділення раніше синтезованого NO підвищують ацетилхолін, катехоламіни, серотонін, глутамінова кислота (за участю NMDA - рецепторів), аденілові нуклеотиди, брадикінін , тромбін, субстанція Р. Індукований кальційнезалежний ізофермент 2 NO-синтази (iNOS) утворюється під впливом імуногенних і прозапальних факторів (ліпополісахаридів бактерій, інтерферону γ, інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлини-α). При цьому синтез і секреція NO тривають протягом декількох годин і навіть діб, перевищуючи вихідний рівень в тисячі разів.

NO бере участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах. Він розширює судини, покращує кровопостачання органів, знижує артеріальний тиск, гальмує адгезію і агрегацію тромбоцитів. В судинах NO перешкоджає проліферації гладких м'язів і фібробластів і утворенню атеросклеротичних бляшок. Протиатеросклерозний ефект обумовлений зниженням експресії генів, відповідальних за синтез молекул клітинної адгезії (ICAM-1, VCAM-1), селектина Е і моноцитарного хемоаттрактанта . NO захищає від окислення ЛНП . У міокарді NO гальмує розвиток гіпертрофії і фіброзу, в нирках зменшує секрецію реніну.

В периферичній та центральній нервовій системі NO виконує функції

медіатора. Нітрергичні нейрони розслаблюють гладкі м'язи судин (таким чином, NO надходить в гладкі м'язи не тільки з ендотелію, але і з нервових закінчень адвентиції), регулюють моторику і секреторну діяльність травного тракту. Нітрергичні нейрони кори великих півкуль, гіпокампу , стриатуму і мозочка поєднують політику активності нейронів з локальним мозковим кровотоком, беруть участь в процесах довготривалої пам'яті і пізнавання.

Радикал NO

• самостійно і в комплексі з радикалом кисню (

пероксінітрильним радикалом - ONOO -):

• викликає деструкцію ДНК;

• гальмує синтез нуклеїнових кислот і АТФ;

• інактивує ферменти дихального ланцюга мітохондрій;

• окисляє сульфгідрильні групи білків;

• надає токсичний вплив на бактерії, віруси і пухлинні клітини;

• порушує проліферацію лімфоцитів;

• необхідний для хемотаксису нейтрофілів у вогнищі запалення.

Радикали NO захищають печінку і легені від мікроорганізмів, що надходять відповідно з травного тракту і повітря. Дефіцит NO при дисфункції ендотелію і гіперліпідемії супроводжується підвищеною продукцією судинозвужувальних

чинників - ендотеліну-1 і ангіотензину II . Під їх впливом в ендотелії активується ядерний фактор кВ , що стимулює експресію прозапальних молекул клітинної адгезії і продукцію цитокінів з розвитком запалення. В результаті виникають артеріальна і легенева гіпертензія, спазм коронарних, мозкових і периферичних судин, атеросклероз, підвищується ризик тромбозу. Надмірний синтез NO виникає при септичному шоці (супроводжується гіпотензією і серцевою недостатністю, рефрактерних до адреноміметиків), енцефаліт, пневмонії, гломерулонефриті , гепатиті, ентериті, коліті. Останнім часом розроблені способи інгаляції NO для невідкладної терапії легеневої гіпертензії і респіраторного дистрес -синдрома. Інгаляція NO в післяопераційному періоді знижує летальність після трансплантації серця і легенів, хоча створюється небезпека метгемоглобінемії , бронхоспазму і токсичного набряку легенів. Продукцію NO можна підвищувати за допомогою L-аргініну, але при внутрішньовенному введенні у великих дозах він знижує артеріальний тиск.

При станах з підвищеним утворенням NO лікувальний ефект можуть надавати інгібітори NO-синтази - преднізолон, метильні похідні аргініну і аміногуанетідину . Останній селективно знижує активність індукованої форми ферменту. За відкриття ролі NO як сигнальної молекули в серцево-судинній системі американські вчені Роберт Ф. Ферчготт , Луїс Дж. Ігнарро і Ферид Мурад в 1998 р отримали Нобелівську премію. При ІХС нітрати в терапевтичних дозах розширюють вени («безкровне кровопускання») і підвищують венозний депонування крові. В результаті цих ефектів нітрати зменшують переднавантаження на серце і викликають зміни гемодинаміки, спрямовані на обмеження потреби серця в кисні і поліпшення кровопостачання постраждалих зон міокарда. Під впливом нітратів знижуються розтягнення порожнини лівого шлуночка, кінцево-діастолічний тиск і напругу міокарду. Зменшується кисневий запит серця, розкриваються колатеральні судини, відновлюється кровообіг в субендокардіальних зонах міокарда, скорочується розмір зони ішемії. Нітрати також розширюють периферичні артерії зі зниженням постнавантаження на серце, незначно зменшують системний артеріальний тиск, не змінюють ЧСС або викликають помірну рефлекторну тахікардію, покращують скоротність міокарда, особливо при ХСН .

Нітрати розширюють великі епікардіальні коронарні судини в місці ексцентричних стенозів, де частково збережена гладка мускулатура. При розширенні коронарних артерій зростає градієнт тиску в стенозованих судинах, що забезпечує кровопостачання зон ішемії міокарда. Нітрати не розширюють коронарні судини з концентрично розташованими атеросклеротичними бляшками. Нітрати в великих дозах викликають значне венозне депонування крові, тахікардію, зменшують серцевий викид, систолічний та діастолічний тиск. При вираженому зниженні артеріального тиску і серцевого викиду коронарний кровотік погіршується. Таким чином, нітрати надають антиангінальну дію в результаті наступних механізмів: • знижують потребу серця в кисні, зменшуючи переднавантаження (розширення вен) і постнавантаження (розширення артерій); • розширюють епікардіальні відділи коронарних артерій; • підвищують еластичність аорти і уповільнюють поширення відбитої пульсової хвилі до кореня аорти, що збільшує в ній

діастолічний тиск; • покращують колатеральний кровообіг в міокарді; • відновлюють кровотік в зонах ішемії міокарда під ендокардом; • зменшують в ендотелії синтез молекул клітинної адгезії (ICAM-1, VCAM-1), селектина-3, моноцитарного хемоаттрактанта , тромбоксану А 2 , гальмують агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення в коронарних судинах; • підвищують еластичність еритроцитів. Нітрати розслаблюють гладкі м'язи бронхів, стравоходу, шлунка, кишечника, матки, желче - і сечовивідних шляхів.

Ізосорбіду динітрат і мононітрат менше нітрогліцерину викликають рефлекторну тахікардію, значно покращують систолічну функцію міокарда, знижують опір в легеневій артерії. Нітрати, володіючи високою ліпофільністю, швидко і повністю всмоктуються в порожнині рота і кишечнику. Нітрогліцерин при призначенні всередину в дозах, призначених для прийому під язик (0,5 і 1,0 мг), повністю піддається пресистемній елімінації і не надає фармакологічної дії. Біодоступність нітрогліцерину (5-9 мг) в лікарських формах для прийому всередину становить 10%, ізосорбіду динітрату - 20-25%, ізосорбіду мононітрату - 100%. Біодоступність нітрогліцерину в пластирах і дисках коливається від 7 до 58% в залежності від індивідуальних особливостей шкіри і температури навколишнього середовища. Продукти біотрансформації нітрогліцерину - ді - і мононітрати і їх кон'югати з глюкуроновою кислотою. Динітрат гліцерину надає гемодинамічний вплив в 10 разів слабкіше, ніж нітрогліцерин. Метаболіти нітрогліцерину виводяться з організму з сечею. Період напівелімінації нітрогліцерину становить 1-4,4 хв, його метаболітів - 4 ч.

Ізосорбіду динітрат за участю цитохрому Р-450 перетворюється в більш активний продукт - ізосорбіду-5-мононітрат (60%) і менш активну похідне - ізосорбіду-2-мононітрату (25%). У нирках ізосорбіда мононітрати приєднують глюкуронову кислоту. Період напівелімінації ізосорбіду динітрат становить 1,1- 1,3 год, ізосорбіду-5-мононітрату - 4,2 ч, ізосорбіду-2-мононітрату - 1,8 ч. Нітрати застосовують при вазоспастичній стенокардії, безболевої ішемії міокарда, стабільній і рідше нестабільній стенокардії. Препарати приймають в положенні сидячи. У вертикальному положенні вони викликають запаморочення внаслідок ортостатичної гіпотензії, в горизонтальному положенні дію послаблюється через збільшене повернення венозної крові в серце. Препарати нітрогліцерину, ізосорбіду динітрату і мононітрату випускають в багатьох лікарських формах - таблетках, спансулах , букальний пластинках, аерозолях, ТТС (пластирі). При інфаркті міокарду лівого шлуночка (особливо передньої стінки), нестабільної стенокардії, гострої серцевої недостатності і гіпертонічного кризу нітрати вводять внутрішньовенно в перші 24-48 год.

Застосовують препарати, що не містять етанол, нітрогліцерину ізокет, нітрокардін , перлінганіт , препарат ізосорбіду динітрату ізокет. Препарати нітрогліцерину як засоби короткого дії мають переваги при інфаркті міокарда у хворих з нестабільною гемодинамікою.

Пацієнтам, які потребують тривалого (понад 24 год) внутрішньовенному вливанні нітратів, швидкість введення збільшують кожні кілька годин з метою підтримки ефекту. При інфаркті міокарда правого шлуночка нітрати не застосо-

вують, так як зменшення припливу крові до правих відділів серця за рахунок венозного депонування може різко знижувати викид крові з лівого шлуночка з розвитком вираженої гіпотензії.

Критерії ефективності нітратів: • зменшення частоти і кількості нападів стенокардії; • зростання толерантності до фізичного навантаження; • зникнення епізодів ішемії за даними моніторної реєстрації ЕКГ; • легкий головний біль; • збільшення ЧСС на 7-10 в хвилину. Нормальний систолічний АТ неприпустимо знижувати менше 90 мм рт.ст . При артеріальній гіпертензії АТ знижують не більше ніж на 20-25% вихідного. Дози нітратів титрують для визначення ефективної терапевтичної дози (подвоюють кожні 3-7 діб). Обмеження для внутрішньовенного вливання нітратів при інфаркті міокарда: • виражена брадикардія (100 за хвилину); • тампонада серця; • асиметрична гіпертрофічна кардіоміопатія ; • церебральна ішемія. Приблизно 1/4 хворих на стенокардію спочатку рефрактерні до лікування нітратами.

При регулярному лікуванні у 50-60% хворих розвивається толерантність (звикання) до нітратів, у 10-15% антиангінальний ефект повністю відсутен. Спочатку толерантність формується до гемодинамічних ефектів, потім - до антиангінального і протиішемічного впливу. Найбільшою мірою толерантність викликають препарати нітрогліцерину тривалої дії. Наприклад, через 8 годин після накладення пластиру з нітрогліцерином (« депоніт 10») виникає перехресна толерантність до нітрогліцерину, що приймається під язик. При призначенні ізосорбіду динітрату по 80 мг 1 раз на добу толерантність не розвивається, застосування цього засобу 2 рази на добу викликає її через 2 тижні. У разі прийому 4 рази на добу толерантність настає через 1 тиждень. Постійне внутрішньовенне вливання нітрогліцерину в блоках інтенсивної терапії супроводжується толерантністю у 65% хворих.

Механізми толерантності до нітратів: • порушується відновлення нітратів внаслідок виснаження ресурсів відновлених тиолів в ендотелії судин (в процесі перетворення групи -NO 2 в - NO сульфгідрильні групи тиолів окислюються в дисульфідні); • при дефіциті відновлених тіолів накопичується супероксидний аніон, інактивуючий NO і гуанілатциклазу ; • знижується активність NO-синтази під впливом надлишку екзогенних нітритів; • знижується чутливість гуанілатциклази до дії NO , прискорюється інактивація цГМФ фосфодіестеразою V; • з ендотелію виділяється судинозвужувальний фактор - ендотелін-1; • рефлекторно активується симпатична нервова система (підвищується концентрація судинозвужувальних речовин - реніну, ангіотензину II , альдостерону, катехоламінів);

• зменшується синтез простацикліну внаслідок інактивації простациклінсінтази супероксидний аніоном; • погіршується нирковий кровообіг з ростом ОЦК і венозного повернення в серце. Методи попередження толерантності. • Збільшують дозу нітратів, що забезпечує тимчасовий ефект. • При стенокардії напруги: - I функціонального класу, коли напади виникають передбачувано, призначають нітрати короткої дії безпосередньо перед фізичним навантаженням; - функціонального класу застосовують нітрати середньої тривалості дії протягом дня з інтервалом 8-12 год і скасуванням на ніч; - IV функціонального класу призначають ні-

трати з пролонгованою дією 2 рази (вранці і на ніч), препарати із середньою тривалістю ефекту - 3-4 рази на добу. • При стабільній стенокардії чергують прийом нітратів і блокаторів кальцієвих каналів протягом доби. • Застосовують коректори - донатори сульфгідрильних груп (ацетилцистеїн, метіонін), інгібітори АПФ (каптоприл , зофеноприл, еналаприл, периндоприл), блокатори рецепторів ангіотензину II (кандесартан) 1, сечогінні засоби, антиоксиданти (вітамін Е, аскорбінову кислоту). При прийомі ізосорбіду мононітрату 1 раз на добу залишається інтервал 6-8 ч, вільний від нітрату.

Після закінчення антиангінальної дії разової дози нітратів може виникати синдром ранньої негативної післядії: • загострення клінічно вираженою або безсимптомною ішемії міокарда; • підвищення артеріального тиску; • збільшення ударного і хвилинного обсягу крові; • подовження періоду вигнання. Раптове припинення прийому нітрогліцерину короткої дії створює небезпеку синдрому віддачі (синдрому рикошету, withdrawal , rebound). У хворих значно збільшується артеріальний тиск, виникають часті напади стенокардії, епізоди безбольової ішемії міокарда та інфаркт навіть з летальним результатом (швидко активуються судинозвужувальні фактори). Синдром віддачі рідше виникає при використанні нітрогліцерину і ізосорбіду динітрату в лікарських формах тривалої дії. Ізосорбіду мононітрат синдрому віддачі не викликає, тому що його концентрація в крові знижується плавно. Побічні ефекти нітратів мають гемодинамічну і метаболічну природу (краще за інших препаратів хворі переносять ізосорбіда мононітрат). Нітрати викликають головний біль, збільшуючи внутрішньочерепний тиск. Це зумовлено розширенням вен мозкових оболонок і підвищенням їх проникності. Як коректори застосовують венотонізуючу засоби - левоментол (входить до складу валідолу), нікетамід (кордіамін), кофеїн, циннарізін , а також НПЗЗ . Лікування нітратами супроводжується у деяких пацієнтів значною ортостатичною гіпотензію, запамороченням і рефлекторною тахікардією.

Нітрати рідко викликають синдром коронарного обкрадання, утворення метгемоглобіну, не підвищують внутрішньоочного тиску у хворих глаукомою. Препарати для прийому під язик і трансдермального введення можуть надавати місцеву подразнюючу дію. Антиангінальний ефект нітрогліцерину для прийому під язик іноді не збігається з ліквідацією ішемії міокарда. У таких хворих виникає безболісна форма ішемії міокарда. Відома небезпечна парадоксальна реакція на нітрати у вигляді нападів стенокардії, ішемії міокарда і раптової смерті.

Нітрати протипоказані при поганій індивідуальній переносимості (сильний головний біль, артеріальна гіпотензія, тахікардія), алергічних реакціях, шоці, систолічному АТ менше 90 мм рт.ст., інфаркті міокарда правого шлуночка, крововиливі в головний мозок, травмах голови, підвищеному внутрішньочерепному тиску, токсичному набряку легенів, важкої анемії. При гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії, пролабуванні мітрального клапану і аортальному стенозі нітрати підсилюють обструкцію вихідного тракту лівого шлуночка і мітральну регургітацію. Препарати нітрогліцерину пролонгованої дії, ізосорбіду динітрат і мононітрат не призначають в перші 3 міс вагітності і при годуванні грудним молоком. Неприпустимо одночасне призначення нітратів з препаратами, застосову-

ваними при еректильної дисфункції, - силденафілом, варденафілом і тадалафілом. Стимулятори ерекції інгібують фосфодіестеразу V - фермент, інактивуючи цГМФ . При комбінації з нітратами різко зростає кількість цГМФ. Це небезпечно через значне зниження артеріального тиску і посилення ішемії міокарда. Нітрати можна застосовувати через 24 годин після відміни силденафілу і варденафілу і через 48 години після припинення прийому тадалафілу за умови, що у хворого не знижено артеріальний тиск.

МОЛСИДОМІН, НІКОРАНДИЛ

Молсидомін - не володіє властивостями психостимулятора (на відміну від засобу аналогічної хімічної структури мезокарб). Гемодинамічну дію молсидоміну таке ж, як у нітратів, оскільки його активний метаболіт SIN-IA має функціонально активну групу - NO. Молсидомін знижує потребу серця в кисні, зменшуючи переднавантаження (розширює вени) і постнавантаження (збільшує еластичність великих артерій). Покращує колатеральний кровообіг в міокарді, гальмує внутрішньокоронарну агрегацію тромбоцитів (порушує синтез тромбоксану α 2, підвищує освіту простацикліну), знижує легеневу гіпертензію, усуває спазм бронхів, у великих дозах розширює периферичні артерії і великі епікардіальні гілки коронарних судин. Має виражену протиатеросклерозну дію. Вона зумовлена антиоксидантним ефектом, гальмуванням адгезії тромбоцитів і міграції макрофагів з посиленням їх апоптозу за участю протеїну. Молсидомін застосовують в таблетках під язик для купірування нападу стабільної стенокардії (при толерантності до нітратів), а також всередину для курсового лікування ранньої постінфарктної і стабільної стенокардії напруги, легеневій, артеріальній (у літніх) і портальній (на грунті цирозу печінки) гіпертензії. При інфаркті міокарда і балонної ангіопластики молсидомін вводять внутрішньовенно. Побічні ефекти молсидоміну - головний біль і артеріальна гіпотензія - виражені слабше, ніж при лікуванні нітратами. До молсидоміну не виникає толерантності. Препарат протипоказаний при тяжкій гіпотензії, кардіогенному шоці, геморагічному інсульті, в перші 3 міс вагітності, індивідуальної непереносимості. Нікорандил містить групу - NO і залишок нікотинової кислоти. Він є замовником групи - NO і додатково активує АТФ-залежні калієві канали гладких м'язів судин, що супроводжується розвитком гіперполяризації, зменшенням входу іонів кальцію і, в кінцевому підсумку, розширенням судин. Нікорандил розширює коронарні, мозкові і периферичні судини, знижує перед- і постнавантаження на серце, має виражену ендотелій- і кардіопротективну дію. Останній ефект обумовлений поліпшенням біоенергетики міокарда, зменшенням його перевантаження іонами кальцію і захистом міофібрил, мітохондрій і саркоплазматичного ретикулума від шкідливої дії Са 2+ . Нікорандил не викликає тахікардії, не підвищує потреби серця в кисні, знижує артеріальний тиск менше ніж на 10%.

Нікорандил застосовують в таблетках всередину для курсового лікування стабільної стенокардії напруги, в тому числі перед майбутнім черезшкірним коронарним втручанням. Побічна дія обмежується поодинокими випадками нудоти і головного болю.

БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

Іони кальцію відіграють важливу роль в регуляції діяльності серцевосудинної системи: • в синусному і атріовентрикулярному вузлі викликають потенціал дії; • в кардіоміоцитах , пов'язуючи тропонін в тропонін-тропоміозинового комплексі, полегшують взаємодію актину і міозину, активують АТФазу міофібрил; • в гладких м'язах артерій в комплексі з кальмодуліном активують киназу легких ланцюгів міозину, що збільшує фосфорилювання легких ланцюгів міозину, що вступають в реакцію з актином. В результаті цих ефектів іони кальцію викликають тахікардію, полегшують атрівентрікулярну провідність, підсилюють скоротливу функцію міокарда, підвищують його потребу в кисні, звужують артерії. Блокатори кальцієвих каналів з антиангінальним ефектом знижують провідність потенціалозалежних кальцієвих каналів L-типу в серці і гладких м'язах артеріол і великих артерій. Їх малий вплив на вени обумовлено особливостями будови кальцієвих каналів вен і низьким базальним тонусом цього відділу судинного русла.

Для клініцистів має значення класифікація препаратів в залежності від переважного впливу на кальцієві канали серця і гладких м'язів артерій: • блокатори відкритих кальцієвих каналів серця - похідні фенілалкіламіну ; • блокатори інактивованих кальцієвих каналів гладких м'язів - похідні 1,4- дигідропіридину; • блокатори кальцієвих каналів обох локалізацій - похідні бензотіазепіну. Таким чином, в основу класифікації блокаторів кальцієвих каналів належить їх селективну дію на кальцієві канали провідної системи серця і скорочувального міокарда або артерій. Блокатори кальцієвих каналів артерій, в свою чергу, поділяють на три генерації в залежності від швидкості розвитку ефекту, тривалості дії і здатності викликати симпатичну активацію. Блокатори кальцієвих каналів як антиангінальні засоби надають такі ефекти: • підвищують доставку кисню до міокарда, так як розширюють коронарні артерії, усувають коронароспазм , покращують функції колатералей; • зменшують потребу серця в кисні, знижуючи ЧСС (верапаміл , дилтіазем) і постнавантаження (всі засоби); • послаблюють вплив, що активує іони кальцію на лізосомальні протеолітичні ферменти і АТФазу в зоні ішемії міокарда, зберігають макроергічні фосфати, покращують функції міофібрил, мітохондрій і саркоплазматичного ретикулума (кардиопротективна дія);

• відновлюють локальну скоротність міокарда у вогнищі ішемії в період реперфузії ; • прискорюють процеси репарації після інфаркту міокарда; • володіють антиагрегантними і протиатеросклеротичними властивостями. Антиагрегантний ефект блокаторів кальцієвих каналів розвивається тільки при їх введенні у великих дозах. Верапаміл і дилтіазем порушують кінетику іонів кальцію, блокують α - адренорецептори , фосфодіестеразу цАМФ , продукцію тромбоксану α 2 в тромбоцитах, стимулюють утворення простацикліну в ендотелії судин. Ніфедипін , пригнічуючи фосфоліпазу α 2 тромбоцитів, порушує вивільнення арахідонової кислоти, є антагоністом тромбоксанових рецепторів, підвищує освіту NO. Блокатори кальцієвих каналів надають протиатеросклерозну вплив. Вони гальмують продукцію факторів росту, проліферацію гладких м'язів і їх міграцію в субендотеліальні тканини, нормалізує порушений в місцях формування атеросклеротичних бляшок транспорт іонів кальцію в клітини гладеньких м'язів. Препарати та-

кож знижують надходження ЛНЩ в стінку артерій, перешкоджають перекисного окислення ліпідів в судинній стінці, стимулюють синтез ЛВЩ і продукцію NO . Блокатори кальцієвих каналів уповільнюють зростання атеросклеротичних бляшок, підвищують їх стабільність, але не сприяють розсмоктуванню.

Блокатори кальцієвих каналів підвищують продукцію NO , в результаті покращують ендотелійзалежну вазодилатацію, зменшують запалення судинної стінки, сприяють регенерації ендотелію. Верапаміл уповільнює в кальцієвих каналах відновлення потенціалу спокою після попередньої деполяризації. При внутрішньовенному введенні викликає брадикардію і знижує атріовентрикулярну провідність, при прийомі всередину змінює ці функції серця в меншій мірі. У хворих без ХСН верапаміл, зменшуючи навантаження поста на лівий шлуночок, може покращувати скоротливу функцію міокарда, при ХСН виникає небезпека ослаблення серцевої діяльності. Похідні дигідропіридину активують дигідропіридинові рецептори в кальцієвих каналах артерій. Вони не порушують відновлення провідності кальцієвих каналів після деполяризації. При прямому впливі на серце мало змінюють частоту і силу скорочень, не уповільнюють проведення потенціалів дії в атріовентрикулярному вузлі. В цілому організмі під впливом похідних дигідропіридину, особливо засоби I генерації - ніфедипіну короткої дії, виникає рефлекторна тахікардія, підвищується вміст ангіотензину II, альдостерону і вазопресину в крові. Ці ефекти обумовлені зростанням симпатичної активності через ослаблення артеріального барорефлекса.

Дилтіазем за впливом на тонус артерій займає проміжну позицію між верапамілом і похідними дигідропіридину. При дії дилтіазему провідність кальцієвих каналів після деполяризації відновлюється швидше, ніж під впливом верапамілу. Дилтіазем викликає помірну брадикардію, знижує атріовентрикулярну провідність, що не порушує скоротливості міокарда. Блокатори кальцієвих каналів як антиангінальні засоби застосовують при вазоспастичній і стабільній стенокардії. Вони добре переносяться хворими, хоча і не позбавлені побічних ефектів. При лікуванні верапамілом виникає брадикардія, порушується атріовентрикулярна провідність, погіршується протягом ХСН. Верапаміл, збільшуючи венозне повернення крові в серце, може підвищувати кінцеводіастолічний тиск у лівому шлуночку. Дилтіазем пригнічує серце менше верапамілу. Похідні дигідропіридину (особливо ніфедипін короткої дії) викликають тахікардію, відчуття жару, гіперемію обличчя та верхньої частини плечового пояса (flashing). У 20-30% хворих діагностують значну гіпотензію, ускладнену ішемією міокарда. При вираженому атеросклерозі коронарних судин може розвинутися синдром коронарного обкрадання - розширення артерій в інтактних зонах міокарда зі зменшенням струму крові, що спрямовується в уражені атеросклерозом, нездатні до розширення судини зони ішемії.

Інші небажані ефекти блокаторів кальцієвих каналів: головний біль, запаморочення, погіршення зору, гіперплазія слизової оболонки ясен, нудота, оборотне порушення функцій печінки, кашель, задишка, набряки на гомілках і щиколотках. Периферичні набряки зумовлені розширенням прекапілярних артеріол і локальним порушенням ауторегуляції гідростатичного тиску в капілярах. Сечогінні

засоби при таких набряках неефективні. Блокатори кальцієвих каналів зрідка викликають гіперглікемію, усуваючи стимулюючий вплив іонів кальцію на секрецію інсуліну. Верапаміл може викликати гіпоглікемію, так як гальмує глікогеноліз в печінці. Під час лікування необхідний систематичний контроль концентрації глюкози в крові. При застосуванні німодипіну в великих дозах описано розвиток судом, аритмії, кровотеч. Похідні дигідропіридину тривалої дії надають побічні ефекти в 2-3 рази рідше, ніж ніфедипін в звичайних таблетках і капсулах. Через 2 міс курсового лікування ніфедипіном формується толерантність до його антиангінальної , протишемічної і гіпотензивної дії. Раптова відміна блокаторів кальцієвих каналів у хворих на вазоспастичну стенокардію супроводжується спазмом коронарних судин через 2-7 ч. Коронарний вазоспазм протікає найбільш важко при внутрішньовенному вливанні кальцію хлориду. Блокатори кальцієвих каналів протипоказані при кардіогенному шоці, вираженої гіпотензії, в перші 8 діб після інфаркту міокарда, клінічно значущому субаортальному стенозі, обструктивній гіпертрофічній кардіоміопаті, синдромі Вольффа -Паркінсона-Уайта з антидромної шлуночкової тахікардією, мозковому інсульті з підвищеним внутрішньочерепним тиском, індивідуальної непереносимості, в перші 3 міс вагітності і при годуванні грудним молоком. Верапаміл і дилтіазем , крім того, не призначають при брадикардії, синдромі слабкості синусового вузла, синоатріальна блокаді, атріовентрикулярній блокаді II-III ступеня, в комбінації з β- адреноблокаторами у хворих на декомпенсовану ХСН.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗМЕНШУЮТЬ ПОТРЕБУ МІОКАРДУ В КИСНІ (БРАДИКАРДИЧНІ ЗАСОБИ)

Висока ЧСС служить предиктором захворюваності та летальності при ІХС, артеріальної гіпертензії, ХСН. Тахікардія призводить до збільшення скорочувальної здатності міокарда, але ефективність скорочень знижується, так як значно зростає потреба серця в кисні. Зниження ЧСС: • обмежує потребу серця в кисні; • подовжує діастолічну перфузію міокарда кров'ю; • перешкоджає розвитку аритмій і формуванню атеросклеротичних бляшок у коронарній системі;

• обмежує потребу серця в кисні; • подовжує діастолічну перфузію міокарда кров'ю; • перешкоджає розвитку аритмій і формуванню атеросклеротичних бляшок у коронарній системі; • стимулює новоутворення колатеральних артеріол і капілярів в міокарді; • покращує субендокардіальний кровотік. Для зниження ЧСС застосовують β- адреноблокатори та блокатори кальцієвих каналів недигідропіридинового ряду. Препарати цих груп знижують атріовентрикулярну провідність і артеріальний тиск, при ХСН послаблюють серцеві скорочення, надають інші побічні ефекти. Перспективно застосування антиангінальних засобів, які селективно знижують ЧСС і знижують потребу міокарда в кисні при стенокардії без змін роботи серця, коронарної та системної гемодинаміки. Таким препаратом є івабрадін - специфічний блокатор іонного струму I f в синусному вузлі серця. Івабрадін складається з двох циклічних структур - бензодіазепіну і бензоциклобутану , з'єднаних азапентановим ланцюжком. Синусний вузол - єдиний водій ритму в нормально працюючому серці. Він спонтанно, під час діастоли, генерує потенціали дії за участю різних іонних струмів, включаючи вхід іонів натрію

по f -каналів. Назва « f - канали» походить від англійського слова funny («дивні»), що відображає їх специфічні, незвичайні властивості. Формування f -каналів кодують гени сімейства HCN 1. f -каналів активуються при гіперполяризації і під впливом цАМФ.

Івабрадін блокує тільки відкриті f -канали синусового вузла, взаємодіючи з білком на внутрішній стороні мембрани. Його ефективність вище при тахікардії, коли частота відкриття f -каналів зростає. В результаті порушення провідності f -каналів послаблюється ток I f з уповільненням спонтанної діастолічної деполяризації і зниженням ЧСС. Івабрадін не впливає на реполяризацію і тривалість потенціалу дії, що не подовжує інтервали PQ, ST і комплекс QRS на ЕКГ.

Івабрадін застосовують при стабільній стенокардії напруги, ХСН , синусової тахікардії. ЧСС рекомендують зменшувати до 55-60 в хвилину. Раціонально комбіноване лікування івабрадином і кардіоселективним βадреноблокаторам . При стабільній стенокардії івабрадін має виражену антиангінальну та протиішемічну дію. Він знижує потребу серця в кисні з одночасним поліпшенням скоротливості і кровопостачання, особливо глибоких субендокардіальних шарів міокарда, не викликає атріовентрикулярну блокаду, що не звужує коронарні артерії, не викликає гіпотензивної дії. При ХСН івабрадін перешкоджає розвитку фіброзу міокарда, зменшує ремоделювання лівого шлуночка. Тривалий прийом цього препарату не супроводжується розвитком толерантності. Після припинення лікування не виникає синдрому віддачі. Івабрадін добре переноситься хворими. Зрідка він викликає минущі спалахи світла в обмежених полях зору (фотопсії). Цей побічний ефект обумовлений блокадою f -каналів в фоторецепторах сітківки ока і зникає при зниженні доз

ЗАСОБИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Засобом метаболічної кардіопротективної терапії є похідне піперазину триметазидин. В кардіоміоцитах він пригнічує мітохондріальний фермент βокислення жирних кислот - ацетилтрансферазою КоА (тіолазу). Це перемикає енергопродукцію від β-окислення жирних кислот на окислення глюкози. В результаті значно знижується потреба серця в кисні, краще використовується залишковий кисень, зростає утворення АТФ і креатинфосфату. При ішемії триметазидин затримує активацію анаеробного гліколізу, дозволяючи серцю працювати так, як ніби кисню досить; ліквідує внутрішньоклітинний ацидоз, проявляє властивості антиоксиданту і підвищує захоплення іонів кальцію мітохондріями. Препарат також надає плейотропну дію, не пов'язану з пригніченням β-окислення жирних кислот. Він нормалізує функції фосфоліпідів в мембранах кардіоміоцитів, зменшує запалення в серці і агрегацію тромбоцитів, збільшує в крові активність глутатіонпероксидази , що перешкоджає перекисному окисленню ліпідів в складі ліпопротеїнів. Важливо, що триметазидин не робить прямих гемодинамічних ефектів, але збільшує загальну працездатність серця і тривалість навантаження без депресії сегмента ST на ЕКГ.

Біодоступність триметазидину становить близько 90%, з білками плазми пов'язане 16% дози. Препарат перетворюється у вісім неактивних метаболітів, 62% дози виводиться нирками в незміненому вигляді. Період напівелімінації тримета-

зидину становить 6 ч. Його стаціонарна концентрація в крові зберігається протягом 24 год. Триметазидин МВ в лікарській формі з модифікованим вивільненням діє ще довше. Триметазидин призначають всередину хворим стабільною стенокардією напруги, для лікування яких через низький артеріальний тиск і брадикардії можна використовувати β- адреноблокатори, верапаміл і дилтіазем. Доведено клінічну ефективність триметазидина при ХСН , включаючи постінфарктної серцеву недостатність. Особливу категорію кардіологічних хворих, яким необхідно призначати триметазидин, складають літні люди і пацієнти з супутнім цукровим діабетом. Триметазидин не робить терапевтичного впливу при синдромі перенапруги міокарда і клімактеричний міокардіодистрофії у жінок.

ПРИНЦИПИ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДУ:

- попередження і лікування тромбоутворення (реперфузійна терапія) - фібринолітики (стрептокіназа , альтеплаза), прямі антикоагулянти (гепарин і низькомолекулярні гепарини), антиагреганти (АСК , клопідогрель); - усунення больового синдрому - наркотичні аналгетики (морфін, промедол); при неефективності: в / в β - адреноблокатори (пропранолол, метопролол), нітрати; - усунення страху, емоційного збудження - транквілізатори (діазепам), нейролептики (галоперидол); - попередження блювоти - протиблювотні (метоклопрамід); - боротьба з гемодинамічнимипорушеннями : при гіпотонії - адреноміметики (дофамін, мезатон), глюкокортикоїди ; при гіповолемії - кровозамінники ; при гіпертензії - β - адреноблокатори , інгібітори АПФ ; - боротьба із серцевою недостатністю (СН), кардіогенним шоком - інтраназально кисень; в залежності від тяжкості СН, стану гемодинаміки і ін. чинників: нітрати, інгібітори АПФ , петльові діуретики (фуросемід), антагоністи альдостерону (спіронолактон , еплеренон), кардіотоніки (левосимендан, мілринон, добутамін, дофамін); - усунення порушень ритму - при тахіаритмії : лідокаїн, аміодарон , β - адреноблокатори, дігоксин; при брадиаритмії атропін; - обмеження некрозу - нітрати, перорально β - адреноблокатори; - усунення порушень електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги - гідрокарбонат натрію, панангін і ін.

Питання для самоконтролю:

1.*Укажіть антиангінальний препарат ─ донатор оксиду азоту:*

A. Молсидомін
B. Папаверин
C. Триметазидин
D. Верапаміл
E. Нітрогліцерин

2. *Укажіть те, що властиве нітратам:*

A. Вибірково розширюють гладенькі м’язи судин
B. Знижують перед- і постнавантаження на серці
C. Викликають синдром «обкрадання»
D. Покращують коронарний кровотік

E. Мають антиагрегаційну активність

3. *Які небажані ефекти можуть викликати нітрати?*
A. Рефлекторна брадикардія
B. Ортостатична гіпотензія
C. Толерантність
D. Зниження внутрішньочерепного тиску
E. Синдром «відміни»

4. *Який антиангінальний препарат одночасно має антиаритмічні властивості засобів I, II, III, IV класів?*
A. Атенолол
B. Верапаміл
C. Панангін
D. Аміодарон
E. Нікорандил

5. *Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів застосовуються як антиангінальні тому, що:*
A. Розширюють судини, знижуючи перед- і постнавантаження на серці
B. Селективно розширюють артерії, знижуючи постнавантаження на серці
C. Селективно розширюють вени, знижуючи переднавантаження на серці
D. Зменшують потребу міокарда в кисні
E. Усувають коронароспазм

6. Укажіть антиангінальний препарат ─ блокатори кальцієвих каналів:
A. Молсидомін
B. Папаверин
C. Триметазидин
D. Верапаміл
E. Нітрогліцерин

7.Укажіть антиангінальний препарат ─ активатор калієвих каналів:
A. Молсидомін
B. Папаверин
C. Нікорандил
D. Верапаміл
E. Нітрогліцерин

8.Укажіть антиангінальний препарат ─ бетаблокатор:
A. Молсидомін
B. Метопролол
C. Нікорандил
D. Верапаміл
E. Каптоприл

9.Який антиангінальний препарат викликає сухий кашель?

A. Молсидомін
B. Метопролол
C. Нікорандил
D. Верапаміл
E. Каптоприл

10. Який антиангінальний препарат викликає бронхоспазм?

A. Молсидомін
B. Метопролол
C. Анаприлін
D. Верапаміл
E. Каптоприл

Список використаних джерел:

Основна література.

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних фтів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін.Медицина. 2024. 335 с.
3. Фармакологія: навчально-методичний посібник з позааудиторної та аудиторної роботи здобувачів вищої освіти / С. Ю. Штриголь, І. М. Риженко, К. Г. Щокіна та ін. ; за ред. проф. С. Ю. Штриголя. – Харків : Вид-во НФаУ, 2023. – 277 с.
4. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2021. – 364 с.
5. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2022. – 352 с.
6. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
7. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
8. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок-1» фармація 2007-2024 / Рожковський Я.В., Шемонаєва К.Ф., Антоненко П.Б. та ін. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т, 2024. 71с.
2. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
3. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
4. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
5. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
6. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с. 5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) 25 / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
7. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
8. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
9. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
10. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
11. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
12. Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini

3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція № 10

Тема: «Діуретичні засоби. Комплексна терапія хронічної серцевої недостатності.»

Актуальність теми: Діуретичні засоби ─ це лікарські препарати рослинного походження, неорганічної природи і синтетичні речовини, що мають здатність збільшувати діурез: 1) посилення процесів фільтрації (утворення первинної сечі); 2) гальмування процесів реабсорбції електролітів (передусім Na+ і Cl-) і води в канальцях нирок (утворення вторинної сечі). Можливість медикаментозного управління видільною здатністю нирок базується на знанні механізмів нейрогуморальної регуляції водно-сольового обміну і визначенні ролі нирок в утворенні і виведенні сечі. Нейрогуморальна регуляція водно-сольового обміну значною мірою здійснюється завдяки функціонуванню двох основних гомеостатичних процесів ─ що зберігає натрій і воду в організмі. Знання раціонального і безпечного застосування діуретичних засобів сприяє успішному лікуванню захворювань різної патології, у тому числі серцевої недостатності.

Мета: Знати: фармакологію лікарських засобів, що впливають на діурез та кровяний тиск. • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати діуретики, антигіпертезивні 3 та гіпертензивні препарати в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань діуретиків та ліків, які впливають на кровяний тиск у практичній діяльності лікаря.

Основні поняття: поняття фармакокінетики, фармакодинаміки та фармакотоксикодинаміки лікарських засобів.

Зміст лекційного метеріалу:

Сечогінні засоби (діуретики) надають прямий вплив на функціональний стан нефронів і підвищують натрійурез і діурез. Їх застосовують для лікування набрякового синдрому і артеріальної гіпертензії, прискорення елімінації отрут при отруєннях. Затримка солей і води в організмі із збільшенням гідратації тканин, утворенням набряків і скупчень рідини в порожнинах супроводжує багато захворювання нирок, печінки, серцево-судинну недостатність, гормональні дисфункції. Солі та вода швидко переміщаються з судинного русла в інтерстиціальну рідину (загальна поверхня капілярних стінок становить 20 000 м 2) і потім в клітини. Далеко НЕ всі лікарські засоби, що збільшують діурез, відносяться до групи сечогінних засобів. Наприклад, сечогінний ефект викликають лікарські засоби, що поліпшують кровопостачання нирок в результаті посилення серцевих скорочень (серцеві глікозиди) або розширення ниркової артерії (вазодилататори). Ці засоби застосовують для усунення набряків при серцевій недостатності. У нирках знаходиться близько 1 млн нефронів, в яких відбуваються фільтрація, реабсорбція і секреція. У судинних клубочках плазма крові фільтрується через мембрани капілярів і капсули нефрона з швидкістю 120 мл / хв. Через пори мембран проходять майже всі компоненти плазми, за винятком білків з великою молекулярної масою, речовин, пов'язаних з білками, і високомолекулярних ліпідів. У проксимальних звивистих канальцях з фільтрату реабсорбується 65% Na +, також повертаються в кров К + , 70% Ca2+, 20-25% Mg2+ , іони хлору, бікарбонату, 80% фосфатів, амінокислоти, глюкоза, вітаміни, по осмотичному градієнту всмоктується вода. Первинна сеча в кінцевому відділі проксимальних канальців нагадує простий розчин натрію хлориду, ізоосмотичної інтерстиціальної рідини і плазмі крові. В середньому сегменті проксимальних канальців розташовані системи секреції органічних кислот (сечова, паміногиппурова кислоти, тіазиди, споріднені, сильнодіючі сечогінні засоби, антибіотики групи β-лактамів). У початковому і кінцевому сегментах секретуються органічні основи (креатинін, холін, прокаїнамід). У механізмах секреції беруть участь білки-транспортери органічних аніонів (кислот) і катіонів (основ). У низхідному коліні петлі нефрона вода по осмотичному градієнту реабсорбується в гіперосмотичному мозковому шарі нирки. Первинна сеча стає гіперосмотичною. У тонкому сегменті висхідного коліна петлі реабсорбується Na +, Cl - і сечовина. У товстому сегменті висхідного коліна петлі реабсорбується 25% Na+ , К+ , 25% Ca2+, 70-75% Mg2+, Cl- . Первинна сеча стає спочатку ізоосмотичною, а потім, по мірі просування по висхідному коліну і всмоктування іонів, набуває гіпоосмотичного характеру. При цьому інтерстиціальна рідина мозкового шару стає гіперосмотичною, що необхідно для реабсорбції води в низхідному коліні. У дистальних звивистих канальцях реабсорбується Na+ , Ca2+ , 5% Mg2+, Clбез надходження в кровоносне русло води, секретуються К + і Н+ ;. Первинна сеча зберігає гіпоосмотичність, яка встановилася в коліні петлі. У реабсорбції іонів в дистальних звивистих канальцях

беруть участь гормони: • мінералокортикоїд альдостерон - підвищує реабсорбцію Na+ і стимулює секрецію К + і Н+ ; • паратиреоідін - збільшує реабсорбцію Са2+ через канали апікальної мембрани і обмін Na+ / Са2+ в базолатеральній мембрані. У збірних трубочках під впливом вазопресину (АДГ) реабсорбується вода в гіперосмотичній середі мозкового шару нирки, в кірковому сегменті тривають залежні від альдостерону реабсорбція Na+ , секреція К + і Н+ + , у внутрішньому мозковому відділі реабсорбується сечовина. Сеча стає гіперосмотичною.

Формування сечі регулюється канальцево-клубочковим зворотнім зв'язком при участі щільної плями. Вона розташоване в місці контакту товстого сегмента висхідного коліна петлі нефрона з приносних артеріол клубочка і складається з епітеліальних клітин, чутливих до концентрації NaCl в первинній сечі. Підвищена концентрація NaCl стимулює секрецію аденозину. Цей медіатор, звужуючи приносні артеріоли клубочків при участі А1-рецепторів, обмежує фільтрацію. Крім того, щільна пляма регулює секрецію реніну юкстагломерулярними клітинами, також розташованими в стінці приносних артеріол. Мембрани нефроцитів виконують різні функції. • Апікальна (люменальна) мембрана - звернена в просвіт канальців і контактує з первинної сечею. • Базальна мембрана - звернена до міжклітинного простору і контактує з інтерстиціальної рідиною. • Латеральні мембрани - створюють міжклітинні щілини в ниркових канальцях.

ТИПИ ТРАНСПОРТУ РЕЧОВИН В нирках

ПАСИВНИЙ ТРАНСПОРТ

З допомогою пасивного транспорту в нефронах відбуваються: • фільтрація води через пори клітин і по міжклітинних щілинах в середу з більш високим осмотичним тиском; • проста дифузія ліпофільних молекул через клітинні мембрани за градієнтом концентрації; • дифузія іонів через іонні канали за електрохімічним градієнтом; • полегшена дифузія (уніпорт) іонів за електрохімічним градієнтом з участю білків-транспортерів; • симпорт (котранспорт) - полегшена дифузія катіона і аніона в одному напрямку при участі загального білка-транспортера (сімпортера); • антипорт (протитранспорта) - полегшена дифузія іонів з однаковим зарядом в протилежних напрямках при участі загального білка-транспортера (антипортера). Системи симпорта і антипорта функціонують в апікальній і базолатеральній мембранах нефроцитів. В процесі симпорта катіони Na+ проходять через апікальну мембрану за електрохімічним градієнтом і, нейтралізуючи негативний заряд всередині клітин, створюють умови для входу Cl-, НСО3 -, амінокислот, глюкози. Аніони надходять за електрохімічним градієнтом через базолатеральну мембрану в інтерстиціальну рідину, знижують її позитивний заряд, що полегшує вихід Na+ .

Для антипорта необхідно зниження позитивного заряду первинної сечі після надходження Na+ до Нефроцитів через апікальну мембрану. В результаті утворюється електрохімічний градієнт для виходу Н+ в просвіт канальців. У базолатеральній мембрані відбувається первинний транспорт аніонів НСО3 -- за електрохімічним градієнтом в інтерстиціальну рідину, пов'язаний з входом до Нефроцитів Cl-

КЛАСИФІКАЦІЯ

За характером сечогінного ефекту розрізняють: • гідруретики, що викликають переважно водний діурез, - осмотичні діуретики; • салуретики, первинно пригнічують реабсорбцію іонів, - інгібітори карбоангідрази, сильнодіючі діуретики, тіазиди, тиазидоподібні і калійзберігаючі діуретики. За локалізацією сечогінної дії в нефроні розрізняють: • діуретики, переважно збільшують фільтрацію в клубочках, - диметилксантин; • діуретики, що пригнічують реабсорбцію: - в проксимальних звивистих канальцях - інгібітори карбоангідрази; - в петлі нефрона - осмотичні діуретики; - в товстому сегменті висхідного коліна петлі нефрона - сильнодіючі діуретики (інгібітори симпорта Na+ -К + -2С1-); - в дистальних звивистих канальцях - тіазиди, тиазидоподібні діуретики(інгібітори симпорта Na+С1- .); - в дистальних звивистих канальцях і кірковому сегменті збірних трубочок - калійзберігаючі діуретики. За силою сечогінної дії (в дужках вказана фракція іонів натрію, яка ексретується) діуретики поділяють: • на сильні діуретики - сильнодіючі діуретики (15-25%);

• діуретики середньої сили - осмотичні діуретики (5-8%), тіазиди, тиазидоподібні діуретики (5-10%); • слабкі діуретики - диметилксантин, інгібітори карбоангідрази, калійзберігаючі діуретики (3-5%). За швидкістю настання і тривалості сечогінного дії виділяють: • діуретики, що викликають швидкий і нетривалий сечогінний ефект, - осмотичні і сильнодіючі діуретики; • діуретики з середньої швидкістю і тривалістю дії - диметилксантин, інгібітори карбоангідрази, тіазиди, калій-зберігаючі діуретики (триамтерен); • діуретики з відстроченим і тривалим сечогінним ефектом - тиазидоподібні діуретики, калійзберігаючі діуретики (антагоністи альдостерону). За впливом на кислотно-лужну рівновагу крові розрізняють: • діуретики, що викликають виражений метаболічний ацидоз, - інгібітори карбоангідрази; • діуретики, що викликають помірний метаболічний ацидоз, - калійзберігаючі діуретики; • діуретики, що викликають помірний метаболічний алкалоз, - сильнодіючі діуретики, тіазиди, тиазидоподібні діуретики.

За впливом на екскрецію іонів калію виділяють: • сильні калійуретики (діурез / калійурез = 1/1) - інгібітори карбоангідрази, тіазиди, тиазидоподібні діуретики; • середні калійуретики (діурез / калійурез = 1 / 0,75) - сильнодіючі діуретики (крім торасеміду); • малі калійуретики (діурез / калійурез = 1 / 0,25) - осмотичні діуретики; • калійзберігаючі діуретики. За впливом на екскрецію іонів кальцію розрізняють: • діуретики, що підвищують екскрецію Са 2+ , - сильнодіючі діуретики; • діуретики, що знижують екскрецію Са 2+ , - тіазиди, тиазидоподібні діуретики

СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗБІЛЬШУЮТЬ ФІЛЬТРАЦІЮ ДИМЕТИЛКСАНТИНИ

До диметилксантинів відносять: • теофілін - 1,3-диметилксантин; • амінофіллін - розчинна форма теофіліну, в склад входить 80% теофіліну і 20% етилендіаміна; • теобромін - 3,7-диметилксантин. В якості сечогінного засобу застосовують препарат теофіліну амінофіллін. Теофілін, блокуючи А1 -рецептори аденозину, усуває їх гнітючий вплив на активність аденілатциклази і синтез цАМФ. У великих дозах теофілін інгібує ізоферменти фосфодіестерази III, IV, V і затримує інактивацію циклічних нуклеотидів. Таким чином під впливом амінофілліна

в клітинах накопичується цАМФ. Амінофіллін надає слабку сечогінну дію (підвищує екскрецію NaCдо 3- 5%) з допомогою декількох механізмів. • Підвищує кровопостачання нирок, оскільки посилює серцеву діяльність і розширює ниркову артерію. • Збільшує нирковий кровотік, в більшій мірі розширює приносні артеріоли, ніж виносні, в результаті стимулює клубочкову фільтрацію. • Укорочує контакт нефроцитів з сечею, прискорюючи її просування по канальцях. • Зменшує реабсорбцію води в низхідному коліні петлі нефрона, так як сприяє видаленню іонів і сечовини з мозкового шару нирок через розширені судини в кровотік з зменшенням осмотичного градієнта між первинною сечею і інтерстиціальної рідиною. • Пригнічує реабсорбцію Na+ в проксимальних канальцях в результаті інгібування під впливом цАМФ симпорта Na + -HCO 3 - через базолатеральну мембрану. Амінофіллін приймають всередину і вводять внутрішньовенно при недостатності лівого шлуночка, артеріальною гіпертензії, порушеннях мозкового кровообігу, а також комбінують з сечогінними засобами, що погіршують ниркový кровотік. Сечогінний ефект після введення в вену розвивається через 15-30 хв і триває 2-3 ч. При прийомі всередину амінофіллін може викликати диспепсичні розлади. При його швидкому внутрішньовенному введенні іноді виникають запаморочення, головний біль, серцебиття, нудота, блювота, судоми, артеріальна гіпотензія. При сенсибілізації до етилендіаміну можливі розвиток ексфоліативного дерматиту і поява лихоманки. Амінофіллін протипоказаний при значній артеріальній гіпотензії, пароксизмальній тахікардії, екстрасистолії, стенокардії, інфаркті міокарда, епілепсії.

СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ПОДАВЛЯЮТЬ РЕАБСОРБЦІЮ В ПРО КСИМАЛЬНИХ ЗВИВИСТІСТИХ КАНАЛЬЦЯХ ІНГІБІТОРИ КАРБОАНГІДРАЗИ

Ацетазоламід (діакарб) за допомогою сульфонамідної групи блокує цінквмісний активний центр карбоангідрази різних тканин. На відміну від протимікробних сульфаніламідів у ацетазоламіду сульфонамідна група приєднана НЕ до ароматичного кільця, а до гетероциклу тіадіазіна. Карбоангідраза прискорює в 1000 разів реакції гідратації і дегідратації вугільної кислоти. У щітковій облямівці апікальної мембрани проксимальних канальців функціонує ізофермент карбоангідраза II, в цитоплазмі локалізована карбоангідраза IV. При блокаді карбоангідрази ацетазоламідом порушуються дегідратація вугільної кислоти в первинній сечі і її утворення в цитоплазмі нефроцитів, тому знижуються реабсорбція Na+, HCO3 - і вихід в сечу H+. Реакція сечі зміщується в лужну сторону (pH = 8,0). Ацетазоламід підвищує екскрецію Na+ до 3-5%, K+ - до 70%, HCO 3 - - до 35%, значно збільшує виведення фосфатів (в лужному середовищі утворюються погано реабсорбуючі двохзаміщені фосфати), слабо підвищує виведення Cl -, НЕ впливає на екскрецію Ca 2+ , Mg 2+, при тривалому застосуванні порушує секрецію сечової кислоти, погіршує кровотік в нирках. Ацетазоламід надає слабкий сечогінний ефект, так як в дистальних відділах нефрона компенсаторно зростає реабсорбція NaHCO 3. Невелика частина бікарбонату реабсорбується без участі карбоангідрази. HCO 3 - , збільшуючи негативний електричний заряд на апікальній мембрані дистальних відділів нефрона, стимулює секрецію K +. Ацетазоламід підсилює екскрецію HCO 3 - в більшій мірі, ніж виведення Cl -. Резерви біка-

рбонату поступово виснажуються, що викликає метаболічний гіперхлоремічний ацидоз. Через кілька днів терапії настає звикання до гіперхлоремічного ацидозу і посилення канальцево-клубочкового зворотного зв'язку.

Ацетазоламід блокує карбоангідразу НЕ тільки в нирках, але і в інших тканинах. • У війчастому (циліарному) тілі очі гальмує секрецію внутрішньоочної рідини. • У м'якій мозкової оболонці пригнічує продукцію ліквору, що призводить до зниження внутрішньочерепного тиску і зменшення збудливості нейронів. • В парієтальних клітинах залоз шлунка порушує формування соляної кислоти. Ацетазоламід також розширює судини головного мозку і покращує мозковий кровотік, зменшує нейропатичний біль. Він добре всмоктується з кишечника. Сечогінна дія настає через 2 год після прийому, досягає максимуму через 6 год і триває 12 год. Зв'язок з білками плазми - 90-95%. Виводиться нирками в незміненому вигляді. Період напівелімінації становить 6-9 год. Ацетазоламід призначають всередину курсами по 3-5 днів з перервою на 2-3 дня. Перерва необхідна, щоб заповнити лужні резерви крові і компенсувати гіперхлоремічний ацидоз.

Ацетазоламід застосовують для курсового лікування відкритокутової глаукоми і купірування глаукоматозного кризу, терапії внутрішньочерепної гіпертензії, гідроцефалії, дисциркуляторної енцефалопатії, парціальних припадків і абсансів при епілепсії, посттравматичного головного болю, гострої гірської хвороби. Його призначають також при серцево-легеневої недостатності, емфіземі легенів, для корекції гіпохлоремічного алкалозу, гіперкаліємії і гиперфосфатемії. Ацетазоламід, створює лужну реакцію сечі, можна використовувати для розчинення цистинових каменів в нирках і для лікування неважких отруєнь ліками-кислотами (саліцилатами, барбітуратами), оскільки в лужному середовищі органічні кислоти дисоціюють, втрачають розчинність в ліпідах і здатність реабсорбобуватись простою дифузією.

В останній час ацетазоламід застосовують при центральній формі синдрому нічного апное, включаючи апное новонароджених. Ця форма апное характеризується порушенням дихання та зменшенням насичення крові киснем без змін механічних властивостей легень і прохідності дихальних шляхів. Центральне нічне апное виникає в результаті пошкодження дихального центру і хеморецепторних зон при неврологічних захворюваннях, вегетативних і альвеолярних гіповентиляціонних розладах, серцевої недостатності. У новонароджених причиною нічного апное є знижена чутливість дихального центру до вуглекислого газу, епізоди апное провокуються різким закидання голови, блювотою, болем, перегріванням. Лікувальна дія ацетазоламіду при центральному нічному апное засноване на розвитку гіперхлоремічного ацидозу, підвищує збудливість дихального центру.

При застосуванні ацетазоламіду можливий ряд побічних ефектів. • Виражена гіпокаліємія. • гіперхлоремічний ацидоз. • формування в нирках каменів через осадження фосфату кальцію в лужному середовищі. • Зниження кислотності шлункового соку. • Лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія. • Алергічні реакції, в рідкісних випадках - алергічний (еозинофільний) міокардит.

Гіпокаліємія проявляється сонливістю, порушенням орієнтації, парестезіями, паралітичною непрохідностю кишечника, нефропатією, порушеннями серце-

вого ритму. Для корекції гіпокаліємії обмежують вживання кухонної солі (2,0-2,5 г / добу), призначають дієту, збагачену калієм, застосовують калію і магнію аспарагінат. При важкому гіперхлоремічному ацидозі внутрішньовенно вводять натрію гідрокарбонат. Ацетазоламід протипоказаний при тяжкій дихальній недостатності (через неможливість компенсації метаболічного ацидозу збільшенням вентиляції легенів), уремії, цукровому діабеті, недостатності надниркових залоз, гіпокаліємії, схильності до ацидозу, в перші 3 міс вагітності. У хворих на цироз печінки терапія ацетазоламідом, посилюючи гіпокаліємію, створює небезпеку печінкової енцефалопатії (збільшується реабсорбція аміаку).

ОСМОТИЧНІ СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ

Осмотичні діуретики є високополярними речовинами (манітол, сечовина). Шестиатомний спирт манітол НЕ проникає через гістогематичні бар'єри (за винятком гломерулярного фільтра), сечовина має слабку здатність надходити з кровоносного русла в інтерстиціальну рідину. При внутрішньовенному введенні манітолу і сечовини значно зростає осмотичний тиск крові, що викликає перехід води з клітин і міжклітинної простору в кров. ОЦК спочатку збільшується, але потім по мірі розвитку сечогінного ефекту зменшується. Осмотичні діуретики знижують в'язкість крові, стимулюють секрецію предсердного натрійуретичного пептиду, пригнічують продукцію реніну. В якості сечогінного засобу використовують гідруретик маннітол. Він покращує кровопостачання нирок, стимулюючи утворення судинорозширювальних факторів - простагландину Е 2 і простацикліну в ендотелії ниркової артерії. Добре фільтрується в клубочках, але як полярна речовина НЕ реабсорбується. Підвищує осмотичний тиск первинної сечі, сприяє видаленню іонів і сечовини з мозкового шару нирок через розширені судини в кровотік. В результаті ліквідується осмотичний градієнт, необхідний для реабсорбції води з спадного коліна петлі нефрона. У висхідне коліно надходить розбавлена сеча з низькою концентрацією NaCl, що знижує градієнт реабсорбції іонів. Маннітол збільшує екскрецію Na + до 5-8%, помірно збільшує екскрецію К + , Н + , Са 2+ , Mg 2+ , Cl - , НСО 3 - і фосфатів, варіабельно змінює кислотнолужну рівновагу крові - може викликати як ацидоз, так і алкалоз. Маннітол вводять внутрішньовенно в вигляді 10-20% розчинів. Діурез посилюється через 15-20 хв і зберігається на підвищеному рівні в протягом 4-5 ч. Період напівелімінації маннітола становить 0,25-1,7 год.

Маннітол застосовують в якості дегидратуючого і сечогінного засобу по наступним показаннями. • Гострий приступ глаукоми і підготовка хворих глаукомою до хірургічного лікування. • Набряк мозку у пацієнтів з неушкодженим ГЕБ. Маннітол знижує внутрішньочерепний тиск на 60-80% і зменшує набухання нейронів, стабілізує лізосоми, пригнічує перекисне окислення ліпідів. • Гострий канальцевий некроз при шоці, сепсисі, гемолітичної реакції і інтоксикаціях. Маннітол покращує кровопостачання нирок і збільшує фільтрацію, видаляє детрит з канальців, знижує концентрацію нефротоксинів в первинній сечі, протидіє набуханню нефроцитів. • Гіпоосмолярний діалізний синдром. Маннітол перешкоджає швидкому зниженню осмотичного тиску позаклітинної рідини і набухання клітин, падіння артеріального тиску і розвитку набряку головного мозку. • Профіла-

ктика ішемії нирок при операціях з екстракорпоральним кровообігом. • Необхідність гемодилюції і форсованого діурезу при отруєннях (до настання стадії анурії). Передозування осмотичними діуретиками супроводжується сильною дегідратацією, артеріальної гіпотензією, тромбозом, спрагою, диспепсичними розладами і галюцинаціями. При травматичному набряку мозку осмотичні діуретики, проникаючи через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр, залучаючи за собою воду.

СИЛЬНОДІЮЧІ ДІУРЕТИКИ (ІНГІБІТОРИ СИМПОРТА Na+ -K+ -2Cl)

Сильнодіючі діуретики надають найбільш потужну сечогінну дію. За силою сечогінної дії їх можна розташувати в спадному порядку: буметанід > торасемід > фуросемід > етакринова кислота. Сильнодіючі діуретики є органічними кислотами. Фуросемід і буметанід мають сульфонамідну групу, торасемід є похідним сульфонілсечовини, етакринова кислота - проліка, похідне діхлорфеноксиуксусної кислоти. Активне з'єднання утворюється після зв'язування метиленової групи етакриновою кислоти з сульфгідрильної групою цистеїну. Сильнодіючі діуретики секретуються в проксимальних звивистих канальцях при участі транспортера органічних аніонів 3-го типу, надходять в первинну сечу і з її струмом досягають товстого сегмента висхідного коліна петлі нефрона. Тут, в апікальній мембрані нефроцитів, вони інгібують симпорт Na + -К + -2С1 - , блокуючи ділянку зв'язування С1 - на білці-сімпортері. Сильнодіючі діуретики підвищують синтез простагландинів групи Е і простацикліну з арахідонової кислоти жирових депо. Ці речовини розширюють ниркові артерії і покращують кровопостачання нирок. У нефроцитах діуретики інактивують Na + , К + -залежну АТФазу базолатеральної мембрани, мікросомальну Са 2+ -залежну АТФазу, аденилатциклазу, фосфодіестеразу, дегідрогеназу простагландинів, порушують тканинне дихання. Під впливом сильнодіючих діуретиків фракція Na + , яка єксректується, збільшується до 15-25%, зростає екскреція К + , Н+ , Са2+, Mg2+, Cl-.

Діуретики з сульфонамідною групою, пригнічуючи карбоангідразу в проксимальних звивистих канальцях, стимулюють екскрецію НСО3 - і фосфатів. Етакринова кислота послаблює дію вазопресину (АДГ) в збірних трубочках. В просвіті висхідного коліна петлі зменшується позитивний заряд, що викликається в нормі циклічним транспортом К + . Це зменшує реабсорбцію Са 2+ і Mg 2+ , розвивається виражена гіпомагніємія. Втрату Са 2+ компенсує його реабсорбція в дистальних звивистих канальцях. У дистальних канальцях і кірковому сегменті збірних трубочок у відповідь на надходження великої кількості NaCl і води відбувається надлишкова секреція К + і Н + . Гіпокаліємія в найменшій мірі розвивається при прийомі торасеміду внаслідок його антагонізму з альдостероном. Торасемід пригнічує секрецію альдостерону корою надниркових і порушує його зв'язування з рецептором в нефроцитах дистальних звивистих канальців. Сильнодіючі діуретики викликають метаболічний гіпохлоремічний алкалоз, так як збільшують секрецію в сечу Н + , в більшій мірі підвищують екскрецію Cl - , ніж НСО 3 - . Сечогінна дія фуросеміду і торасеміду зберігається при зниженні клубочкової фільтрації до 5-10 мл / хв, інші діуретики ефективні при клубочкової фільтрації НЕ менш 30 мл / хв. Сильнодіючі діуретики послаблюють Канальце-

во-клубочковий зворотний зв'язок, перешкоджаючи входу NaCl в клітини щільної плями, а також гальмують секрецію реніну. Сильнодіючі діуретики розширюють артерії і вени. Розширення артерій викликає гіпотензію. Венозне депонування крові знижує переднавантаження на серце. Позаклітинна вода видаляється з тканин через розширені вени в кров. У гладких м'язах судин сильнодіючі діуретики блокують симпорт Na + -K + -Cl - із зменшенням в цитоплазмі змісту Na + і активацією функції Na + / Ca 2+ - обмінника. Цей обмінник повертає в гладкі м'язи іони натрію в обмін на видалення у позаклітинне середовище іонів кальцію. Як відомо, збільшення ОЦК і вмісту Na + в крові необхідно в початковому періоді ХСН для підтримки серцевого викиду і достатнього кровопостачання органів. При збільшенні діастолічного обсягу і тиску крові в лівому шлуночку посилюються серцеві скорочення по механізму Франка-Старлінга. В подальшому, по мірі прогресування захворювання, виникає міогенна дилатація зі зменшенням сили серцевих скорочень. Діуретики підвищують венозне депонування крові (вже в перші 10 хв після внутрішньовенного введення), зменшують ОЦК і тиск наповнення лівого шлуночка (переднавантаження), створюючи умови для відновлення механізму Франка-Старлінга і посилення скорочувальної функції міокарда. Хворим з систолічною дисфункцією лівого шлуночка і застоєм крові (IIII функціональний клас ХСН) сильнодіючі діуретики, а також гидрохлоротіазід і споріднені діуретики призначають як можна пізніше протягом захворювання: при недостатній ефективності інгібіторів АПФ і обмеження вживання кухонної солі (до 5 г / добу) і рідини (до 1,5 л / добу). Діуретики призначають в малих дозах, комбінують з інгібіторами АПФ, блокаторами АТ 1 -рецепторів, βадреноблокаторами.

Калійзберігаючі діуретики додають, якщо інгібітори АПФ НЕ усувають гіпокаліємію. Торасемід в малих дозах (2,5-5,0 мг / добу) знижує АТ і перешкоджає ремоделюванню серця без впливу на добову екскрецію іонів і води. Показання до застосування сильнодіючих діуретиків наступні. • Гостра та хронічна серцева недостатність (II-III функціонального класу). • Набряк легень, серцева астма. • Цироз печінки з портальною гіпертензією і асцитом. • Набряки при нефротичному синдромі. • Гіпертонічний криз, еклампсія. • Артеріальна гіпертензія (застосовують торасемід). 15 • Необхідність форсованого діурезу при отруєннях водорозчинними токсинами. • Гіперкальціємічний криз при тривалому постільному режимі, грубої пальпації паращитовидних залоз, прийомі антацидних засобів. При лікуванні сильнодіючими діуретиками можливий ряд побічних ефектів. • Гіпокаліємія і гіпомагніємія (рідше - гіпокальціємія). • Гіпохлоремічний алкалоз. • Дегидратація, що раптово виникає профузний діурез (за добу виділяється до 6-10 л води). • Погіршення екскреції сечовини і креатиніну. • Ортостатична гіпотензія. • Неврит слухового нерва з оборотною нейросенсорною приглухуватістю (порушуються електролітний гомеостаз ендолімфи внутрішнього вуха і постачання киснем клітин спірального органу). • Гіперурікемія з загостренням подагри (знижується секреція сечової кислоти в проксимальних звивистих канальцях через конкуренцію з діуретиками за зв'язок з білками-транспортерами, зростає реабсорбція сечової кислоти у відповідь на значну втрату рідини). • Гіперглікемія (порушуються транспорт глюкози через мембрани клітин печінки і скелет-

них м'язів і її внутрішньоклітинна утилізація, зменшуються секреція інсуліну і активність рецепторів цього гормону). • Збільшення концентрації в плазмі крові холестерину атерогенних ЛНЩ, тригліцеридів, зниження вмісту холестерину ЛВЩ (в перші 3-6 міс терапії). • Інтерстиціальний нефрит. • Формування в нирках оксалатних і фосфатних каменів. • Гострий панкреатит (дуже рідко). • Шкірна висипка, фотодерматоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, диспепсичні розлади.

Специфічні побічні ефекти етакринової кислоти: шлункові кровотечі у хворих на виразкову хворобу, біль по ходу вени і тромбофлебіт при внутрішньовенному введенні. Етакринова кислота володіє вираженою ото і вестібулотоксичністю. Як правило, етакринову кислоту призначають при непереносимості діуретиків з сульфонамідною групою. Торасемід лише незначно змінює концентрацію сечової кислоти, глюкози і холестерину в крові, НЕ викликає гіпокаліємії, гіпомагніємії і гіпокальціємії. При раптовому припиненні терапії сильнодіючими діуретиками іноді виникає синдром віддачі зі значним зниженням сечоформування і вираженим калійурезом. Виняток становить припинення прийому діуретика тривалої дії торасеміду, НЕ супроводжується затримкою іонів натрію і води і екскрецією іонів калію. Сильнодіючі діуретики протипоказані при гіпокаліємії, дегідратації, алкалозі, печінкової недостатності (підсилюють печінкову енцефалопатію), важкої ниркової недостатності, механічної непрохідності сечовивідних шляхів, цукровому діабеті, панкреатиті, підвищеної чутливості, терапії 16 аміноглікозидними антибіотиками (посилюється вестибуло- і ототоксичність), в першій половині вагітності (погіршують плацентарний кровотік), у час грудного вигодовування. Етакринову кислоту НЕ призначають при виразковій хворобі і дітям до двох років.

СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ПОДАВЛЯЮТЬ РЕАБСОРБЦІЮ У ДИСТАЛЬНИХ ЗВИТИХ КАНАЛЬЦЯХ ТІАЗИДИ Й ТІАЗИДОПОДІБНІ ДІУРЕТИКИ (ІНГІБІТОРИ СИМПОРТА NA+ -Cl)

Найбільш популярний засіб групи тіазидів - похідне бензотіадіазина з сульфонамідною групою гідрохлоротіазід. Гідрохлортіазид є слабкою кислотою і, подібно до сильнодіючих діуретиків, піддається секреції в проксимальних звивистих канальцях (за допомогою транспортера органічних аніонів 1-го типу). Із струмом первинної сечі він досягає початкових відділів дистальних звивистих канальців. Пригнічує їх в апікальній мембрані симпорт Na + C1 - , приєднуючись до ділянки зв'язування C1 - на білці-сімпортері. Помірно інгібує карбоангідразу в проксимальних звивистих канальців, порушує біоенергетику нирок, пригнічує транспорт жирних кислот з крові до Нефроцитів. Гідрохлортіазид НЕ змінює або погіршує кровопостачання нирок. Його сечогінний ефект припиняється у пацієнтів з клубочкової фільтрацією нижче 30 мл / хв. При важких формах серцевої і ниркової недостатності сечогінна дію відсутня. Під впливом гідрохлортіазиду збільшується екскреція Na + (до 5-10%), К + , Н + , Mg 2+ , C1 - , незначно зростає виведення НС0 3 - і фосфатів, затримується в крові Са 2+ . Реабсорбція Са 2+ посилюється в проксимальних звивистих канальцях і петлі нефрона за механізмом обміну Na + / Са 2+ . Гіперкальціємія пригнічує секрецію паратиреоідін паращитовидними залозами, що порушує реабсорбцію Mg 2+ в товстому сегменті

висхідного коліна петлі. K + і H + секретується в дистальних звивистих канальцях і кірковому сегменті збірних трубочок далі місця дії гідрохлоротіазиду. Помірний сечогінний ефект гідрохлоротіазиду обумовлений скромною роллю дистальних звивистих канальців в реабсорбції Na + . Гідрохлортіазид НЕ порушує Канальцево-клубочкового зворотного зв'язку. Аналогічно сильнодіючим діуретикам він викликає гіпохлоремічний алкалоз. Гідрохлортіазид значно знижує артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії, так як зменшує ОЦК і розширює судини. У гладких м'язах артерій і вен він порушує вхід Na + , Ca 2+ і води, зменшує щільність і чутливість циторецепторів, що реагують на судинозвужувальні речовини. Гіпотензивний вплив гідрохлортіазиду втрачається після видалення нирок і при негативному балансі Na + у експериментальних тварин. Гідрохлортіазид НЕ розширює судини в експериментах in vitro. Гідрохлортіазид призначають хворим на артеріальну гіпертензію, особливо він ефективний при ізольованій систолічній і низькоренінової об'емзалежної артеріальної гіпертензії у літніх хворих. Ефективність гідрохлортіазиду вище у жінок.

Лікувальний ефект настає через 2-4 тижнів курсового прийому, при цьому значно знижується ризик мозкового інсульту, інфаркту міокарда і ХСН. Гідрохлортіазид зазвичай призначають в добовій дозі 12,5 мг. Максимальна добова доза становить 25 мг. При відсутності гіпотензивної дії в цій дозі терапію доповнюють калійзберігаючим діуретиком, інгібітором АПФ, блокатором АТ 1 - рецепторів або β-адреноблокатором (Не доведена ефективність комбінації з блокаторами кальцієвих каналів). Перевагою гідрохлоротіазиду є кальційзберігаюча дія, яка перешкоджає прогресуванню остеопорозу у літніх хворих і розвитку сечокам'яної хвороби. Більш того, при остеопорозі гідрохлоротіазид підвищує концентрацію в крові маркерів новоутворення кістки - N-телопептиду і остеокальцину, знижує концентрацію маркерів резорбції кісткової тканини - оксипроліна і лужної фосфатази. Гідрохлортіазид всмоктується з кишечника (65-75%), надає сечогінну дію через 1-2 год після прийому і протягом 10-12 ч. Виводиться з організму в незміненому вигляді, має період напівелімінації 2,5 ч. Гідрохлортіазид призначають всередину в протягом 3-7 днів з перервою на 3-4 дні або при тривалій терапії - 2-3 рази на тиждень.

Показання до застосування гідрохлортіазиду наступні: • ХСН (II-III функціонального класу); • артеріальна гіпертензія (самостійно і в комбінації з антигіпертензивними засобами); • цироз печінки з портальною гіпертензією і асцитом; • набряки при нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, за винятком важких форм з порушенням клубочкової фільтрації; • нефрогенний нецукровий діабет; • набряки, викликані терапією АКТГ і глюкокортикоїдами; • гіпокальціємія, остеопороз, гіпервітаміноз D; • бромізм (перешкоджає зв'язуванню Br із симпортером Na + -Cl -).

Побічні ефекти гідрохлортіазиду є дозозалежними і частково збігаються з небажаною дією сильнодіючих діуретиків. У ряду хворих при терапії з'являються: • гіпокаліємія, гіпомагніємія (небезпека шлуночкової тахікардії типу «піруета» і фібриляції шлуночків, некрозу і фіброзу міокарда, збільшення ризику раптової серцевої смерті); • гіперкальціємія; • гіпохлоремічний алкалоз (частіше при

безсолевої дієті, втрати хлоридів в зв'язку з блювотою або діареєю); • посилення гіперурикемії у хворих на подагру; • ортостатична гіпотензія; • підвищення концентрації в плазмі крові тригліцеридів і холестерину ЛНЩ; • гіперглікемія, інсулінорезистентність (виникає в результаті гіпокаліємії); • запаморочення, головний біль, ксантопсія, слабкість; • анорексія, диспепсичні розлади, загострення панкреатиту і холециститу; • зниження лібідо, еректильна дисфункція; • шкірна висипка, фотодерматоз, тромбоцитопенія. Гідрохлоротіазід незначно збільшує ризик розвитку карциноми нирок, хоча відомо, що на 1 випадок карциноми доводиться запобігання 20-40 інсультів і 4-18 смертей. Гідрохлортіазид протипоказаний при гіпокаліємії, важкій нирковій і печінковій недостатності, порушеннях мозкового кровообігу, подагрі, підвищеної чутливості до сульфаніламідів, в першій половині вагітності і під час грудного вигодовування. Призначення гідрохлортіазиду хворим на цукровий діабет 2-го типу оцінюється неоднозначно: з одного боку, він викликає гіперглікемію, з іншого - небажані метаболічні ефекти компенсуються профілактикою серцево-судинних ускладнень цукрового діабету. Тіазидоподібні діуретики мають сульфонамідну групу, по механізму дії близькі до гідрохлортіазиду, відрізняються повільним виведенням нирками і більшою тривалістю сечогінного ефекту. До засобам цієї групи відносяться: • хлорталідон; • клопамід; • индапамід. Тіазидоподібні діуретики приймають всередину.

Показання до призначення хлорталідону і Клопаміду такі ж, як для гідрохлоротіазиду. Індапамід застосовують при артеріальній гіпертензії. У дозі 2,5 мг він надає тільки гіпотензивний вплив, так як 80% молекул накопичуються в стінці артерій. Індапамід стимулює синтез простагландину Е 2 і простацикліну в ендотелії, послаблює реакцію гладких м'язів на пресорні фактори, перешкоджає входу в гладкі м'язи Са 2+ по потенціалозалежним каналам L-типу, викликає регрес гіпертрофії лівого шлуночка, проявляє властивості антиагреганта, зменшує мікроальбумінурію. Знижує АТ у 80% хворих, резистентних до терапії інгібіторами АПФ. Помірна сечогінна дія індапаміду розвивається до кінця 1-го тижня курсової терапії і стає максимальним через 3 міс. Споріднені діуретики переносяться краще, ніж гідрохлортіазид. Вони в меншій мірі порушують метаболізм ліпідів і вуглеводів. Більш того, індапамід збільшує в крові хворих на артеріальну гіпертензію концентрацію ЛВЩ, знижує концентрацію ЛНЩ і тригліцеридів, підвищує толерантність до глюкози. При ХСН лікування індапамідом проводять з обережністю внаслідок подовження інтервалу Q-T з небезпекою виникнення порушень серцевого ритму.

СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ПОДАВЛЯЮТЬ РЕАБСОРБЦІЮ У ДИСТАЛЬНИХ ЗВИТИХ КАНАЛЬЦЯХ І ЗБІРНИХ ТРУБОЧКАХ 19 КАЛІЙЗБЕРІГАЮЧИ ДІУРЕТИКИ

У головних нефроцитах кінцевої ділянки дистальних звивистих канальців і коркового сегмента збірних трубочок Na + реабсорбується через іонні канали апікальної мембрани без участі білків-транспортерів. Вхід Na + по іонним каналам в Нефроцитах, викликаючи деполяризацію апікальної мембрани, відкриває АТФ-залежні канали для виходу К+ в первинну сечу. Систему обміну Na + / К + активує мінералокортикоїд альдостерон. У вставних нефроцитах секретується Н

+ за допомогою протонної АТФази апікальної мембрани. Калійзберігаючі діуретики, порушуючи реабсорбцію Na+ , перешкоджають деполяризації апікальної мембрани головних нефроцитів, що веде до затримки К + в крові. Діуретики також зменшують секрецію Н + протонної АТФази вставних нефроцитів. Сечогінний ефект калійзберігаючих засобів слабкий, так як в дистальних відділах нефрона реабсорбується невелика кількість Na + . Діуретики збільшують фракцію Na + , яка екскретується, тільки до 3-5%, помірно підвищують виведення Cl - , зберігають в організмі К + , Н+ і Mg2+ , мало змінюють нирковий кровотік і фільтрацію. Калійзберігаючі діуретики при призначенні одночасно з сильнодіючими діуретиками і тіазидами усувають компенсаторне посилення реабсорбції Na + в дистальних відділах нефрона, а також зменшують гіпокаліємію.

Засоби цієї групи поділяють на антагоністи альдостерону і блокатори натрієвих каналів.

АНТАГОНІСТИ АЛЬДОСТЕРОНУ

Альдостерон надходить з крові до нефроцитів кінцевої ділянки дистальних звивистих канальців і коркового сегмента збірних трубочок через базолатеральну мембрану. У цитоплазмі він зв'язується з рецептором мінералокортикоїдів. Комплекс «альдостерон-рецептор» транспортується в ядро, де взаємодіє з ДНК і збільшує експресію генів, відповідальних за синтез сигнальних альдостероніндукованних білків (АІБ).

Ці білки мають такі ефекти. • Сприяють новоутворення і підвищують проникність натрієвих каналів апікальної мембрани. • Активують Na + , К + -залежну АТФазу базолатеральної мембрани. • Підвищують синтез АТФ в мітохондріях. В результаті альдостерон збільшує реабсорбцію Na + і секрецію К + . Рецептори мінералокортикоїдів локалізовані також на плазматичній мембрані нервових клітин, кардіоміоцитів, ендотелію і гладких м'язів судин, мезангіальних клітин нирок, фібробластів, моноцитів. Активація мембранних рецепторів супроводжується відкриттям кальцієвих каналів і експресією протеїнкінази С. Альдостерон викликає гіпертрофію і фіброз міокарда, гіпертрофію і гіперплазію гладких м'язів судин, послаблює продукцію N0 в ендотелії, погіршує нирковий кровотік, підвищує формування інгібітору активатора плазміногену 1-го типу з небезпекою мікротромбозів і фіброзу ниркових канальців.

АНТАГОНІСТИ АЛЬДОСТЕРОНУ

Альдостерон надходить з крові до нефроцитів кінцевої ділянки дистальних звивистих канальців і коркового сегмента збірних трубочок через базолатеральну мембрану. У цитоплазмі він зв'язується з рецептором мінералокортикоїдів. Комплекс «альдостерон-рецептор» транспортується в ядро, де взаємодіє з ДНК і збільшує експресію генів, відповідальних за синтез сигнальних альдостероніндукованних білків (АІБ). Ці білки мають такі ефекти. • Сприяють новоутворення і підвищують проникність натрієвих каналів апікальної мембрани. • Активують Na + , К + -залежну АТФазу базолатеральної мембрани. • Підвищують синтез АТФ в мітохондріях. В результаті альдостерон збільшує реабсорбцію Na + і секрецію К + . Рецептори мінералокортикоїдів локалізовані також на плазматичній мембрані нервових клітин, кардіоміоцитів, ендотелію і гладких м'язів судин, мезангіальних

клітин нирок, фібробластів, моноцитів. Активація мембранних рецепторів супроводжується відкриттям кальцієвих каналів і експресією протеїнкінази С.

Альдостерон викликає гіпертрофію і фіброз міокарда, гіпертрофію і гіперплазію гладких м'язів судин, послаблює продукцію N0 в ендотелії, погіршує нирковий кровотік, підвищує формування інгібітору активатора плазміногену 1-го типу з небезпекою мікротромбозів і фіброзу ниркових канальців.

Альдостерон як ліпофільна речовина добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр і, крім того, синтезується в ЦНС. Антагоністом альдостерону стероїдної структури (17-спіролактон) є спіронолактон. Цей діуретик по конкурентному принципу зв'язується з рецепторами мінералокортикоїдів в нефроцитах. Комплекс «спіронолактон-рецептор» НЕ володіє біологічною активністю і НЕ стимулює синтезу АІБ. На тлі дії спіронолактона через дефіциту АІБ знижуються кількість і проникність натрієвих каналів, активність Na + , К + залежної АТФази і енергозабезпечення її функції. Сечогінний ефект спіронолактону виражений при високій концентрації альдостерону в крові і розвивається тільки через 2-3 діб після початку курсової терапії. Тривалий латентний період необхідний для руйнування раніше синтезованих АІБ. Спіронолактон також пригнічує альдостеронсинтазу і пригнічує синтез альдостерону, блокує 5α -редуктазу, каталізує формування більш активної α-ізомера альдостерону. Спіронолактон, послаблюючи активуючий вплив альдостерону на розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів і проліферацію фіброзної тканини в серце, підсилює серцеві скорочення, полегшує діастолічне розслаблення серця, перешкоджає шлуночковій аритмії, викликаної кругової хвилею збудження. Спіронолактон пригнічує продукцію предиктора ремоделювання міокарду - мозкового натрійуретичного пептиду. Помірно знижує артеріальний тиск і постнавантаження на серце, надає ендотелійпротективну дію із збільшенням формування NO і простацикліну, перешкоджає розвитку гіпертрофії і гіперплазії гладких м'язів артерій і розвитку атеросклерозу.

Спіронолактон володіє низькою біодоступністю при прийомі всередину (30%), так як піддається пресистемній елімінації. Бере участь в ентерогепатичній циркуляції, в значній мірі (90%) зв'язується з білками плазми, виводиться з сечею в незміненому вигляді (20-35%). Утворює активні метаболіти - канренон і 7-α-тіометилспіронолактон. Вони відрізняються від спіронолактону великим аффінітетом до рецепторів мінералокортикоїдів і в меншій мірі зв'язуються з рецепторами андрогенів і прогестерону. Період напівелімінації спіронолактону становить 1,6 год, канренону - 16,5 ч. При ХСН період напівелімінації збільшується.

Показання до застосування спіронолактону наступні. • Первинний гіперальдостеронізм, або синдром Конна, - пухлина або двостороння гіперплазія кори надниркових залоз з низькореніновою гіпокаліємічною артеріальною гіпертензією і переважним підвищенням діастолічного АТ. • Систолічна і диастолічна серцева недостатність III-IV функціонального класу: при ХСН збільшується секреція альдостерону на тлі гіперактивності РАС і порушується інактивація альдостерону в печінці. • Артеріальна гіпертензія (в дозах, що перевищують 100 мг / добу, в комбінації з тіазидами і тіазидоподібними діуретиками). • Гіпокаліємія. • гіперандрогенемія у жінок.

Спіронолактон може викликати ряд побічних ефектів. • Гіперкаліємію. • Метаболічний ацидоз (високий ризик при цирозі печінки). • гінекомастія і імпотенцію у чоловіків, огрубіння голосу і порушення менструацій у жінок (блокує рецептори андрогенів і активує рецептори прогестерону). • Діарею, гастрит, пептичну виразку шлунка, ускладнену кровотечею (порушуються процеси репарації в слизовій оболонці шлунка). • Головний біль, тремор, атаксія, сонливість. • Шкірний висип, тромбоцитопенія. Спіронолактон, ліквідуючи гіпокалігістію, підсилює терапевтичну дію серцевих глікозидів, хоча прискорює біотрансформацію дигитоксину і зменшує поглинання серцевих глікозидів міокардом. При тривалому лікуванні спіронолактоном в великих дозах описані випадки раку молочної залози.

БЛОКАТОРИ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ

Прямий блокатор натрієвих каналів апікальної мембрани і протонної АТ-Фази кінцевого ділянки дистальних звивистих канальців і коркового сегмента збірних трубочок триамтерен має нестероїдні структуру. Це похідне птеридина, аналог ксантоптеріна (пігменту крил метеликів). Як органічна основа триамтерен секретується в проксимальних звивистих канальцях, із струмом сечі досягає апікальної мембрани епітелію дистальних звивистих канальців і коркового сегмента збірних трубочок. Триамтерен викликає сечогінний ефект незалежно від концентрації альдостерону в крові. Після його прийому всередину збільшення діурезу настає через 2-4 год і триває 7-9 ч. Триамтерен помірно (50-70%) всмоктується в кишечнику. Близько 50-80% його молекул пов'язані з білками плазми, 90% дози метаболізується в печінці, в тому числі утворюється активне похідне - 4- гідроксітріамтерену. Метаболіти триамтерена виводяться з сечею і жовчю. Період напівелімінації становить 4,2 год.

Триамтерен призначають при: • гіпокаліємії; • отруєнні літієм (літій транспортується до нефроцитів по натрієвих каналах апікальної мембрани); • синдромі Лиддла, або псевдогіперальдостеронізмі (в дистальних звивистих канальцях і збірних трубочках посилюються реабсорбція Na + і секреція К + , як при надлишку альдостерону, хоча його концентрація в крові нормальна, виникає гіпоренінова артеріальна гіпертензія із збільшенням ОЦК).

Для профілактики гіпокаліємії при тривалій терапії гідрохлоротіазидом застосовують комбіновані засоби: • триампур композитум, тріамтезід (містять 25 мг триамтерена і 12,5 мг гідрохлоротіазиду); • апотріазід (містить 50 мг триамтерена і 25 мг гідрохлоротіазиду);

Побічні ефекти триамтерена: гіперкаліємія, затримка екскреції сечовини, нудота, блювота, інтерстиціальний нефрит, фотодерматоз, хворобливі спазми литкових м'язів, зниження толерантності до глюкози. У хворих на цироз печінки триамтерен підвищує ризик розвитку макроцитарної анемії (блокує дигідрофолатредуктазу). При терапії триамтереном в сечі з'являються коричневі (рідше блакитні і зелені) кристали.

Калійзберігаючі діуретики протипоказані при гіперкаліємії, гострій нирковій недостатності, нефротичної стадії хронічного нефриту, уремії (небезпека гіперкаліємії), цукровому діабеті, вагітності, а також їх застосовують з обережніс-

тю при неповній атріовентрикулярній блокаді. Спіронолактон протипоказаний при епілепсії.

Триамтерен небезпечний у хворих на макроцитарну анемію. Його НЕ комбінують з НПЗЗ та інгібіторами АПФ. Більшість сечогінних засобів НЕ призначають амбулаторно особам, професія яких пов'язана з високою психічною і руховою активністю, а також перед хірургічними втручаннями, включаючи екстракцію зуба.

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ:

основна : – інгібітори АПФ; – діуретики, а також селективні антагоністи альдостеронових рецепторів: еплеренон (Інспра); – серцеві глікозиди; – -адреноблокатори (з інгібіторами АПФ): бісопролол, карведілол, метопролол-ретард.

допоміжна : антагоністи рецепторів до ангіотензину II, БКК (амлодипін);

додаткова (при певних клінічних ситуаціях): вазодилататори (нітрати, БКК), антиаритмічні, Неглікозидні кардіотоники, антиагреганти, непрямі антикоагулянти, глюкокортикоїди, синергисти серцевих глікозидів - Вітамінопрепарати (тіамін, кокарбоксилаза, піридоксин, нікотинова кислота, токоферол), кардіотрофічні засоби (глюкоза, стероїдні і нестероїдні анаболічні засоб.

Питання для самоконтролю:

1. *Ксантинові діуретики мають такі ефекти:*
   A. Кардіостимулюючий
   B. Бронхоспазмуючий
   C. Вазодилататорний
   D. Спазмолітичний
   E. Токолітичний

2. *Атерогенну дію мають:*
   A. Фуросемід
   B. Діакарб
   C. Гідрохлортіазид
   D. Тріамтерен
   E. Амінофілін

3. *Виражений метаболічний ацидоз викликає*:
   A. Буфенокс
   B. Оксодолін
   C. Фуросемід
   D. Діакарб
   E. Гідрохлортіазид

4. *У хворої на гіпертонічну хворобу на фоні застосування гідрохлортіазиду з'явилася сонливість, втрата апетиту, екстрасистолія, болі в м'язах. Що може бути причиною?*
   A. Гіпонатріємія

B. Гіперурикемія
C. Гіпокаліємія
D. Гіперкаліємія
E. Гіперкальціємія

5.*У хворого подагричний артрит. Який препарат необхідно призначити для пригнічення синтезу і посилення виведення сечової кислоти?*
A. Алопуринол
B. Уролесан
C. Бензбромарон
D. Ураліт
E. Фітолізин

Список використаних джерел:

Основна література.

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних фтів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін.Медицина. 2024. 335 с.
3. Фармакологія: навчально-методичний посібник з позааудиторної та аудиторної роботи здобувачів вищої освіти / С. Ю. Штриголь, І. М. Риженко, К. Г. Щокіна та ін. ; за ред. проф. С. Ю. Штриголя. – Харків : Вид-во НФаУ, 2023. – 277 с.
4. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2021. – 364 с.
5. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2022. – 352 с.
6. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
7. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
8. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок-1» фармація 2007-

2024 / Рожковський Я.В., Шемонаєва К.Ф., Антоненко П.Б. та ін. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т, 2024. 71с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
4. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
5. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
6. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с. 5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) 25 / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
7. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
8. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
9. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
10. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
11. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
12. Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 –

Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf

4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція № 11

Тема: «Антигіпертензивні та гіпертензивні лікарські засоби. Сучасні принципи лікування гіпертонічної хвороби.»

Актуальність теми: До ліків, що регулюють АКТ, відносять цілу групу фармакотерапевтичних засобів з різними механізмами дії (від центрального до периферичного). Їх дуже умовно можна поділити на 2 групи: гіпертензивні (що підвищують АКТ) і гіпотензивні (що знижують АКТ). Гіпертензивні підрозділяють на дві групи, що застосовуються при: а) гострому зниженні АКТ (прямі і непрямі адреноміметики); б) так званих нейроциркуляторних дистоніях за гіпотонічним типом (адаптогени, ГАМК-ергічні засоби, психостимулятори). Гіпотензивні, у свою чергу, підрозділяють на засоби, що діють системно, і тому застосовуються для лікування як первинної (єсенціальної гіпертонічної хвороби), так і вторинної (симптоматичної), і тих, що регулюють локальний кровообіг (мозковий, коронарний, периферичний). Найбільше практичне значення для лікаря мають гіпотензивні засоби. Величина АКТ залежить від динамічної роботи серця (хвилинного, ударного об'єму), периферичного опору судин току крові, в'язкості крові, її електролітного балансу та еластичності артерій. Велике значення має об'єм циркулюючої крові. Регулюються ці чинники нервовою й ендокринною системами, станом обміну речовин, кількістю рідини і солей у судинах. Дія гіпотензивних засобів може бути спрямована на різні ланки фізіологічної і біохімічної регуляції кров'яного тиску (нейротропні, міотропні, впливаючі на активність ренін-ангіотензивної системи та ін.).

Мета: Знати: фармакологію лікарських засобів, що впливають на діурез та кровяний тиск. • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати діуретики, антигіпертезивні 3 та гіпертензивні препарати в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного

професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань діуретиків та ліків, які впливають на кровяний тиск у практичній діяльності лікаря.

Основні поняття: поняття фармакокінетики, фармакодинаміки та фармакотоксикодинаміки лікарських засобів.

Зміст лекційного метеріалу:

Гіпертонія (гіпертензія) – розповсюджена хвороба, що проявляться підвищеним артеріальним тиском, а також збільшує ризик серцево-судинних захворювань.

У більше ніж 1 з 4 чоловіків і 1 з 5 жінок (а в цілому це понад 1 млрд людей у світі) відзначають артеріальну гіпертензію — захворювання, яке характеризується підвищенням артеріального тиску. В Україні було зареєстровано артеріальну гіпертензію у більше ніж 30% дорослого населення країни з тенденцією до постійного стійкого зростання показників. Важливо зауважити, що 60% пацієнтів з цією патологією — це особи працездатного віку, стан здоров'я яких суттєво впливає на трудові та економічні резерви країни.

Україна посідає перше місце серед країн Європи за смертністю населення від серцево-судинних захворювань, основною причиною яких є артеріальна гіпертензія (підвищення кров'яного тиску).

Щорічно цю хворобу вперше виявляють у 430 тисяч пацієнтів. Майже 20-25% всього дорослого населення має підвищений артеріальний тиск (показник, більший за 140/90 мм).

У нашій країні близько 12-13 млн хворих на артеріальну гіпертензію.

Артеріальна гіпертензія є одним із найпоширеніших факторів ризику розвитку патології серця, головного мозку і нирок та вважається однією з провідних причин передчасної смерті в усьому світі. Зокрема, в багатоцентрових контрольованих дослідженнях доведено пріоритетне значення цієї хвороби в розвитку таких серцево-судинних ускладнень, як інсульт та інфаркт міокарда, які зумовлюють підвищення інвалідизації та передчасної смертності населення.

Фактори, які найчастіше провокують виникнення гіпертонічної хвороби:

- Надмірна вага;
- Вживання в їжу солі у великих кількостях;
- Малорухливий спосіб життя;
- Зловживання алкоголем;
- Похилий вік;
- Часті стресові ситуації;
- Хронічна ниркова недостатність;
- Генетична схильність (якщо один з батьків хворіє на гіпертонічну хворобу, то з імовірністю у 50-60% захворіє й дитина, якщо обоє батьків – дитина матиме таку ж проблему практично у 100% випадків);
- Захворювання щитоподібної або надниркової залози;

- Куріння.

Тривалий час гіпертонія може протікати безсимптомно. Пацієнт часто навіть не здогадується, що у нього високий тиск, а це ускладнює перебіг хвороби.

Щоб виявити захворювання, необхідно контролювати артеріальний тиск – перевіряти його два рази на день протягом чотирьох тижнів.

Найкраще це робити за допомогою холтер-моніторингу Це метод, який дозволяє оцінити серцеву діяльність пацієнта в умовах дотримання звичного способу життя.

Також щоб діагностувати артеріальну гіпертензію необхідно зробити аналіз крові та електрокардіограму, УЗД серця та нирок, доплерографію судин шиї та проконсультуватися у кардіолога, офтальмолога і ендокринолога.

Для лікування артеріальної гіпертензії використовують різноманітні класи лікарських засобів, які мають різні механізми дії та побічні ефекти.

Класифікація:

I. *Нейротропні* —транквілізатори (діазепам, тезепам, гідазепам і ін.), нейролептики (аміназин, дроперидол, еглоніл), психоседативні (валеріана, пустирник), солі магнію (магнію сульфат);

II. Засоби, що впливають на *синаптичну передачу*:

1) переважно центральної дії:
   - центральні α_2-адреноміметики —клонідин / клофелін, гемитон /, метилдопа, гуанфацин;селективні агонисти імідазолінових рецепторів — моксонідин, рилметидин;

2) переважно периферичної дії:
   - β-адреноблокатори: неселективні — пропроналол, окспренолол, пиндолол; кардіоселективні — атенолол, метопролол, бісопролол, ацебутолол;
   - α-адреноблокатори: неселективні — піпроксан; α_1-адреноблокатори — празозин, доксазозин;
   - α-, β-адреноблокатори — лабеталол, карведилол, проксодолол;
   - симпатолітики — резерпін, раунатин, октадин;
   - гангліоблокатори — бензогексоній, пентамін;
   - блокатори серотонінових рецепторів — кетансерин, ритенсерин.

III. *Міотропні (вазодилататори):*

1) неселективні (спазмолітики):
   - ингибитори фосфодіэстерази — похідні ізохиноліну (папаверин, дротаверин /но-шпа/);
   - антагоністи аденозинових (пуринових) рецепторів і інгібітори фосфодіэстерази — ксантини (теофіллін, амінофіллін);
   - змішаного механізму дії — апресин /гідралазін/, дибазол, нікотинова кислота і її похідні (ксантинолу нікотинат /компламін/, нікошпан) и др.

2) селективні:
   - БКК — верапаміл, ніфедипін, амлодипін, дилтіазем;
   - активатори калієвих каналів — міноксидил, діазоксид;
   - донатори оксиду азота — нітропрусид натрію та ін.

IV. Засоби, що регулюють *водно-сольовий обмін і впливають на гуморальні механізми* регуляції АКТ:

1) сечогінні;

2) блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС)

а) інгібітори ангіотензин-І перетворюючого фермента (ІАПФ):

- короткої дії (6-12 год), що містять сульфгідрильні групи - каптоприл / капотен /;
- тривалої дії (24 год), що містять карбоксильну групу - лізиноприл, еналаприл, периндоприл, раміприл, трандолаприл і ін.;
- дуже тривалої дії (36 год), містять фосфорильну групу - лізиноприл.

б) антагоністи ангіотензин-ІІ рецепторів — лозартан, вальсартан, ірбесартан

в) прямі інгібітори реніну — аліскирен.

V. Препарати *рослинного походження* - глід, квіти липи, плід малини, квіти бузини чорної, трава сущениці топляної.

VI. *Комбіновані* препарати - адельфан (резерпін + гідралазин + гідрохлортіазид), сінепрес (резерпін + дігідроерготоксин + гідро-хлортіазид), кристепін (резерпін + дігідроергокрістин + клопамід), капозид (каптоприл + гідрохлортиазид), коренітек (еналаприл + гідрохлортиазид), папазол (папаверин + дібазол)та ін

ГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ.

Класифікація:

- адреноміметики - адреналін, ефедрин, норадреналін, мезатон;
- дофаміноміметіки - дофамін;
- глюкокортикоїди - гідрокортизон, преднізолон;
- мінералокортикостероїди - докса;
- аналептики - кофеїн, кордиамін, сульфокамфокаїн;
- -ті, що впливають на ренін-ангіотензинову систему - ангіотен-зінамід;
- адаптогени - препарати елеутерококу, женьшеню, левзеї та ін.

Нейротропні —транквілізатори (діазепам, тезепам, гідазепам і ін.), нейролептики (аміназин, дроперидол, еглоніл), психоседативні (валеріана, пустирник), солі магнію (магнію сульфат).

Нейротропні гіпотензивні засоби зменшують стимулюючий вплив на кровоносні судини симпатичних (судинозвужувальних) імпульсів. На відміну від них міотропні засоби впливають безпосередньо на гладкі м'язи судин.

Для зниження психоемоційного напруження, що провокує різкі підйоми артеріального тиску, використовують профілактично седативні ЛЗ (препарати брому, валеріани, пустирника), снодійні в малих дозах (фенобарбітал, нітразепам і ін.) І транквілізатори (сибазон, феназепам, хлозепид, триоксазин, мепротан і ін.). Їх застосовують переважно при транзиторною (скоромінущої) гіпертонії (1-я стадія хвороби), а також як допоміжні засоби при постійній гіпертензії.

Центральні α_2-адреноміметики —клонідин / клофелін, гемитон /, метилдопа, гуанфацин;селективні агонисти імідазолінових рецепторів — моксонідин, рилметидин.

КЛОНІДИН

Фармакодинаміка. Клонідин є антигіпертензивнимзасобом центральної дії. Механізм дії полягає в нейрогуморальній регуляції судинного тонусу, що відбувається у дві фази. Перша – стимуляція периферичнихадренорецепторів судинної стінки, що спричиняє короткочасне підвищення артеріального тиску протягом перших 20 - 40 хв. У цей період пацієнт повинен перебувати у спокійному, краще лежачому положенні. Друга фаза – проникненняклонідину через гематоенцефалічний бар'єр і стимуляція альфа$_2$-адренорецепторів у довгастому мозку центральної нервової системи, що сприяє активації гальмівних низхідних впливів на судинно-рухові периферичні механізми. В результаті артеріальний тиск знижується, усувається спазм периферичних судин. Клонідин є антагоністом імідазолінових рецепторів. Застосування препарату призводить до зниження як систолічного, так і діастолічного тиску, частоти серцевих скорочень, що зумовлене зниженням симпатичного тонусу і підвищенням вагусноговпливу на судини. Хвилинний об'єм крові і ударний об'єм серця зменшуються незначно. Тривале застосування клонідину приводить до зменшення гіпертрофії міокарда та покращання функції лівого шлуночка.

Клонідин виявляє також седативний і анальгезуючийефекти. За рахунок центральної дії здатен усувати сомато-вегетативні проявиопіатної та алкогольної абстиненції. Препарат знижує внутрішньо очний тиск зарахунок зменшення секреції та покращання відтоку водянистої вологи ока.

Фармакокінетика**.**

Клонідин швидко і повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті; біодоступність при внутрішньому застосуванні наближається до 100%. Після прийому препарату максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1 - 2 год. Гіпотензивний ефект розвивається через 30 - 60 хв, і триває протягом 8 - 12 год. Клонідин маєвисоку ліпофільність і широко поширюється в тканинах, включаючи центральну нервову систему. Приблизно 50% препарату, що циркулює в крові, метаболізуєтьсяв печінці з утворенням неактивних сполук: виводиться з сечею (40 - 60%) і зкалом (10%). Період напів виведення коливається в широких межах, становлячи в середньому 12 год (6 - 24 год). Елімінація клонідину сповільнюється у пацієнтів з вираженою нирковою недостатністю. Порівняно з чоловіками у жінок відзначено більш низький кліренс препарату та більш тривалий періоднапів виведення.

Показання для застосування. Артеріальна гіпертензія, у тому числі длякупірування гіпертонічного кризу; для лікування абстинентного синдрому при наркотичній залежності.

Спосіб застосування та дози. Дози для лікування необхідно підбирати суворо індивідуально. Клофелін приймають вранці, в обід або ввечері під час абопісля їжі, не розжовуючи, запиваючи невеликими ковтками рідини. ТаблеткиКлофеліну рекомендують приймати, починаючи з малих доз (0,075 мг) 2 - 3 рази на-

день. Якщо гіпотензивний ефект недостатній, разову дозу поступово збільшують через кожні 1-2 дні на 0,0375 мг (½ таблетки, що містить 0,075 мгКлофеліну) до 0,15 - 0,3 мг на прийом до 3 - 4 разів на день.

При недостатній ефективності препарату у підвищених дозах лікування доповнюють іншими антигіпертензивними засобами. У хворих літнього віку, особливо з проявами склерозу судин головного мозку, можлива підвищена чутливість до препарату, тому у них лікування починають з дози 0,0375мг. Максимальні добові дози становлять 0,3 - 0,45 мг, іноді – 1,2 -1,5 мг.

При наркотичній абстиненції Клофелін призначають в умовах стаціонару по 0,15 - 0,3 мг 3 рази на добу з інтервалом 6 - 8 год протягом 5 -7 днів. У випадку розвитку побічних ефектів разову дозу поступово знижують протягом 2 - 3 днів, а потім за необхідності відміняють.

Побічна дія. При застосуванні Клофеліну можуть спостерігатисяксеротомія, запор, реакції гіпер чутливості. У перші дні спостерігається також седативна дія, відчуття втоми, сонливість. Перевищення рекомендованих доз може спричиняти ортостатичну гіпотензію, колапс, втрату свідомості, порушення серцевого ритму (особливо у пацієнтів з патологією провідної системи серця). В окремих випадках при застосуванні препарату у високих дозах можуть спостерігатисягінекомастія, депресія, біль у навколо вушній залозі і поява виділень з носа.

МОКСОНІДИН

Фармакодинаміка.

Моксонідин є ефективним антигіпертензивним агентом. Наявні експериментальні дані свідчать про те, що центральна нервова система (ЦНС) є місцем антигіпертензивної дії моксонідину. Моксонідин є селективним агоністом імідазолінових рецепторів. Ці імідазолінчутливі рецептори сконцентровані у ростральному відділі вентролатеральної частини довгастого мозку – ділянці, яка вважається центром регуляції периферичної симпатичної нервової системи. Стимуляція імідазолінових рецепторів сприяє зниженню активності симпатичної нервової системи і знижує артеріальний тиск.

Моксонідин відрізняється від інших симпатолітичних антигіпертензивних засобів відносно низькою спорідненістю з відомими α_2-адренорецепторами порівняно з імідазоліновими рецепторами. Завдяки цьому седативний ефект і сухість у роті при застосуванні моксонідину виникають рідко.

У людини застосування моксонідину призводить до зменшення периферичного судинного опору з подальшим зниженням артеріального тиску. Антигіпертензивний ефект моксонідину був продемонстрований у подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих дослідженнях. Опубліковані дані свідчать, що застосування антагоніста ангіотензину II (АПА) разом із моксонідином пацієнтам з артеріальною гіпертензією з гіпертрофією лівого шлуночка при зниженні однакового рівня артеріального тиску дозволило досягти посилення регресу гіпертрофії лівого шлуночка порівняно з вільною комбінацією тіазиду і блокатора кальцієвих канальців.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після застосування внутрішньо моксонідин швидко (час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові – приблизно 1 година) та майже повністю абсорбується у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Абсолютна біодоступність становить приблизно 88 %, що вказує на відсутність значного метаболізму при первинному проходженні через печінку. Одночасне вживання їжі не впливає на фармакокінетику моксонідину.

Розподіл. Ступінь зв'язування з білками плазми крові, визначений *in vitro*, становить приблизно 7,2 %.

Біотрансформація. У зразках плазми крові людини було ідентифіковано лише дегідрогенізований моксонідин. Фармакодинамічна активність дегідрогенізованого моксонідину становить приблизно 1/10 активності моксонідину.

Виведення. Протягом 24-годинного періоду із сечею екскретується 78 % загальної дози моксонідину у вигляді незміненої сполуки і 13 % – у вигляді дегідрогенізованого моксонідину. Інші незначні метаболіти в сечі становлять приблизно 8 % дози. Менше 1 % дози виводиться з калом. Період напіввиведення моксонідину та його метаболіту становить приблизно 2,5 години та 5 годин відповідно.

Виведення моксонідину значною мірою залежить від кліренсу креатиніну. У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 30-60 мл/хв) стабільна концентрація у плазмі крові та період напіввиведення приблизно в 2 і 1,5 раза вищі, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок (ШКФ > 90 мл/хв).

Показання

Артеріальна гіпертензія.

Побічні ефекти

Найчастіші побічні реакції при прийомі моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, астенію та сонливість, запаморочення, дзвін у вухах, брадикардія, гіпотензія, нудота, ангіоневротичний набряк, висип, біль у спині, астенія.. Ці симптоми часто зменшуються після перших кількох тижнів лікування.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ: неселективні — пропроналол, окспренолол, пиндолол; кардіоселективні — атенолол, метопролол, бісопролол, ацебутолол (інформація надана в попередній лекції, засоби, що використовуються при ІХС, лекція 9).

α-АДРЕНОБЛОКАТОРИ: неселективні — пірроксан; α_1-адреноблокатори — празозин, доксазозин (інформація надана в іншій лекції, адренергічні засоби, лекція 3).

α-, β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ — лабеталол, карведилол, проксодолол (інформація надана в іншій лекції, адренергічні засоби, лекція 3).

СИМПАТОЛІТИКИ — резерпін, раунатин, октадин (інформація надана в іншій лекції, адренергічні засоби, лекція 3).

ГАНГЛІОБЛОКАТОРИ — бензогексоній, пентамін (інформація надана в іншій лекції, холінергічні засоби, лекція 2).

БЛОКАТОРИ СЕРОТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ — кетансерин, ритенсерин

Кетансерин

Фармакодинаміка

Є специфічним антагоністом НТ2-рецепторів; крім того, має помірну альфа-адреноблокуючу дію. Кетансерин блокує різні ефекти серотоніну, особливо його спазмогенний (що викликає різке звуження просвіту) вплив на м'язи судин та бронхів, вплив на агрегацію (склеювання) тромбоцитів. У зв'язку з поєднаним впливом на 5-НТ2(82)-серотонінові та альфа-адренергічні рецептори препарат викликає розширення кровоносних судин і чинить антигіпертензивну (знижуючу артеріальний тиск) дію.

Показання для застосування:

Кетансерин застосовують при лікуванні артеріальної гіпертензії (підйому артеріального тиску), для усунення (зняття) гіпертонічних кризів (швидкого та різкого підйому артеріального тиску), а також при порушеннях периферичного кровообігу (переміжна кульгавість, хвороба Рейно та ін.). Призначають також при тромбозах (порушенні прохідності судини): периферичних тромбофлебітах (запаленні стінки вен з їх закупоркою), гемороїдальному тромбозі (згортанні крові в розширених венах прямої кишки) та ін.

Побічні дії:

При застосуванні кетансерину слід враховувати можливість різкої гіпотензії (зниження артеріального тиску) при парентеральному (минаючи травний тракт) введенні; хворий повинен у цих випадках перебувати у положенні лежачи.

МІОТРОПНІ (ВАЗОДИЛАТАТОРИ)

НЕСЕЛЕКТИВНІ (СПАЗМОЛІТИКИ)

Інгібітори фосфодіэстерази — похідні ізохиноліну (папаверин, дротаверин /но-шпа/);

Но-шпа

Фармакодинаміка.

Дротаверин – похідне ізохіноліну, який проявляє спазмолітичну дію безпосередньо на гладку мускулатуру шляхом пригнічення дії ферменту фосфодіестераза IV (ФДЕ IV), що спричиняє збільшення концентрації цАМФ і, завдяки інактивації легкого ланцюжка кінази міозину (MLCK), призводить до розслаблення гладкого м’яза.

In vitro дротаверин пригнічує дію ферменту ФДЕ IV і не впливає на дію ізоферментів фосфодіестераза III (ФДЕ III) і фосфодіестераза V (ФДЕ V). ФДЕ IV має велике функціональне значення для зниження скорочувальної активності гладких м’язів, тому вибіркові інгібітори цього ферменту можуть бути корисними для лікування хвороб, які супроводжуються гіперрухливістю, а також різних захворювань, під час яких виникають спазми шлунково-кишкового тракту.

У клітинах гладких м’язів міокарда та судин цАМФ гідролізується здебільшого ізоферментом ФДЕ III, тому дротаверин є ефективним спазмолітичним засобом, який не має значних побічних ефектів з боку серцево-судинної системи та сильної терапевтичної дії на цю систему.

Дротаверин ефективний при спазмах гладкої мускулатури як нервового, так і м’язового походження. Дротаверин діє на гладку мускулатуру шлунково-

кишкової, біліарної, сечостатевої та судинної систем незалежно від типу їхньої автономної іннервації.

Він посилює кровообіг у тканинах завдяки своїй здатності розширювати судини.

Дія дротаверину є сильнішою за дію папаверину, абсорбція більш швидка та повна, він менше зв'язується з білками сироватки крові. Перевагою дротаверину є також те, що на відміну від папаверину, після його парентерального введення не спостерігається такого побічного ефекту як стимуляція дихання.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Дротаверин швидко всмоктується як після перорального застосування, так і після парентерального введення.

Розподіл. Він має високий ступінь зв'язування з альбумінами плазми крові (95-98 %), з альфа- та бета-глобулінами. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається протягом 45-60 хвилин після перорального застосування.

Біотрансформація. Після первинного метаболізму 65 % введеної дози надходить у кровообіг у незміненому вигляді. Метаболізується у печінці.

Виведення. Напівперіод біологічного існування становить 8-10 годин. За 72 години дротаверин практично повністю виводиться з організму, понад 50 % виводиться із сечею та приблизно 30 % – з калом. В основному дротаверин виводиться у формі метаболітів, у незміненій формі в сечі не виявляється.

Показання

Спазми кровоносних судин

Спазми гладкої мускулатури, пов'язані з захворюваннями біліарного тракту: холецистолітіаз, холангіолітіаз, холецистит, перихолецистит, холангіт, папіліт.

Спазми гладкої мускулатури при захворюваннях сечового тракту: нефролітіаз, уретролітіаз, пієліт, цистит, тенезми сечового міхура.

Як допоміжне лікування:

- при спазмах гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту: виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, гастриті, кардіо- та/або пілороспазмі, ентериті, коліті, спастичному коліті із запором і синдромі подразненого кишечнику, що супроводжується метеоризмом;
- головному болю напруження;
- при гінекологічних захворюваннях: дисменореї.

Побічні ефекти

З боку імунної системи. Поодинокі: алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку, висипання, свербіж, гіперемію шкіри, пропасницю, озноб, підвищення температури тіла, слабкість.

З боку серцево-судинної системи. Поодинокі: прискорене серцебиття, артеріальна гіпотензія.

З боку нервової системи. Поодинокі: головний біль, запаморочення, безсоння.

З боку шлунково-кишкового тракту. Поодинокі: нудота, запор, блювання.

Теофілін

Фармакодинаміка.

Механізм дії теофіліну полягає в неселективному інгібуванні фосфодіестерази. Інгібування фосфодіестерази III типу призводить до підвищення концентрації цАМФ в міофібрилах великих, середніх бронхів та бронхіол, внутрішньоклітинного перерозподілу іонів кальцію зі зниженням їх концентрації в цитозолі. Інгібування фосфодіестерази IV типу призводить до пригнічення функції опасистих клітин, еозинофілів, Т-лімфоцитів.

У терапевтичних концентраціях теофілін блокує аденозинові бронхоконстрикторні рецептори А1, та меншою мірою – бронходилатаційні рецептори А2. Теофілін знижує співвідношення А1/А2 та є ефективним антагоністом аденозинових рецепторів у концентраціях, що в 20-100 разів менші від тих, що необхідні для інгібування фосфодіестерази.

Стимулююча дія на дихальний центр призводить до посилення вентиляції легень за рахунок підвищення скорочувальної здатності міжреберних м'язів та діафрагми.

Теофілін, розширюючи легеневі судини, знижує тиск у малому колі кровообігу (знижує транзиторну гіпертензію в малому колі кровообігу під час нападу бронхіальної астми), покращує насосну функцію правого та лівого шлуночків серця.

Теофілін підвищує синтез та секрецію ендогенних катехоламінів, чинить діуретичну дію за рахунок підвищення ниркового кровообігу та клубочкової фільтрації. Чинить стимулюючу дію на центральну нервову систему.

Показання.

- Бронхіальна астма;
- хронічні обструктивні захворювання легень (хронічний обструктивний бронхіт, емфізема легень);
- легенева гіпертензія;
- синдром центрального нічного апное.

Побічні реакції.

Побічні реакції зазвичай спостерігаються при плазмових концентраціях теофіліну > 20 мкг/мл.

Імунна система: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, бронхоспазм.

Шкіра та підшкірна клітковина: шкірні висипання, ексфоліативний дерматит, свербіж шкіри, кропив'янка.

Травний тракт: печія, зниження апетиту/анорексія при тривалому застосуванні, нудота, блювання, біль у животі, діарея, гастроезофагеальний рефлюкс, загострення виразкової хвороби, стимуляція секреції кислоти шлункового соку.

Серцево-судинна система: пальпітація, тахікардія, зниження артеріального тиску, аритмії.

Нервова система: запаморочення, головний біль, неспокій, тремор, сплутаність свідомості, марення, судоми.

Психічні розлади: підвищена збудливість, дратівливість, безсоння, порушення сну.

Сечовидільна система: посилення діурезу, особливо у дітей, затримка сечовипускання у чоловіків літнього віку.

Інші: підвищення температури тіла, рабдоміоліз, метаболічний ацидоз, відчуття жару та гіперемія обличчя, підвищена пітливість, слабкість, задишка.

Лабораторні показники: під час лікування теофіліном можливі: гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіперурикемія, порушення кислотно-лужної рівноваги крові.

Побічні ефекти зменшуються при зниженні дози.

ЗМІШАНОГО МЕХАНІЗМУ ДІЇ — апресин /гідралазін/, дибазол, нікотинова кислота і її похідні (ксантинолу нікотинат /компламін/, нікошпан) и др.

Апресин

Вазодилатуючий засіб міотропної дії. Розширює переважно резистивні судини, зменшує ОПСС, знижує постнавантаження, артеріальний тиск. Збільшує МОК, ЧСС та силу серцевих скорочень, підвищує потребу міокарда у кисні. Знижує тонус судин нирок та підвищує нирковий кровотік, стимулює секрецію реніну та явища вторинного альдостеронізму із затримкою Na+ та води.

При внутрішньовенному введенні початок ефекту відзначається протягом 1 хв, максимальний ефект - через 10-80 хв; при внутрішньом'язовому введенні початок ефекту - через 15 хв, максимум - 3-4 год; при прийомі внутрішньо початок ефекту – через 1 год, максимум – 3-4 год.

Побічні дії

Порушення з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, периферичний поліневрит.

З боку ССС: зниження артеріального тиску, тахікардія, серцебиття, кардіалгія, стенокардія.

З боку органів чуття: сльозотеча, кон'юнктивіт, закладеність носа.

З боку системи травлення: зниження апетиту, нудота, блювання, запори.

Порушення з боку органів кровотворення: агранулоцитоз, лейкопенія, пурпура, панцитопенія.

Алергічні реакції: висипання на шкірі, васкуліт, лімфоаденопатія, гіперемія шкіри, гіпертермія.

Інші: підвищене потовиділення, затримка Na+ та води, "припливи" крові до обличчя, набряки, "гідралазиновий синдром" (вовчаковоподібний синдром, з визначенням в крові антинуклеарних антитіл, гломерулонефрит). Передозування. Симптоми: головний біль, надмірне зниження артеріального тиску, тахікардія, ішемія міокарда, інфаркт міокарда, підвищене потовиділення, шок.

СЕЛЕКТИВНІ:

– БКК — верапаміл, ніфедипін, амлодипін, дилтіазем;

активатори калієвих каналів — міноксидил, діазоксид

Іінформація надана в попередній лекції, засоби, що використовуються при ІХС, лекція 9.

ДОНАТОРИ ОКСИДУ АЗОТА — нітропрусид натрію

Фармакодинаміка. Периферійний вазодилататор змішаної дії.

Ніпрусид знижує артеріальний тиск як у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском, так і в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, причому ефективність препарату більш виражена при артеріальній гіпертензії. Він також знижує венозний тиск завдяки зменшенню периферичного венозного опору. Гіпотензивна дія препарату є результатом зниження тонусу артерій і вен за рахунок прямої міотропної дії. Препарат більш активний щодо вен, ніж артерій, однак ця різниця в дії значно менша, ніж у нітрогліцерину. Розширюючи периферичні артеріальні судини, Ніпрусид зменшує пост навантаження, напруження лівого шлуночка, знижує артеріальний тиск. Розширюючи периферичні вени, він зменшує перед навантаження на серце, що призводить до поліпшення системної та внутрішньо серцевої гемодинаміки, зниження тиску в малому колі кровообігу. Ніпрусид не впливає на гладку мускулатуру інших органів, крім судин. Він також не чинить прямої дії на вазомоторні центри, симпатичні нерви та адренергічні рецептори. Резистентність до гіпотензивної дії Ніпрусиду трапляється дуже рідко.

Під час терапії Ніпрусидом у пацієнтів з артеріальною гіпертензією відбувається незначне підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС), зниження серцевого викиду (СВ), серцевого індексу (СІ) та ударного індексу (УІ). Помірні дози натрію нітропрусиду розширюють ниркові судини без помітних змін ниркового кровообігу та зниження клуб очкової фільтрації.

Ніпрусид не чинить прямої дії на міокард, однак спричиняє розслаблення коронарних судин. Під час терапії Ніпрусидом знижується споживання міокардом кисню. У пацієнтів з рефрактерною серцевою недостатністю та/або гострим інфарктом міокарда Ніпрусид значно поліпшує функції лівого шлуночка завдяки збільшенню СВ, СІ, УІ і тиску наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ). У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю терапія Ніпрусидом призводить до невеликого, але клінічно значущого зниження ЧСС. Поліпшення серцевої функції супроводжується збільшенням діурезу та екскреції натрію.

Фармакокінетика. Після внутрішньо венного введення натрію нітропрусид швидко метаболізується ферментами еритроцитів у ціанід та ціан метгемоглобін, причому одна молекула натрію нітропрусиду утворює одну молекулу ціан метгемоглобіну та чотири іона ціаніду. Період на півжиття натрію нітропрусиду в сироватці крові - близько 2 хв. Більша частина ціаніду за участі роданази (тіосульфат ціанід-сератрансфер ази) печінки перетворюється в тіоціанат. Крім того, ціанід елімінується з крові шляхом зв'язування з метгемоглобін ом, який у нормі присутній в організмі в кількості близько 1 % від загальної кількості гемоглобіну. Тіоціанат виводиться з організму нирками. Період напів виведення тіоціанату в середньому 3 - 4 доби.

Показання для застосування.

- Гостра серцева недостатність, у тому числі при декомпенсації хронічної серцевої недостатності, а також інші стани, коли необхідно швидко зменшити пост навантаження на лівий шлуночок або перед навантаження на серце.
- Гіпертонічний криз будь-якої етіології, особливо при недостатній ефективності інших гіпотензивних засобів.

- Керована гіпотензія під час хірургічних операцій, в тому числі при оперативному втручанні з приводу феохромоцитоми, з метою зменшення операційної крововтрати.
- Спазм судин, спричинений отруєнням алкалоїдами ріжків.

Побічна дія.

- Гостра артеріальна гіпотензія. Нудота, блювання, підвищена пітливість, відчуття страху, головний біль, занепокоєння, відчуття дискомфорту за грудниною, тахікардія, загальмованість, запаморочення, парестезії та біль у животі спостерігаються, коли артеріальний тиск знижується занадто швидко. Проте ці симптоми швидко зникають, якщо інфузію Ніпрусиду тимчасово припинити, і продовжувати з повільнішою швидкістю.
- Центральна нервова система. Як і інші вазодилататори, Ніпрусид може підвищувати внутрішньо черепний тиск.
- Шкіра. Можливі подразнення та почервоніння шкіри в місці введення препарату.
- Ендокринна система. Тіоціанат, який накопичується в крові при тривалій інфузії натрію нітропрусиду, пригнічує поглинання та зв'язування йоду, тому можуть виникати симптоми гіпотиреозу.
- Інші. Зниження агрегації тромбоцитів, паралітична непрохідність кишечнику.
- Засоби, що регулюють *водно-сольовий обмін і впливають на гуморальні механизми* регуляції АКТ:

  1) сечогінні (інформація в лекції 10).

  ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИН-І ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТА (ІАПФ):каптоприл, еналаприл, фозиноприл

Інгібі́тори ангіотензинперетво́рюючого ферме́нту (АПФ) або Інгібі́тори ангіотензинконверту́ючого ферме́нту інгібують перетворюючий фермент пептидилдипептидазу, що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II, також послаблюють розпад брадикініну — сильний вазодилататор, який стимулює викид NO і простацикліна (простагландина I2). Гіпотензивна активність інгібіторів АПФ є наслідком інгібування дії ренін-ангіотензинової системи і посилення ефектів калікреїн-кінінової системи.

Ангіотензин II, що утворюється з ангіотензину I під час реакції за участю ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ, кінінази II), є потужним вазоконстриктором, первинним вазоактивним гормоном ренін-ангіотензинової системи та важливим компонентом патофізіологічних механізмів гіпертензії. Він також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз.

- Зменшують тонус артерій і вен *(*Зменшують *перед- та після навантаження)* антиангінальна дія
- Покращення ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації, зменшення гіпокаліемії *(сечогінний, нефропротекторне)*
- нормалізація ЧСС при тахикардії, протиаритмічна дія

- Зменшують тонус коронарних судин, Покращення кровопостачання міокарда антиангінальна дія
- Зменшують тонус судин головного мозку
- Зменшення дилатації та гіпертрофії серця
- Збільшення синтезу АТФ, креатинфосфату, глікогену
- ангіопротективна дія
- Покращення сприйняття, пізнавальної діяльності
- антиагрегатна дія
- протиатеросклеротичний
- Зменшення ПОЛ (каптоприл)
- Збільшення толерантності до глюкози (раміприл)

Фармакокінетика

Каптоприл та лізиноприл є активними ліками.

Еналаприл – проліки.

Після перорального прийому еналаприл малеат швидко всмоктується, засвоюється 60 % від прийнятої дози. Прийом їжі на його всмоктування не впливає. Пік концентрації еналаприлату у плазмі крові досягається приблизно через 4 години. Ефективний час напівнакопичення еналаприлату після багаторазового перорального прийому становить 11 годин. Ефективне пригнічення активності ангіотензинперетворювального ферменту відбувається через 2-4 години після прийому однієї дози еналаприлу малеату. Початок антигіпертензивної дії спостерігається через 1 годину, а максимальна дія - через 4-6 годин після прийому препарату. Тривалість дії залежить від дози, однак при рекомендованому дозуванні антигіпертензивний і гемодинамічний ефекти зберігаються не менше 24 годин. У діапазоні терапевтично значущих концентрацій у людини зв’язування з білками плазми крові не перевищує 60 %. Окрім перетворення в еналаприлат, даних про подальший значущий метаболізм еналаприлу малеату немає. Еналаприлат виводиться переважно нирками. Основним компонентом у сечі є еналаприлат (40 % від прийнятої дози) і незмінений еналаприлу малеат (біля 20 %).

Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування клінічно вираженої серцевої недостатності.
- Профілактика клінічно вираженої серцевої недостатності у пацієнтів із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду ≤ 35 %).

Небажані ефекти

- гіпотензія (початкові дози)
- порушення функції нирок (протеінурія), посилення дії НПЗЗ
- гіперкаліємія
- судинні набряки
- сухий кашель (сухі хрипи)
- зміна смаку, шкірні алергічні реакції (у 10 % хворих)

ембріотоксичність

АНТАГОНІСТИ АНГІОТЕНЗИН-II РЕЦЕПТОРІВ — лозартан, вальсартан, ірбесартан

Інгібітори рецепторів ангіотензину-II, або сартани — група антигіпертензивних препаратів, механізм дії яких полягає у блокуванні зв'язування ангіотензину-II з рецепторами ангіотензину-I, що приводить до вазодилятації, зниження виділення альдостерону, зниження реабсорбції натрію у нирках, що призводить в сумі до антигіпертензивного ефекту.

За характером метаболізму БРА розділяють на дві групи:

Проліки, для яких необхідна метаболічна трансформація і виділення активних метаболітів (лозартан, кандесартан, ольмезартан, азілсартан).

Ліки (телмісартан, ірбесартан, епросартан, вальзартан), які безпосередньо містять активні метаболіти і не потребують певної метаболічної трансформації.

З практичної точки зору переваги у призначенні ліків (перед проліками) слід надавати пацієнтам із супутнім ураженням гепатобіліарної системи, де певним чином здійснюється трансформація БРА в активні метаболіти.

За розчинністю серед сартанів виділяють гідро- та ліпофільні препарати. Гідрофільними є лозартан, валсартан та ірбесартан, які погано проникають через гематоенцефалічний бар'єр. До ліпофільних препаратів належать епросартан, кандесартан та телмісартан, які мають здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

За ступенем антагонізму до AT1-рецепторів виділяють конкурентні та неконкурентні інгібітори рецепторів ангіотензину-II. Конкурентні сартани оборотно зв'язуються з AT1-рецепторами та можуть бути витіснені надлишком ангіотензину-II. До цієї групи належать лозартан і епросартан. Неконкурентні сартани необоротно зв'язуються з рецепторами і тому не залежать від кількості ангіотензину-II. Проте із появою нових даних усі сартани розглядаються як конкурентні, і різниця між ними полягає у швидкості зв'язування, тому виділяють препарати з швидкою оборотною блокадою (лозартан, епросартан) та повільно оборотною блокадою (усі інші сартани**).**

Фармакодинаміка

Механізм дії інгібіторів рецепторів ангіотензину-II полягає у блокуванні зв'язування ангіотензину-II з рецепторами ангіотензину-I, що приводить до вазодилятації, зниженні виділення альдостерону, зниження реабсорбції натрію у нирках. Усі ці ефекти в сумі призводять до антигіпертензивного ефекту. Препарати групи мають різну спорідненість до рецепторів ангіотензину-II, через які реалізується дія ангіотензину-II. Так, спорідненість до AT1-рецепторів ангіотензину-II у валсартану у 20000 вище, чим до AT2-рецепторів.[10] У інших препаратів афінність до AT1-рецепторів нижча, та ступінь спорідненості до AT1-рецепторів по спаданню має такий вигляд — олмесартан > кандесартан > ірбесартан > телмісартан > лозартан > епросартан.

При тривалому застосуванні сартанів також спостерігається регрес гіпертрофії лівого шлуночка. Препарати групи також мають нефропротективні властивості, знижують інсулінорезистентність та протеїнурію при цукровому діабеті. Сартани не мають негативного впливу на обмін ліпідів. Крім цього лозартан

та частково телмісартан мають здатність підвищувати екскрецію сечової кислоти, що дає можливість застосовувати препарати групи при гіпертонії та супутній нефропатії та подагрі.

Частина препаратів групи (телмісартан, олмесартан) можуть запобігати проліферації гладком'язових клітин судин, що відповідно до сучасних уявлень про пригнічення проліферації гладком'язових міоцитів судин як одного із патогенетичних факторів розвитку атеросклерозу, сартани можуть розглядатись як препарати для зниження ризику ішемічної хвороби серця. Тривале лікування препаратами групи сартанів призводить до покращення колатерального кровообігу в мозковій тканині, зменшенню апоптозу нейронів, звуження великих церебральних судин, а значить, і захисту мозкових судин дрібного калібру, що найчастіше здатні до розривів, що дає здатність запобігати геморагічному інсульту.

Епросартан має додатковий механізм вазодилятуючої дії — він блокує пресинаптичні рецептори ангіотензину-I у симпатичній нервовій системі та гальмує вивільнення норадреналіну із закінчень симпатичних нервових волокон і тим самим зменшує стимуляцію адренорецепторів гладкої мускулатури судин.

Препарати групи (лозартан, валсартан) виявляють позитивний ефект на еректильну функцію у чоловіків. Згідно проведених досліджень, препарати групи (олмесартан, лозартан) можуть гальмувати розвиток раку підшлункової залози та інших пухлин. Крім того, сартани не впливають на метаболізм сильного вазодилятатору брадикініну та субстанції Р, що призводить до зменшення побічних ефектів, пов'язаних із накопиченням брадикініну (найчастіше — набряку Квінке**).**

Лозартан

Фармакодинаміка

Лозартан - це синтетичний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу АТ1) для перорального застосування. Ангіотензин II - потужний вазоконстриктор - є активним гормоном ренін-ангіотензинової системи та одним з найважливіших факторів патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв’язується з рецептором АТ1, який міститься у багатьох тканинах (наприклад, у гладких м’язах судин, надниркових залозах, нирках і серці), визначаючи низку важливих біологічних ефектів, у тому числі вазоконстрикцію і вивільнення альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію клітин гладких м’язів.

Лозартан селективно зв’язується з рецептором АТ1. В умовах*in vitro* та*in vivo* лозартан та його фармакологічно активний карбоксильний метаболіт (Е-3174) блокують усі фізіологічно вагомі впливи ангіотензину II, незалежно від джерела або шляху синтезу.

Лозартан не зв’язується і не блокує інші рецептори гормонів або іонні канали, важливі для серцево-судинної регуляції. Лозартан не пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) (кініназу II) - фермент, який сприяє розпаду брадикініну. З цієї причини не відбувається посилення побічних реакцій, опосередкованих брадикініном.

Під час застосування лозартану усунення негативної оборотної реакції ангіотензину II на секрецію реніну підвищує активність реніну у плазмі крові (АРП). Таке підвищення АРП призводить до зростання концентрації ангіотензину II у

плазмі крові. Хоча відбувається таке зростання, антигіпертензивна активність і супресія концентрації альдостерону у плазмі крові зберігаються, що свідчить про ефективну блокаду рецепторів ангіотензину II. Після відміни лікування лозартаном активність реніну у плазмі крові і показники рівня ангіотензинуII протягом 3 днів повертаються до початкових значень.

Як лозартан, так і його основний метаболіт мають вищу спорідненість з АТ1-рецепторами, ніж з АТ2-рецепторами. Активний метаболіт у 10-40 разів активніший, ніж лозартан.

З досліджень відомо, що одночасне застосування інгібіторівАПФ з антагоністами рецепторів ангіотензинуII пацієнтам, які мали в анамнезі серцево-судинні або цереброваскулярні захворювання чи цукровий діабет 2типу з ознаками ураження органів-мішеней, не виявляло суттєвого позитивного впливу на функціонування нирок та/або серцево-судинну систему та показники летальності, при цьому відзначався підвищений ризик виникнення гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії порівняно з монотерапією. У зв'язку з вищевказаним не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II пацієнтам із діабетичною нефропатією.

У дослідженні, в якому вивчали одночасне застосування аліскірену з інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок чи серцево-судинними захворюваннями, був виявлений високий ризик виникнення несприятливих наслідків, тому дослідження було зупинене. Інсульти та летальний наслідок від серцево-судинних порушень виникали набагато частіше у групі пацієнтів, які застосовували аліскірен, ніж у групі плацебо. Крім цього, небажані явища та серйозні побічні реакції, такі як гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та ниркова дисфункція, також були більш поширеними в групі пацієнтів, які лікувались аліскіреном, ніж у групі плацебо.

Фармакокінетика

Абсорбція

Після перорального прийому лозартан добре всмоктується і підлягає метаболізму першого проходження з формуванням активного карбоксильного метаболіту та неактивних метаболітів. Системна біодоступність таблеток лозартану становить приблизно 33%. Середні максимальні концентрації лозартану та його активного метаболіту досягаються відповідно через 1 годину і 3-4години.

Розподіл

Понад 99% лозартану та його активного метаболіту зв'язуються з протеїнами плазми крові, передусім з альбуміном. Об'єм розподілу лозартану становить 34 літри.

Біотрансформація

Приблизно 14% лозартану при внутрішньовенному введенні або пероральному застосуванні перетворюється на активний метаболіт. Після внутрішньовенного і перорального застосування лозартану калію, міченого 14С, радіоактивність у циркулюючій плазмі крові зазвичай пов'язана з лозартаном та його метаболітом. Мінімальне перетворення лозартану на його активний метаболіт спос-

терігалося приблизно в 1% випадків. Окрім активного метаболіту, утворюються і неактивні метаболіти.

Виведення

Плазмовий кліренс лозартану та його активного метаболіту становить 600 мл/хв і 50 мл/хв відповідно. Нирковий кліренс лозартану та його активного метаболіту становить приблизно 74мл/хв і 26 мл/хв відповідно. Якщо лозартан застосовувати перорально, приблизно 4% дози виділяється у незміненому вигляді зі сечею і приблизно 6% дози виділяється зі сечею у вигляді активного метаболіту. Фармакокінетичні властивості лозартану та його активного метаболіту лінійні при пероральних дозах лозартану калію до 200 мг.

Після перорального застосування концентрація у плазмі крові лозартану та його активного метаболіту зменшується поліекспоненційно з кінцевим періодом напіввиведення приблизно 2години і 6-9 годин відповідно. При дозі 100 мг 1 раз на добу лозартан і його активний метаболіт не накопичуються у плазмі крові у значній кількості.

Лозартан та його метаболіти виводяться як із жовчю, так і зі сечею. Після перорального застосування/внутрішньовенного введення 14С-міченого лозартану приблизно 35%/43% радіоактивно міченого препарату було виявлено у сечі і 58%/50% у калі.

Показання.

- Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у дорослих, а також у дітей віком від 6років.

- Лікування захворювання нирок у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу з протеїнурією ≥0,5г на добу - у складі комбінованої антигіпертензивної терапії.

- Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих, коли застосування інгібіторів АПФ вважається неможливим з причини несумісності, особливо при кашлі, або протипоказане. Пацієнтів із серцевою недостатністю, стан яких стабілізувався при застосуванні інгібітора АПФ, не слід переводити на лікування лозартаном. Фракція викиду лівого шлуночка у пацієнта повинна становити ≤40%, стан має бути клінічно стабільним, також пацієнтові слід дотримуватися встановленого режиму лікування щодо хронічної серцевої недостатності.

- Зниження ризику розвитку інсульту у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, підтвердженою за допомогою ЕКГ.

Побічна дія

найчастішим небажаним явищем при застосуванні лозартану було запаморочення.

З боку кровоносної та лімфатичної системи: анемія, тромбоцитопенія. *З боку імунної системи*: реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк і васкуліт.

З боку психіки: депресія.

З боку нервової системи: запаморочення, сонливість, головний біль, порушення сну, парестезія, мігрень, дисгевзія.

З боку органа слуху та рівноваги: вертиго, дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: прискорене серцебиття, стенокардія, синкопальний стан, фібриляція передсердь, гостре порушення мозкового кровообігу, ортостатична гіпотензія (у тому числі дозозалежні ортостатичні ефекти).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка, кашель.

З боку травної системи: біль у животі, кишкова непрохідність, діарея, нудота, блювання.

Гепатобіліарні розлади: панкреатит, гепатит, порушення функції печінки.

З боку шкіри та підшкірної основи: кропив'янка, свербіж, висип, фоточутливість.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: міалгія, артралгія, рабдоміоліз.

З боку нирок та сечовидільної системи: порушення функції нирок, ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи: еректильна дисфункція/імпотенція. *Загальні розлади*: астенія, втомлюваність, набряк, нездужання. *Результати досліджень*: гіперкаліємія, підвищення рівня АлАТ, підвищення рівня сечовини крові, сироваткового креатиніну та сироваткового калію, гіпонатріємія, гіпоглікемія.

Питання для самоконтролю:

Вирішити тести:

1. *У хворого з гіпертонічною хворобою при систематичному лікуванні антигіпертензивним засобом з'явився кашель. Яке з названих засобів може бути причиною даного побічного ефекту?*

A Клофелін
B Діхлотіазід
C Празозин
D Еналаприл
E Верапаміл

2. *Жінка 50 років звернулась до поліклініки із скаргами на головний біль, нудоту. Обстеження виявило початкову стадію гіпертонічної хвороби. Інтерн намагався виписати їй резерпін, але лікар-консультант заперечив це, вказавши на наявність супутнього захворювання. Який патологічний процес є протипоказанням до призначення резерпіну?*

A Нефрит
B Холецистит
C Виразкова хвороба шлунку
D Міокардит
E Панкреатит

3. *Хворому, що страждає на гіпертонічну хворобу (АТ - 200 / 110 мм рт. ст.), серед комплексної терапії лікар призначив анаприлін (пропранолол). Через 2*

тижні від початку прийому цього препарату він став скаржитися на почуттів задухи, утруднення дихання. Поясніть можливу причину ускладнень і вашу тактику в даній ситуації.

A Алергічна реакція. Препарат скасувати, призначити антигістамінні засоби
B Блокада бета1- адренорецепторів. Назначіть селективний бета 2 - адреноблокатор
C Міотропний бронхоспастичний дію. Назначіть еуфілін
D Збудження М- холінорецепторів. Назначіть атропін
E Блокада бета 2 - адренорецепторів. Назначіть селективний бета1- адреноблокатор

4. *У хворого розвинувся колапс. Який гіпертензивний засіб йому показаний?*

A Кордиамін
B Ніфедипін
C Каптоприл
D Верапаміл
E Аміодарон

5. *З якою групою діуретиків НЕ МОЖНА одночасно призначати гіпотензивні засоби, що відносяться до групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту?*

A Калійзберігаючі
B Тіазидні
C Петльові
D Ксантини
E Осмотичні

Список використаних джерел:

Основна література.

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних фтів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін.Медицина. 2024. 335 с.
3. Фармакологія: навчально-методичний посібник з позааудиторної та аудиторної роботи здобувачів вищої освіти / С. Ю. Штриголь, І. М. Риженко, К. Г. Щокіна та ін. ; за ред. проф. С. Ю. Штриголя. – Харків : Вид-во НФаУ, 2023. – 277 с.
4. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2021. – 364 с.

5. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2022. – 352 с.
6. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
7. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
8. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок-1» фармація 2007-2024 / Рожковський Я.В., Шемонаєва К.Ф., Антоненко П.Б. та ін. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т, 2024. 71с.
2. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
3. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
4. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
5. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
6. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с. 5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) 25 / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
7. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
8. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.

9. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
10. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
11. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
12. Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція № 12
Тема: «Засоби, що впливають на кровообіг і мікроциркуляцію.»

Актуальність теми: Актуальність цих засобів зумовлена тим, що серцево-судинні захворювання залишаються головною причиною смертності в Україні. Порушення мікроциркуляції є ключовим механізмом розвитку небезпечних патологій. Це ішемічна хвороба та інсульти. Щороку в Україні діагностують понад 820 тисяч випадків ішемічної хвороби серця. Корекція кровообігу критично важлива для запобігання незворотним ураженням мозку та серця. При цукровому діабеті використання ангіопротекторів допомагає уникнути ампутацій та сліпо-

ти. Сучасні умови (хронічний стрес) у 2 рази підвищують ризик судинних катастроф, роблячи вазопротектори частиною комплексної терапії.

Мета: Знати: фармакологію лікарських засобів, що впливають на стан мікроциркуляції. Уміти: обґрунтувати вибір і виписати ангіопротективні препарати дання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань протисклеротичні та ангіопротективні засоби у практичній діяльності лікаря.

Основні поняття: поняття фармакокінетики, фармакодинаміки та фармакотоксикодинаміки лікарських засобів.

Зміст лекційного метеріалу:

В даний час відбувається «омолодження» судинної патології, що призводить до інвалідизації осіб працездатного віку. ЛЗ, що покращують мікроциркуляцію, нормалізують проникність судин, поліпшують метаболічні процеси в ендотелії судин, тканинах організму, широко застосовуються при лікуванні ангіопатій різного генезу: діабетичних, запальних, атеросклеротичних і ін. В останні десятиліття в комплексній терапії ІХС, гіпертонічної хвороби та іншої серцево-судинної патології знайшли широке застосування, і навіть повчальне призначення, група гіполіпідемічних засобів.

Україна посідає перше місце серед країн Європи за смертністю населення від серцево-судинних захворювань, основною причиною яких є склероз судин серця головного мозку.

Фактори, які найчастіше провокують виникнення порушення кровообігу:

- Гіподинамія: Нестача руху призводить до застою крові, особливо в нижніх кінцівках, та зниження тонусу судин.
- Шкідливі звички: Куріння та надмірне вживання алкоголю викликають спазм капілярів і пошкоджують їхній внутрішній шар (ендотелій).
- Нездорове харчування: Надлишок солі, цукру та трансжирів сприяє згущенню крові й утворенню бляшок.
- Артеріальна гіпертензія: Високий тиск постійно травмує стінки дрібних судин, роблячи їх ламкими.
- Цукровий діабет: Підвищений рівень цукру руйнує мікросудини (мікроангіопатія), що є основною причиною ускладнень у нирках та очах.
- Ожиріння: Зайва вага створює додаткове навантаження на серце та сприяє системному запаленню судин.
- Дисліпідемія: Високий рівень «поганого» холестерину (ЛПНЩ) веде до звуження просвіту артерій
- Стрес: Викид адреналіну та кортизолу викликає тривалий спазм судин, порушуючи живлення тканин.

- Вікові зміни: З віком еластичність судин природним чином знижується, а мікроциркуляторне русло стає рідшим (рарефікація).
- Температурні впливи: Наприклад, при синдромі Рейно холод провокує різке звуження судин пальців
- Ендотеліальна дисфункція: Втрата судинами здатності адекватно розширюватися у відповідь на потреби організму.
- Запалення та оксидативний стрес: Пошкодження клітин вільними радикалами, що часто супроводжує хронічні хвороби

Класифікація лікарських засобів:
АНГІОПРОТЕКТОРИ
Класифікація:

1) ***Гіполіпідемічні*** *(антихолестеринемічні)* засоби:
   - *інгібітори всмоктування жовчних кислот* — аніонообмінні смолы або секверстанти жовчних кислот (холестирамін, колестипол);
   - *інгібітори всмоктування жовчних кислот* та *холестерину* — неоміцин, орлистат;
   - *інгібітори синтезу ліпідів* (холестерину, тригліцеридів):
     - статини або інгібітори редуктази гідроксиметил-глутарового кофермента А (ГМГ-КоА-редуктази) — ловастатин, симвастатин, аторвастатин та інші;
     - фібрати — фенофібрат, безафібрат, гемфіброзил та інші;
     - нікотинова кислота /ніацин, ендурацин/ та її похідні (ксантинола нікотинат);
     - різні — антиоксиданти ліпопротеїнів (пробукол), бігуаніди;

   - *ті, що сприяють катаболізму іекскреції стеринів* -препарати ненасичених жирних кислот (лінетол, ліпостабіл, омакор, омега-3 і ін.), ессенціале, ліпоєва кислота, рослинні (поліспонін, препарати часнику) і ін.

2)***Гіперальфаліпопротеїнемічні*** засоби— дифенін, біофлавоноїди.

3) Речовини, що ***стабілізують атерогенні ліпопротеїди*** — гепарин, хонсурид, хондроїтинсульфат.

4) ***Антиагреганти***:
   - *пригнічуючі синтез тромбоксану A_2*: інгібітори ЦОГ (ацетилсаліцилова кислота, аспірин-кардіо); інгібітори тромбоксантинсинтетази (дазоксибен);
   - *блокатори рецепторів на тромбоцитах*: АДФ (тиклопідін, клопідогрель); фактора, активуючого тромбоцити — ФАТ (кетотифен, гінкго білоба); серотоніну (кетансерин); гликопротеїнових типу IIb/IIIa (реопро, ламіфибан, тирофібан, ксемілофібан і ін.);
   - *аденозинергічні і інгибитори фосфодіестерази*: дипірідамол, пентоксифілін;
   - *підвищуюючі активність простациклінової системи*: епопростенол.

5) ***Антиоксиданти***:
   - *прямої дії*: жиророзчинні — токоферолу ацетат, аевіт, убіхінон, дибунол; водорозчині — аскорбінова кислота, біофлавоноїди (рутин, кверцетин); тіолові — глутатіон, цистамін, липамід, ліпоева кислота та інші.;

– *непрямої дії*: попередники глутатіону (глутаміновая кислота, компламін), індуктори пероксидаз (натрію селеніт) та інші.;

6) ***Ендотеліотропні***засоби:

– *зменшуючі активність брадикініну*— пармідін /ангінин, продектин, верантерол/;
– *антигіалуронідазні* — этамзилат /діцінон/, кальція добезилат, троксерутин /троксевазин, венорутон/;
– *рослинні* — екстракти плодів кінського каштану (есцин, ескузан), листя гінкго двулопастного (гінкго білоба, /танакан/) та інші.

7) ***Блокатори кальцієвих каналів***— ніфедіпін, амлодіпін та інші.

3. Загальна характеристика окремих груп препаратів. Механізми дії. Побічні дії. Показання і протипоказання до застосування.

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ. Етіопатогенетичні факторі . Класифікація препаратів:

- *міотропні* (спазмолітики) — препарати барвінка (вінпоцетин /кавінтон/, вінкамін), похідні ксантина (теофиллін, пентоксифіллін), похідні ізохіноліну (папаверин, дротаверин), дибазол, нікотинова кислота та її похідні (ксантинола нікотинат /компламін/, нікошпан) та інші;
- *α-адреноблокатори* — препарати алкалоїдів ріжків (дигідроерготамін, дигідроерготоксин і ін.) і їх аналоги (ніцерголін /серміон/);
- *блокатори кальцієвих каналів* — цереброваzотропні (німодіпін, цинаризин, флунаризин);
- *антагоністи серотоніну* — метисергід, перитол, пізотіфен /сандомігран/ і ін.;
- *покращуючі метаболічні процеси* — ноотропи (амінолон, пірацетам, пікамілон), белкові гідролізати (церебролізин, актовегін);
- *тромболітики* (антиагреганти, антикоагулянти, фібринолітики) і *інгібітори фібринолізу* (кислота амінокапронова).

Загальна характеристика окремих груп препаратів. Механізми дії. Небажані ефекти. Показання і протипоказання до застосування.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ МІГРЕНІ.

Класифікація препаратів:

– *для лікування нападів*:
  - специфічної (антимігренозної) дії — 5-HT_1-серотоніноміметики (суматриптан, золмітриптан и др.); α-адрено-блокатори и 5-HT_1-серотоніноміметики (засоби алкалоїдів — дигідроерготоксин, дигідроерготамін), кофеїн;
  - неспецифічної (аналгезуючої) дії: НПВС (парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, напроксен, індометацин), антиеметики (дофамінолітики — метоклопрамід та інші);
– *для профілактики:*β-адреноблокатори (пропранолол), антиконвульсійні засоби (карбамазенін, вальпроати), блокатори кальцієвих каналів (цинаризин, німодіпін), антидепресанти, 5-HT_2-серотонінoблокатори (метисергід, пізотифен, перитол і ін.), НПВС, кофеїн, клофелін, магнію сульфат та інші.

ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ ПОРУШЕННЯХ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ. Загальна характеристика окремих груп препаратів. Класифікація препаратів:

- *α-адреноблокатори* — тропафен, пірроксан та інші.
- *міотропні* — похідні ксантину (амінофіллін, інстенон, пентоксифіллін /трентал/, ксантинолу нікотинат), похідні ізохіноліну (папаверин, дротаверин /но-шпа/), похідні бензофурана (феникаберан), похідні имидазола (дибазол), рослинного та тваринного походження андекалін и др.).
- *ангіопротектори* — антихолестеринемічні, ендотеліотропні та інші.

Поняття про ВЕНОТОНІЗУЮЧІ ЗАСОБИ: ендотеліотропні, препарати алкалоїдів ріжків та ін.

- *препарати, що містять каштан кінський*: есцин (аесцін, вени-тан, репарил), ескузан;

– *препарати, що містять біфлавноід діосмін:* діосмін (діовенор); каторы (метисергид, пізотіфен, перитол і ін.), НПВС, кофеїн, клофелін, магнію сульфат і ін.

- *препарати, що містять рутозиди* (напівсинтетичні похідне рутина): троксерутин (венорутон, рутіновен, рутових, троксевазін);
- *препарати, що містять глюкофуранозид*: трибенозид (глівенол), проктоглівенол;
- *комбіновані засоби:* анавенол (ескулін, дігідроар-гокрістін, рутин); детралекс (діосмін, гесперидин), індовазін (троксерутин, індометацин) і т.д.

ІНГІБІТОРИ ВСМОКТУВАННЯ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ — аніонообмінні смоли або секверстанти жовчних кислот (холестирамін, колестипол)

Фармакодинаміка.

Холестирамін – аніонообмінна смола з четвертинними амонієвими групами на основі полістирольного полімерного каркаса. У вигляді хлориду він зв’язує жовчні кислоти in vivo та in vitro, обмінюючи хлорид-іон на іони жовчних кислот.

Фармакокінетика. Єдиним попередником жовчних кислот в організмі є холестерин. При нормальному травленні жовчні кислоти секретуються у кишечник. Основна частина жовчних кислот всмоктується з кишечнику та повертається у печінку за системою кишково-печінкової циркуляції. У сироватці крові здорових людей міститься лише досить невелика кількість жовчних кислот.

Холестирамін у кишечнику зв’язується з жовчними кислотами з утворенням нерозчинного комплексу, що виводиться з калом. Таким чином, частина жовчних кислот не повертається у печінку за системою кишково-печінкової циркуляції. У результаті втрати значної кількості жовчних кислот з калом при прийомі холестираміну відбувається посилене окислення холестерину з утворенням жовчних кислот, при цьому відзначається зниження вмісту бета-ліпопротеїду або ліпопротеїду низької щільності у плазмі крові, а також зниження вмісту холестерину у сироватці крові. Тому, незважаючи на збільшення синтезу холестерину у печінці, його вміст у плазмі крові знижується

Показання.

Холестирамін показаний як засіб ад'ювантної терапії (як доповнення до дієти та фізичних вправ) для зниження підвищеного вмісту холестерину у сироватці крові пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією з метою зменшення ризику атеросклеротичних уражень коронарних артерій та інфаркту міокарда. Холестирамін можна застосовувати як засіб для зниження підвищеного вмісту холестерину у пацієнтів із комбінованою гіперхолестеринемією та гіпертригліцеридемією, однак препарат не показаний у випадку, коли гіпертригліцеридемія є домінуючою патологією. Холестирамін можна застосовувати для симптоматичного лікування діареї, спричиненої жовчними кислотами у хворих із синдромом короткого кишечнику, а також для зняття свербежу при холестазі у зв'язку з частковою обструкцією жовчовивідних шляхів.

Побічні реакції.

Найчастіше при застосуванні холестираміну відзначаються запори, особливо при високій дозі препарату та у пацієнтів літнього віку (від 60 років). У більшості випадків ці побічні явища знімаються загальноприйнятою у таких випадках терапією. В окремих випадках може знадобитися тимчасове зниження дози або припинення застосування препарату.

Рідше виникають такі побічні явища як відчуття розтягнення шлунка, метеоризм, здуття живота, нудота, блювання, діарея, стеаторея, анорексія, печія, висипання на шкірі, подразнення шкіри, язика, періанальної зони, схильність до кровоточивості внаслідок гіпопротромбінемії (нестачі вітаміну К), погіршення зору у темряві внаслідок нестачі вітаміну А, гіперхлоремічний ацидоз у дітей, остеопороз, прояви нестачі вітаміну D. Інколи спостерігалась наявність ущільнень вмісту жовчовивідних шляхів, включаючи ущільнення вмісту жовчного міхура, що може бути проявом захворювання печінки, і не пов'язано із застосуванням препарату.

Зміни лабораторних показників: порушення функцій печінки. Гематологічні зміни: зміни величини протромбінового часу (зниження або збільшення), екхімози, анемія, кровотечі ясен. З боку скелетно-м'язової системи: біль у спині, м'язах, суглобах, артрит.

Неврологічні зміни: головний біль, запаморочення, тривожні стани, підвищена втомлюваність, шум у вухах, втрата свідомості, сонливість, ішіоневралгія, парестезія.

З боку нирок: гематурія, дизурія, палений запах сечі, діурез (збільшення виділення сечі). З боку органів зору: увеїт.

Реакції гіперчутливості: кропив'янка, бронхіальна астма, утруднення дихання, свистяче дихання. Інші зміни: зниження або збільшення маси тіла, підвищення лібідо, набряк залоз, набряк, карієс

ІНГІБІТОРИ ВСМОКТУВАННЯ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ ТА *ХОЛЕСТЕРИНУ*

— неоміцин, орлистат;

Фармакодинаміка.

Механізм дії препарату пов'язаний з утворенням ковалентного зв'язку із сериновимзалишком шлункової і панкреатичної ліпаз у порожнині шлунку і тонкої кишки. Фермент при цьому втрачає здатність розщеплювати жири, що надходять

з їжею уформі три гліцеридів, на вільні жирні кислоти, що всмоктуються, і моно гліцериди. Унаслідок цього зменшується кількість калорій, що надходять в організм, і, отже, знижується маса тіла пацієнта.

Після 24-40 годин відзначається збільшення концентрації жиру в калових масах. Після скасування препарату концентрація жиру повертається до вихідного рівня через 48-72 години.

Фармакокінетика.

Після прийому всередину орлістат практично не абсорбується зшлунково-кишковому тракті. При прийомі разової дози 360 мг концентрацію активної речовини в плазмі визначити не вдалося. Що означає, що концентраціяорлістата в плазмі крові нижче ніж 5 нг/мол.

Об'єм розподілу встановити не можна через дуже низьку системну абсорбцію орлістату. Зв'язування з білками плазми in vitro складає 99%. У мінімальних кількостях орлістат може проникати в еритроцити.

42% частини, що абсорбувалася, орлістату метаболізується в організмі з утворенням двох метаболітів, що через дуже низьку концентрацію в плазмі (у середньому 26 нг/мол і 108 нг/мол відповідно) і дуже слабко вираженій здатностіінгибірувати ліпазу, вважаються фармакологічно неактивними.

97% прийнятої дози орлістата виводиться з калом, з них 83% - у незмінному вигляді, екскреція із сечею всіх субстанцій не перевищує 2%. Період напів виведенняорлістату з організму (із сечею і калом) – 3-5 діб. Метаболіти орлістату інезмінна активна речовина можуть виводитися з жовчю.

Показання для застосування.

Терапія ожиріння або надлишкової маси тіла в сполученні з низько калорійною дієтою.

Побічна дія.

З боку ШКТ: маслянисті виділення з прямої кишки, виділення газів, імперативні позиви на дефекацію, стеаторея, частішання дефекації і нетримання калу (як правило, ці явища виникають тимчасово у перші 3 місяці лікування); рідко – болі або дискомфорт у животі, метеоризм, рідкий стул, болііі дискомфорт у прямій кишці.

Алергійні реакції: шкірні висипання, свербіж, ангіо невротичний набряк, анафілактичні реакції.

ІНГІБІТОРИ СИНТЕЗУ ЛІПІДІВ (ХОЛЕСТЕРИНУ, ТРИГЛІЦЕРИДІВ)

СТАТИНИ або інгібітори редуктази гідроксиметил-глутарового кофермента А (ГМГ-КоА-редуктази) — ловастатин, симвастатин, аторвастатин та інші;

Ловастатин

Фармакодинаміка.

Ловастатин – гіполіпідемічний засіб, що виділений ізштама *Aspergillus terreus.* В організмі метаболізується з утворенням бета-оксикислоти, яка конкурентно інгібує 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктазу (ГМК-КоА-редуктазу) та порушує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат. Інгібує синтез холестерину на стадії утворення мевалонової кислоти, посилює катаболізм холестерину, знижує в плазмі крові концентрацію холестерину, ліпопротеїдів низької

щільності (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ) апопротеїну В, меншою мірою препарат діє на три гліцериди і підвищує вміст ліпопротеїніввисокої щільності, які мають антиатерогенну дію. Препарат підвищує кількість рецепторів ЛПНЩ, прискорює сироватковий кліренс ЛПНЩ та холестерину.

Фармакокінетика.

Ловастатин абсорбується з травного тракту повільно і неповністю завдяки ліпофільності (33%), понад 95% зв'язується з білками крові, біодоступність близько 5%, метаболізується в печінці при першому проходженні заучастю системи цитохрому Р-450 (CYP 3A). Прийом їжі підвищує системнубіодоступність на 50%. Прийом соку грейпфрута разом із лов астатином підвищує концентрацію лов астатину в 12 разів, активних метаболітів майже в 4 рази. Стабільна терапевтична концентрація препарату досягається на 2 - 3 добу. Препарат проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, накопи чується в печінці, де оксилюється до бета-оксикислоти 6-оксипохідного таінших метаболітів, частина яких зберігає активність блокаторів ГМГКоА-редуктази. 10% препарату екскретує нирками, 83% - кишечником, певна частина– з жовчю. Виражений гіполіпідемічний ефект розвивається через 4 – 6 тижнів. Період напів виведення препарату – близько 2 годин.

При прийомі внутрішньо пік концентрації лов астатину в крові спостерігається через 1 - 2 год.

Показання для застосування**.**

Препарат застосовується для зниження підвищених рівнів загального холестерину і холестерину ЛПНЩ у пацієнтів зпер винною гіперхолестеринемією при відсутності ефекту не медикаментознихзаходів, у тому числі дієтотерапії.

Комбінована гіперхолестеринемія з гіпертри гліцеридемією, колигіперхолестеринемія є основним захворюванням.

Побічна дія.

Міалгії, слабкість у м'язах, міопатія/рабдоміоліз, зможливим розвитком гострої ниркової недостатності. Клінічний стан супроводжується підвищенням показника креатинфосфокінази більше, ніж у 10 разів порівняно з нормою; гепатит, холестатична жовтяниця, можливий некрозгепатоцитів. Серед лабораторних показників гепатотоксичності препарату маєзначне підвищення печінкових трансаміназ, більше ніж у 3 рази порівняно зверхньою межею норми; нудота, блювання, печія, втрата апетиту, біль у животі, запори, метеоризм, сухість у роті, розлад смаку, анорексія; запаморочення, головний біль, слабкість, безсоння, судоми, парестезії; артралгії, психічні порушення; алергічні реакції (кропив'янка, набряк Квінке); токсичний епідермальний некроліз, гемолітичні анемії; атрофія зорового нерва, катаракта, лейкопенія, тромбоцит опенія.

ФІБРАТИ — фенофібрат, безафібрат, гемфіброзил та інші

Фенофібрат

Фенофібрат є похідною речовиною фіброєвої кислоти, ліпідомодифікуючі ефекти якої у людини опосередковані активацією рецептора, що активується проліфератором пероксисом типу α (PPARα); через активацію PPARα фенофібрат посилює ліполіз та виведення з плазми атерогенних часточок, багатих на три-

гліцериди, шляхом активації ліпопротеїнліпази та зменшення утворення апопротеїну CIII; активація PPARα також викликає підвищення синтезу апопротеїнів AI та AII; вищезазначені ефекти фенофібрату на ліпопротеїни призводять до зменшення фракції ліпопротеїнів дуже низької та низької щільності (ЛПДНЩ та ЛПНЩ), що містять апопротеїн В, та збільшення фракції ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), що містять апопротеїни AI та AII; крім того, шляхом модуляції синтезу та катаболізму фракцій ЛПДНЩ фенофібрат посилює кліренс ЛПНЩ та зменшує кількість дрібних щільних ЛПНЩ, рівень яких підвищений у осіб із атерогенним ліпопротеїновим фенотипом, що часто зустрічається у пацієнтів із ризиком розвитку ІХС.

Показання

Як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія, у тому числі з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим СС ризиком на додаток до терапії статином, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється; діабетична ретинопатія: показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з ЦД 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією.

Побічна дія

Зниження рівня гемоглобіну; зниження кількості білих клітин крові; гіперчутливість; головний біль; тромбоемболії (легенева емболія, тромбоз глибоких вен); біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм; панкреатит; підвищення рівня трансаміназ; жовчнокам'яна хвороба; гепатит; шкірні реакції гіперчутливості (висип, свербіж, кропив'янка); алопеція; реакції фоточутливості; м'язові розлади (міалгія, міозит, м'язові спазми та слабкість); статева дисфункція; підвищений рівень гомоцистеїну в крові; підвищений рівень креатиніну в крові; підвищений рівень сечовини в крові; інтерстиціальна хвороба легень; рабдоміоліз; жовтяниця, ускладнення жовчнокам'яної хвороби (холецистит, холангіт, жовчна коліка); тяжкі шкірні реакції (мультиформна еритема, с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз); стомлюваність.

ТІ, ЩО СПРИЯЮТЬ КАТАБОЛІЗМУ ІЕКСКРЕЦІЇ СТЕРИНІВ -препарати ненасичених жирних кислот (лінетол, ліпостабіл, омакор, омега-3 і ін.), ессенціале, ліпоєва кислота, рослинні (поліспонін, препарати часнику)

Ліпостабіл

Фармакодинаміка

Основними діючими речовинами препарату є компоненти рослинного походження – поліненасичені кислоти та «есенціальні фосфоліпіди» (жири холінфосфорної кислоти). Ліпостабіл впливає на патологічні процеси, що протікають в організмі, зокрема, нормалізує вміст ліпопротеїнів у крові. Ліпопротеїни, збагачені поліненасиченими кислотами, краще захоплюють атерогенний холестерин, що сприяє розвитку атеросклерозу і прискорюють процес його виведення з орга-

нізму. Ліпостабіл сприяє зменшенню атеросклеротичних уражень судин, нормалізує показники в'язкості крові.

Фармакокінетика

Препарат метаболізується у печінці. З організму виводиться у вигляді жовчних кислот із жовчю.

Показання

Ліпостабілу показано при патологіях, пов'язаних з гіперліпопротеїнемією, у тому числі:

Гіпертригліцеридемія;

Гіперхолестеринемія;

Атеросклероз;

Нефротичний синдром;

Порушення коронарного, периферичного та церебрального кровообігу;

Стенокардія;

Період реабілітації після інсульту та інфаркту міокарда;

захворювання судин (особливо за наявності цукрового діабету);

Профілактика тромбоемболії під час підготовки до хірургічної операції.

Побічні ефекти

Алергічні реакції на компоненти Ліпостабілу

Інші групи подані в лекціях 9 та наступних лекціях.

Питання для самоконтролю:

Вирішити тести:

1. *Вкажіть гіпотензивний засіб із групи блокаторів кальцієвих каналів з переважним впливом на судини.*

A Ніфедипін
B Верапаміл
C Метопролол
D Празозин
E Дилтіазем

2. *Хворий страждає на гіпертонічну хворобу. Який гіпотензивний засіб з групи блокаторів кальцієвих каналів необхідно призначити?*

A Амлодипін
B Ізадрин
C Празозин
D Талінолол
E Хінідин

3. *Хворому на атеросклероз було призначено антиатеросклеротичний засіб. Який це препарат?*

A Ловастатин
B Циклометіазид
C Пірацетам

D Дексаметазон
E Бутадіон

4.*Назвіть провідний механізм протиатеросклеротичної дії клофібрату (фенофібрату):*

A Знижує рівень тригліцеридів
B Пригнічує всмоктування холестерину
C Зв'язує жовчні кислоти в тонкій кишці
D Має антиоксидантну дію
E Пригнічує вивільнення вільних жирних кислот із жирової тканини

5.*Для лікування та профілактики атеросклерозу застосовують препарати різних груп. До гіпохолестеринемічних препаратів ліпідної природи можна віднести:*

A Поліненасичені жирні кислоти
B Статини
C Алопуринол
D Гепарин
E Аспірин

Список використаних джерел:

Основна література.

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних фтів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Клінічна фармакологія: навчальний посібник / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін.Медицина. 2024. 335 с.
3. Фармакологія: навчально-методичний посібник з позааудиторної та аудиторної роботи здобувачів вищої освіти / С. Ю. Штриголь, І. М. Риженко, К. Г. Щокіна та ін. ; за ред. проф. С. Ю. Штриголя. – Харків : Вид-во НФаУ, 2023. – 277 с.
4. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2021. – 364 с.
5. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Ґрем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг-Київ: Медицина, 2022. – 352 с.
6. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.

7. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
8. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Клінічна фармація : підручник / за ред. В. П. Черних. – Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2019.
2. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок-1» фармація 2007-2024 / Рожковський Я.В., Шемонаєва К.Ф., Антоненко П.Б. та ін. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т, 2024. 71с.
3. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О.М.Біловола. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 544 с.
4. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
5. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
6. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
7. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с. 5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) 25 / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
8. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
9. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
10. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
11. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.

12. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
13. Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція № 13

Тема: "**Гормональні засоби, їх синтетичні замінники і антагоністи."**

Актуальність теми: Гормони є інкреторними речовинами залоз внутрішньої секреції. Вони контролюють процеси росту і розвитку організму, репродуктивні процеси, моделюють захисні реакції, впливаючи на обмін речовин. Вони високо біологічно активні та специфічно активні. Гормональні препарати широко використовуються не тільки в клінічній ендокринології, але і в інших галузях медицини (замісна, стимулююча та неспецифічна терапія). Гормональні препарати разом з антигормональними препаратами можуть застосовуватися для пригнічення функції залоз внутрішньої секреції.

Препарати стероїдних гормонів та антигормональні препарати широко використовуються в медицині для специфічної терапії (лікування захворювань, що виникають внаслідок дефіциту або надлишку певних гормонів), і як засоби неспецифічної терапії для лікування неендокринної патології. Більше того, розвиток сучасних контрацептивів є одним із важливих напрямків фармакології та ме-

дицини. Однак оральні контрацептиви не є безпечними препаратами. Їх призначення повинно бути суворо обґрунтованим і базуватися на клінічних та лабораторних дослідженнях гормонального фону жінок. Анаболічні засоби також відіграють важливу роль у метаболічній фармакології та терапевтичній практиці. Однак анаболічні речовини зі структурою стероїдів мають багато небажаних ефектів у разі нераціонального використання.

Мета: Знати: фармакологію гормонів, їх синтетичних замінників і антагоністів • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати гормонів, їх синтетичних замінників і антагоністів в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань гормонів, їх синтетичних замінників і антагоністів у практичній діяльності лікаря.

Основні поняття: ендокринна система, механізми регуляції продукції гормонів, класифікація гормональних препаратів, види гормонотерапії, побічні ефекти гормональних препаратів.

Зміст лекційного матеріалу:

Ендокринна система виконує функцію регулювання та координації діяльності внутрішніх органів і системи, забезпечує свою дію на органи та систему організації за рахунок синтезу та впливу на клітини-мішені специфічних речовин, які отримали назвами «гормони».

Гормони - це хімічні субстанції, що представляють собою БАР, які продукуються залозами внутрішньої секреції, що діють на кров і діють на органи та тканини-мішені. Термін «гормон» походить від грец. «hormao» - збуджують, примушують, спонукають до активності. У сучасному розумінні гормони - це біологічно активні речовини, що регулюють обмін речовин та функції організму. Гормони - це високоспеціалізовані сигнальні молекули, що контролюють ряд важливих процесів, які протікають в периферичних органах і тканинах, у тому числі, які розташовані далеко від ендокринних залоз (І. А. Держевецька).

Для гормонів характерно: • дистантність дій; • висока біологічна активність; • специфічність; • вплив через специфічні рецептори; • здійснення ефектів через посередники.

Розрізняють наступні види гормональної фармакотерапії:

1. замісна терапія (наприклад, введення інсуліну хворим на СД, призначення естрогенів жінкам після резекції яєчників);

2.інгібіруюча терапія з метою пригнічення продукції власних гормонів при їх надлишку (наприклад, при тиреотоксикозі);

3.симптоматична терапія, коли у хворих ніяких гормональних порушень немає, а гормони призначаються за іншими показаннями - наприклад, преднізолон у якості протизапального засобу для лікування тяжких хворих на БА або як про-

тизапальні засоби при шоці будь-якої етіологіїї для забезпечення системної гемодинаміки та ін.

Гормони функціонують як хімічні посередники, переносячи інформацію про ці зміни в різні органи та тканини. Відкрита реакція клітин на дію гормони визначається як хімічною будовою гормону, так і типом клітин, на яку спрямована його дія. Гормони присутні в крові в дуже низькій концентрації та їх дія зазвичай короткочасна. Це обумовлено, по перше, регулюванням їх синтезу та секреції і, по друге, висока швидкість інактивації циркулюючих гормонів. Основні зв'язки між нервовою та ендокринною системами регулювання здійснюються за допомогою спеціальних відділів мозку - гіпоталамуса та гіпофізу. У системі нейрогуморальної регуляції існує своя ієрархія, вершиною якої є ЦНС і чітка послідовність протікання процесів. В інших системах гормональної регуляції можна представити наступним чином (слайд 2).

Системи регулювання обсягу речовин та функцій організму формують три ієрархічних рівня: Перший рівень - центральна нервова система. Нервові клітини отримують сигнали, що поступають із зовнішніх і внутрішніх середовищ, перетворюють їх у форму нервового імпульсу, який у синапсі викликає звільнення медіатора. Медіатори визивають зміни метаболізму в ефекторних клітках через внутрішньоклітинні механізми регулювання. Второй рівень - ендокринна система - включає гіпоталамус, гіпофіз, периферичні ендокринні залози, а також спеціалізовані клітини деяких органів та тканин (ЖКТ, адипоцити), синтезуючі гормони та вивільняючі їх у кров при діючих відповідних стимулах. Третій рівень - внутрішньоклітинний - представляє зміни метаболізму в межах клітин або окремого метаболічного шляху, що відбуваються в результаті: • зміни активності ферментів шляхом активації або інгібування; • зміни кількості ферментів за механізмом індукції або репресії синтезу білків або зміни швидкості їх деградації; • зміни швидкості транспорту речовин через мембрани клітин. Синтез і секреція гормонів стимулюється зовнішніми і внутрішніми сигналами, які надходять в центральну нервову систему. Ці сигнали по нервових зв'язкам надходять в гіпоталамус, де стимулюють синтез пептидних гормонів (так званих рилізинг-гормонів) - ліберинів і статинів. Ліберини і статини транспортуються в передню частку гіпофіза, де стимулюють або гальмують синтез тропних гормонів.

Тропні гормони гіпофіза стимулюють синтез і секрецію гормонів периферичних ендокринних залоз, які надходять в загальний кровотік. Деякі гипоталамічні гормони зберігаються в задній частині гіпофізу, звідки секретуються в кров (вазопресин, окситоцин). Зміна концентрації метаболітів в клітинах-мішенях за механізмом негативного зворотного зв'язку пригнічує синтез гормонів, діючи або на ендокринні залози, або на гіпоталамус; синтез і секреція тропних гормонів пригнічується гормонами периферичних залоз.

МЕХАНІЗМИ ПЕРЕДАЧІ ГОРМОНАЛЬНИХ СИГНАЛІВ У КЛІТИНИ

Біологічна дія гормонів проявляється через їх взаємодію з клітинами, що мають рецептори до даного гормону (клітинами-мішенями). Для прояву біологічної активності зв'язування гормону з рецептором повинно призводити до утворення хімічного сигналу всередині клітини, який викликає специфічну біологіч-

ну відповідь, наприклад, зміна швидкості синтезу ферментів та інших білків або зміна їх активності. Мішенню для гормону можуть служити клітини однієї або декількох тканин. Впливаючи на клітину-мішень, гормон викликає специфічну реакцію, прояв якої залежить від того, які метаболічні шляхи активуються або гальмуються в цій клітці.

Наприклад, щитовидна залоза - специфічна мішень для тиреотропіна, під дією якого збільшується кількість ацінарних клітин щитовидної залози, підвищується швидкість біосинтезу тиреоїдних гормонів. Глюкагон, впливаючи на адипоцити, активує ліполіз, в печінці стимулює мобілізацію глікогену і глюконеогенез.

• Рецептори гормонів можуть бути розташовані або в плазматичній мембрані або всередині клітини (в цитоплазмі або ядрі).

• По механізму дії гормони можна розділити на дві групи: - до першої групи належать гормони, які взаємодіють з мембранними рецепторами (пептидні гормони, адреналін, а також гормони місцевої дії - цитокіни, ейкозаноїди); - друга група включає гормони, які взаємодіють з внутрішньоклітинними рецепторами - стероїдні гормони, тироксин. Зв'язування гормону (первинного месенджера) з рецептором призводить до зміни конформації рецептора. Ці зміни вловлюються іншими макромолекулами, тобто зв'язування гормону з рецептором призводить до об'єднання в пару одних молекул з іншими (трансдукція сигналу). Таким чином, генерується сигнал, який регулює клітинну відповідь. Залежно від способу передачі гормонального сигналу швидкість реакцій метаболізму в клітинах змінюється: • в результаті зміни активності ферментів; • в результаті зміни кількості ферментів.

Порушення ендокринної регуляції призводять до ендокринних захворювань. Гіперфункція - надмірне утворення гормонів. Гіпофункція - недостатнє утворення гормонів. При недостатності залоз внутрішньої секреції зазвичай призначають гормональні препарати. В даному випадку потрібно замісна терапія, крім того, використовуються засоби, що стимулюють вироблення гормонів. При гіперфункції використовують антагоністи гормонів, що блокують відповідні рецептори або інгібують синтез гормонів. Отримують гормональні препарати синтетичним шляхом, а також з органів і сечі тварин (активність ряду гормонів виражається в одиницях дії - ОД). Також використовують метод генної інженерії. Сл.3.

Гормони класифікують за залозами, якими вони секретуються, або хімічною структурою:

1. гормони білкової та пептидної структури (препарати гормонів гіпоталамуса, гіпофіза, паращитовидної та підшлункової залоз, кальцитонін),

2. похідні амінокислот (йодовмісні похідні тироніна -препарати гормонів щитовидної залози, мозкового шару надниркових залоз),

3. стероїдні сполуки (препарати гормонів кори надниркових і статевих залоз).

Отримують гормони і гормональні препарати або з відповідних ендокринних залоз тварин, або шляхом хімічного синтезу. Дозу підбирають індивідуально, з урахуванням фізіологічної секреції відповідної залози. Тривале застосуван-

ня гормону може сприяти зниженню функції однойменної залози і раптове припинення його введення може призвести до так званого "синдрому відміни", що виникає внаслідок гормональної недостатності. Для профілактики цього стану дозу в кінці курсу лікування знижують поступово.

Гормони гіпофіза

Гіпофіз - головна залоза внутрішньої секреції, що виробляє ряд пептидних гормонів, безпосередньо регулюють функцію периферичних залоз. Гіпофіз складається з трьох частин: передньої, задньої і середньої. Передню і середню частки об'єднують під назвою аденогіпофіз. Задню частку, називають нейрогіпофізом. У нейрогіпофіз гормонів не утворюється, це лише депо нейрогормонів супраоптичногоі паравентрикулярного ядер гіпоталамуса - окситоцину і вазопресину. В передній долі гіпофіза виробляються гормони, регулюючі функції інших залоз внутрішньої секреції: адренокортикотропний, тиреотропний, гонадотропний і ін. Їх синтез і виділення здійснюється за принципом зворотного зв'язку: при зниженні вмісту гормонів в крові збільшується вироблення відповідного тропного гормону гіпофіза, а при збільшенні гормону в крові вироблення тропного гормону зменшується. Адренокортикотропний гормон (АКТГ) стимулює вироблення глюкокортикоїдів корою наднирників і використовується за тими ж показниками, що і глюкокортикоїди.

Оскільки дія АКТГ опосередкована, вона залежить від вихідного функціонального стану надниркових залоз, при атрофії кори надниркових залоз активність цього гормону не проявляється. Соматотропний гормон надає анаболізуючою дією, сприяє синтезу білка, стимулює зростання; сприяє збільшенню розмірів тіла; координує обмінні процеси; позитивно впливає на мінеральний обмін. Застосовується для замісної терапії при гіпофізарній недостатності - карликовості, а також для стимуляції процесів регенерації. Препаратами задньої долі гіпофіза, що впливають на тонус гладких м'язів, є вазопресин, він регулює реабсорбцію води в дистальній частині нефрона і в збірних трубочках; ↑ тонус гладком'язових органів, і окситоцин, що підвищує скоротливу здатність міометрія; підвищує вироблення пролактину і секрецію молока. Показання стимуляція родової діяльності; гіпотонічна маткова кровотеча.

Гормональні препарати щитовидної залози

Щитовидна залоза відіграє важливу роль в організмі, виділяючи гормони трийодтиронін і тироксин, які ↑ окислювальні процеси (катаболіча дія) в організмі, ↑ основний обмін, регулюють жировий і водний обмін. Тиреоїдні гормони беруть участь у регуляції росту і розвитку організму. Вони впливають на формування мозку, кісткової тканини та інших органів і систем. Робота щитовидної залози знаходиться під контролем гіпоталамуса і гіпофіза Гіпоталамічні нейрони виробляють тиреоліберин, який зв'язується з рецепторами на поверхні аденогіпофизу і через аденилатциклазу (цАМФзалежний шлях) стимулює синтез і секрецію ТТГ. ТТГ впливає на специфічні рецептори, які розташовані на поверхні клітин фолікулів щитовидної залози і через фосфоліпазу С стимулює зростання фолікулів, резорбцію колоїду, виділення Тз і Т4, підсилює васкуляризацію залози. Секреція щитовидною залозою Тз і Т4 призводить до того, що ці гормони

зв’язуються з рецепторами гіпофіза і гіпоталамуса і за механізмом негативного зворотного зв'язку гальмують синтез і секрецію тиреоліберина і ТТГ.

При недостатній функції щитовидної залози у дітей порушується зростання, сповільнюється обмін речовин і розумовий розвиток. У дорослих гіпофункція щитовидної залози проявляється зниженням основного обміну і температури тіла, набряком шкіри, ожирінням тощо. (Мікседема).

Проблема фармакологічної корекції зниженої функції щитовидної залози в даний час вирішується 2 принциповими шляхами: 1. Якщо гормонсекретуючі властивості залози збережені, то дефіцит Тз і Т4 можна заповнити вводячи в організм малі дози іодидів. При цьому вони будуть стимулювати продукцію власних тиреоїдних гормонів. 2. Якщо гормонсекретуюча функція щитовидної залози втрачена, внаслідок її аутоімунного, радіаційного, інфекційного, механічного або іншого ушкодження, то вдаються до замісної гормональної терапії штучними гормонами щитовидної залози. Для лікування гіпофункції щитовидної залози застосовують тиреоїдин, її гормони - трийодтиронін, тироксин і комбіновані препарати (тіреотом і ін.).

Дозу препаратів збільшують поступово до досягнення еутиреоїдного стану. При передозуванні може з'явитися тахікардія, пітливість. Гіперфункція щитовидної залози викликає у людини розвиток базедової хвороби, яка проявляється схудненням, витрішкуватість, тремтіння кінцівок, підвищення температури тіла та ін. В таких випадках лікування спрямоване на пригнічення функції щитовидної залози.

Застосовують препарати антитиреоїдної дії: тіамазол (мерказоліл), калію перхлорат. Механізм їх дії різний. Для формування тироксину необхідно йодувати амінокислоту тирозин. Антитиреоїдні засоби можуть порушувати цей процес (мерказоліл), гальмувати синтез тиреотропного гормону передньої долі гіпофіза (препарати йоду).

При лікуванні антитиреоїдними засобами можливе пригнічення кровотворення. В С-клітинах щитовидної залози утворюється тирокальцитонін - гормон, що знижує рівень кальцію в крові і сприяє фіксації його в кістках з одночасним ослабленням розробці останніх.

Паращитоподібні залози секретують паратгормон. Його продукція залежить від рівня Са в крові. Основна дія паратгормону - вплив на обмін Са і Р: підвищує зміст Са в крові за рахунок підвищення його реабсорбції в канальцях нирок і всмоктування в кишечнику, зменшує рівень фосфату. При гіперпродукції, передозуванні або тривалому застосуванні паратгормона кальцій відкладається в м'яких тканинах і вимивається з кісток, сприяючи розвитку остеопорозу; можливе виникнення патологічних переломів. Паратгормон у вигляді паратиреоїдину призначають при гіпопаратиреозі, а також для купірування гострого нападу тетанії, при обов'язковому поєднанні з внутрішньовенним повільним введенням 10% розчину кальцію хлориду.

Гормони підшлункової залози і їх синтетичні замінники Підшлункова залоза має ендо- та екзокринної функціями. Ендокринна функція здійснюється острівцями Лангерганса - Соболєва: А-клітини - синтезують глюкагон; В-клітини - си-

нтезують інсулін; Д-клітини - соматостатин. Ряд інших острівцевих клітин продукують- вазоактивний інтестинальний поліпептид (ВІП), гастроінтестинальний пептид (ГІП), панкреатичний поліпептид. Підшлункова залоза виділяє два гормони: інсулін і глюкагон, які надають різноспрямовану дію на рівень глюкози в крові. Інсулін знижує вміст глюкози в крові, забезпечуючи її транспорт через клітинні мембрани і утилізацію в тканинах, стимулює утворення глюкозо-6-фосфату, активує процеси енергоутворення, стимулює синтез білків і жирних кислот. Недостатньою продукцією інсуліну обумовлений цукровий діабет. Захворювання, що виявляється ↑ рівня цукру в крові і появою його в сечі, порушенням окислювальних процесів (з накопиченням кетонових тіл), порушенням ліпідного обміну та розвитком судинної патології (діабетичні ангіопатії). Вуглеводний голод клітин (інсулін-залежних тканин), порушення електролітного балансу і кетоацидоз викликає розвиток важкого прояви цукрового діабету - діабетичної коми.

Інсулін - білок, що складається з двох поліпептидних ланцюгів, з'єднаних дисульфідними містками.

Механізм дії: Інсулін зв'язується зі специфічними рецепторами клітинних мембран, обумовлює просування сигналу на фермент аденілатциклазу, яка включає другий посередник - циклічну АМФ, останній, за участю іонів кальцію і магнію, регулює синтез білків і утилізацію глюкози.

Фармакологічні ефекти: Інсулін надає множинні ефекти на інсулінозалежні тканини (печінка, м'язи, жирова тканина). Інсулін є анаболічним гормоном, що підсилює синтез білків, вуглеводів, нуклеїнових кислот, жиру. 1. Вплив на вуглеводний обмін: - Знижує рівень цукру в крові внаслідок посилення утилізації глюкози в периферичних тканинах, в яких вона перетворюється в глікоген і жир; - Зменшує вивільнення глюкози з печінки (пригнічує розпад глікогену і глюконеогенез); - Стимулює апетит при рівні глюкози нижче норми. 2. Вплив на ліпідний обмін: - Знижує концентрацію НЕЖК, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, холестерину і кетонових тіл, за рахунок активації синтезу жирних кислот; - Стимулює ліпогенез, гальмує ліполіз і окислення жирних кислот; - Пригнічує кетогенез.

3. Вплив на білковий обмін: - Стимулює синтез і пригнічує розпад білків, в результаті цього знижує рівень залишкового азоту; - Активує секрецію шлункового соку; - Збільшує проникність мембран для амінокислот, що сприяє переходу їх в клітину і спільно з ними іонів калію.

4. Вплив на окислювальні процеси: - Підтримує активність ЦТК (геномний ефект).

5. Інші ефекти: - Підвищує проникність мембран для іонів калію; - Стимулює проліферацію через ІФР (інсуліновий фактор росту).

В даний час здійснено синтез інсуліну людини і тварин, вдосконалений біотехнологічний спосіб його отримання (генно-інженерний інсулін). Інсулін використовують при інсулінзалежному цукровому діабеті зі схильністю до кетоацидозу. Введення інсуліну хворим на цукровий діабет призводить до падіння рівня цукру в крові та накопиченню в тканинах глікогену. Зменшується глюкозурія і зумовлені нею поліурія і полідипсія. Нормалізується білковий і ліпідний обмін,

що призводить до зниження вмісту азотистих основ в сечі. У медичній практиці застосовують препарати інсуліну з різною тривалістю дії (короткого, середнього, тривалого). Дозу розраховують індивідуально, враховуючи тяжкість процесу.

З метою зменшення кількості ін'єкцій, після досягнення компенсації, хворих переводять на інсулін пролонгованої дії: суспензія цинк-інсуліну кристалічного, суспензія інсуліну ультралонг, протамін-цинк - інсулін. Часто для лікування використовують комбінації різних (по тривалості дії) видів інсуліну. Препарати інсуліну не позбавлені недоліків. Інсулін інактивується в печінці інсуліназою, що обумовлює недостатню тривалість його дії (4-6 год). Ін'єкції інсуліну дуже болючі, на місці введення можливе виникнення інфільтратів. Інсулін і його пролонговані форми можуть викликати алергічні реакції. При передозуванні інсуліну можливий розвиток гіпоглікемічної коми. При легкому ступені гіпоглікемії її можна компенсувати прийомом цукру або їжі, багатої вуглеводами; при комі необхідно парентерально вводити глюкозу.

Крім інсуліну, як цукрознижуючих засобів, використовують синтетичні гіпоглікемічні засоби. До них відносять похідні сульфонілсечовини: бутамід, глібенкламід; бігуаніди: буформін, метформін (глюкофаг, гліформін). Похідні сульфонілсечовини призначають при середній тяжкості діабету на додаток до дієтотерапії. Бігуаніди доцільно використовувати при інсуліннезалежному цукровому діабеті середньої тяжкості. Вони поєднуються також з інсуліном та сульфонамідами.

Передбачуваний механізм дії пероральних протидіабетичних засобів пов'язаний з підвищенням секреції інсуліну і чутливості до нього клітин-мішеней. Механізм дії похідних бігуанидів обумовлений стимуляцією поглинання глюкози м'язами і пригніченням процесів всмоктування глюкози.

ГОРМОНИ НАДКИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Важливу роль в організмі виконують надниркові залози. Мозковий шар надниркових виділяє норадреналін і адреналін, переважно підвищують судинний тонус і частоту серцевих скорочень. Адреналін є також контрінсулярним гормоном і внаслідок активації розпаду глікогену викликає підвищення рівня глюкози в крові. У кірковому шарі надниркових залоз утворюються глюкокортикоїди, мінералокортикоїди і статеві гормони.

Мінералокортикоїди - група стероїдних гормонів, переважно впливають на водно-сольовий обмін. Інкреція їх корою наднирників залежить від концентрації електролітів в крові і тканинної рідини. Мінералокортикоїди здатні затримувати в організмі іони натрію і воду, при цьому сприяючи виведенню калію. При гіпофункції надниркових залоз спостерігається зневоднення, зниження тонусу м'язів, порушення серцевої діяльності, потемніння шкіри - "бронзова хвороба". У клінічній практиці використовується дезоксікортон (дезоксикортикостерону ацетат), який показаний при недостатності наднирників, м'язової слабкості.

Виділення глюкокортикоїдів регулюється передньою долею гіпофіза, яка секретує адренокортикотропний гормон. Механізм дії глюкокортикоїдів пояснюють їх здатністю зв'язуватися зі специфічними білковими рецепторами, що призводить до зміни синтезу білків, ферментів, нуклеїнових кислот.

Глюкокортикоїди впливають практично на всі види обміну речовин: вони сприяють синтезу і відкладенню глікогену в печінці і м'язах, підвищують рівень глюкози в крові за рахунок глюконеогенезу. Утилізація амінокислот для глюконеогенезу призводить до гальмування біосинтезу білка і посилення його катаболізму, що в кінцевому підсумку сприяє зниженню регенераторних процесів, пригнічення лімфоїдної тканини і придушення утворення імунних тіл. За рахунок посилення процесу ліполізу збільшується рівень вільних жирних кислот. Глюкокортикоїди володіють мінералокортикоїдною активностю, що призводить до затримки натрію і води і збільшенню виведення кальцію і калію.

Всі глюкокортикоїди надають сильну протизапальну, протиалергічну, протишокову та імунодепресивну дію. У реалізації протизапального ефекту істотну роль грає здатність глюкокортикоїдів гальмувати синтез і звільнення "медіаторів запалення" (простагландини, гістамін, брадикінін та ін.), А також стабілізація мембрани лізосом, що попереджає вихід агресивних протеаз, які здатні індукувати запальну реакцію. Глюкокортикоїди пригнічують стадію ексудації (за рахунок пригнічення активності гіалуронідази) і фазу проліферації (пригнічують синтез білків. Процеси лімфопоезу і проліферації сполучної тканини).

Слід зазначити, що при запаленні інфекційного генезу препарати глюкокортикоїдів доцільно поєднувати з антимікробною терапією, враховуючи їх здатність пригнічувати імунну систему. Протишокова дію глюкокортикоїдів обумовлена участю їх в регуляції судинного тонусу; на їх фоні підвищується чутливість судин до катехоламінів, що призводить до підвищення артеріального тиску і зниження гіповолемії. Гіпофункція коркової речовини надниркових залоз супроводжується м'язовою слабкістю, гіпоглікемією, гіпоазотемією. При цьому шкіра темніє - "бронзова хвороба". При гіперфункції спостерігається розвиток гіперглікемії, підвищення артеріального тиску, ожиріння (синдром Іценко - Кушинга).

Глюкокортикоїди використовують при лікуванні ряду важких патологічних процесів: запалення, алергії, дифузних захворювань сполучної тканини. Вони є засобами невідкладної допомоги при травматичному, анафілактичному та інших видах шоку, надають антитоксичну дію.

Глюкокортикоїди також застосовують для замісної терапії при відповідній ендокринної патології. Типовими представниками природних глюкокортикоїдів є гідрокортизон і кортизон. Гідрокортизон має виражену і різноманітну дію на організм: підвищує рівень глюкози в крові, пригнічує синтез білка, викликає перерозподіл жиру. За рахунок мінералокортикоїдної активності затримує натрій і воду, посилює виділення калію і кальцію, артеріальний тиск при цьому підвищується. Препарат має протизапальну, протиалергічну та імунодепресивну дію. Здатний пригнічувати гіпоталамо-гіпофізарнонадниркову систему (за принципом зворотного зв'язку), що супроводжується недостатністю кори надниркових залоз, особливо при різкій відміні препарату.

Інші глюкокортикоїди представляють аналоги і похідні природних гормонів. Відрізняються за активністю і здатності всмоктуватися. Преднізолон - дегідрірованний аналог гідрокортизону. За протизапальною активністю перевершує гідрокортизон в 3-4 рази, менше впливає на водно-сольовий обмін, менш виражені і

побічні ефекти. Дексаметазон - один з найбільш активних глюкокортикоїдів (приблизно в 30 разів активніше гідрокортизону) зі слабо вираженою дією на водно-сольовий обмін. Широке поширення мають ЛФ глюкокортикоїдів для місцевого застосування. Однак, з огляду на те, що вони при всмоктуванні можуть надавати побічні ефекти, в клінічній практиці знайшли застосування їх фторовані похідні, нездатні всмоктуватися (флуоцинолону ацетонід, флуметазона півалат).

Слід зазначити, що ці препарати знижують опірність шкіри і слизових, що може привести до суперінфекції, тому раціонально поєднання їх з антибіотиками: флуоцинолону ацетонід з неоміцином (Синалар-Н).

Короткочасна терапія глюкокортикоїдами не викликає розвитку "синдрому відміни". Але при тривалому застосуванні препаратів цієї групи потрібно пам'ятати про можливість пригнічення функції надниркових залоз. При різкому їх скасуванні не виключено розвиток важких порушень життєдіяльності аж до летального результату. Тому при лікуванні дозу глюкокортикоїдів підбирають індивідуально, а скасування препаратів виробляють поступово, повільно знижуючи дози. Призначають глюкокортикоїди в основному вранці.

Ця група препаратів досить часто викликає побічні ефекти: можливо пригнічення реактивності організму, загострення хронічної інфекційної патології і захворювань шлунково-кишкового тракту; при тривалому застосуванні не виключається поява симптоматики діабету (стероїдного), набряків, підвищується артеріальний тиск; іноді спостерігається збудження, безсоння, психози. З огляду на здатність глюкокортикоїдів гальмувати синтез білкової матриці кістки, можна очікувати порушення обміну кальцію, що в кінцевому підсумку призводить до остеопорозу і спонтанних переломів.

Статеві гормони та анаболічні стероїди. Статеві залози (насінники і яєчники), а також жовте тіло і плацента виробляють гормони. Жіночі статеві гормони естрогени забезпечують розвиток жіночого організму (формування статевих органів, вторинних статевих ознак, психічних функцій, готують матку до імплантації заплідненої яйцеклітини).

Природними естрогенами є естрадіол і естрон. Не поступаючись за активністю природним, синтетичні естрогени, Синестрол більш стійкі (можна застосовувати перорально). Естроген призначають для замісної терапії при жіночому гіпогонадизмі і в клімактеричному періоді, для стимуляції родової діяльності. Гестагени є гормонами жовтого тіла, вони викликають активну проліферацію залоз ендометрія, сприяючи імплантації яйцеклітини, пригнічують скорочувальну активність матки (в тому числі знижують її чутливість до окситоцину). До гестагенів відносяться прогестерон і етистерон. Їх призначають (спільно з естрогеном) для лікування жіночого гіпогонадизму, при клімаксі, дисфункціональних маткових кровотечах, звичний викидень, використовують як засоби пероральної контрацепції.

Чоловічі статеві гормони (андрогени) відповідальні за формування чоловічих статевих органів, вторинних статевих ознак, впливають на ріст і розвиток організму, сперматогенез і статеву активність чоловіків.

Природним статевим гормоном є тестостерон, напівсинтетичним аналогом - метилтестостерон. При пероральному призначенні останній більш стійкий. Андрогени застосовують при чоловічому гіпогонадизмі (євнухоїдізмі), чоловічому клімаксі, імпотенції. Призначають андрогени при патологічному клімаксі у жінок, пухлинах яєчників і молочної залози, для пригнічення секреції молока. Слід пам'ятати, 14 що при призначенні андрогенів жінкам можуть розвиватися явища вірилізму і маскулінізації.

До анаболічних стероїдів відносяться метандіенон (метандростенолон), ретаболіл. Вони були синтезовані на основі чоловічих статевих гормонів. Практично не володіючи андрогенної активністю, вони активують білковий синтез, збільшують масу скелетних м'язів, сприяють затримці кальцію в кістках, стимулюють процеси загоєння. Позитивний вплив анаболічних стероїдів на білковий обмін пов'язують із затримкою в організмі азоту, сірки, фосфору і активізацією синтезу амінокислот. Анаболічні стероїди широко застосовуються в медичній практиці при післяопераційному виснаженні, важких інфекціях, інфаркті міокарда, остеопорозах, відставанні зростання у дітей, уповільненому зрощенні переломів і ін. Серед побічних ефектів анаболічних стероїдів потрібно відзначити здатність затримувати натрій і воду, порушувати функції печінки (гепатотоксичність), викликати вірилізм.

Питання для самоконтролю:

Виберіть правильні відповіді.

1. *Хворому з гіпотиреозом лікар призначив замісну терапію. Виберіть препарат, який підходить в даному випадку:*

A. Левотироксин
B. Паратиреоїдин
C. Пропілтіоурацил
D. Мерказоліл
E. Кальцитрин

2. *Хворому на цукровий діабет був призначений препарат інсуліну. Який з механізмів дії є основним для цього засобу?*

A. Пригнічення транспорту амінокислот
B. Пригнічення глюконеогенезу
C. Активація транспорту глюкози в клітині
D. Активація синтезу тригліцеридів
E. Пригнічення синтезу глікогену

3. *Породіллі із слабкістю пологової діяльності було введено препарат пітуїтрин. Вкажіть гормони, які входять до його складу:*

A. Вазопресин і прогестерон
B. Окситоцин і естрадіол
C. Окситоцин і прогестерон
D. Вазопресин і естрадіол

E. Окситоцин і вазопресин

4. *Вкажіть показання до застосування кальцитоніну:*
A. Остеопороз
B. Мікседема (гіпотиреоз)
C. Кальцифікація судин
D. Тетанія
E. Гіперкальціємія

5. *Хворому з діагнозом цукровий діабет ендокринолог призначив глібенкламід. Вкажіть основний механізм дії цього засобу:*
A. Пригнічує глюконеогенез
B. Стимулює секрецію інсуліну бета-клітинами острівців Лангерганса
C. Посилює метаболізм глюкози
D. Посилює захоплення глюкози периферичними тканинами
E. Активує транспорт глюкози в клітину
6. *Хворий на ревматоїдний артрит протягом кількох тижнів приймав препарат глюкокортикостероїдів, потім раптово припинив його прийом. Яке ускладнення може виникнути?*
A. Гіперглікемія
B. Підвищення артеріального тиску
C. Синдром відміни
D. Загострення хронічних інфекційних процесів
E. Ерозування слизової оболонки шлунка і 12-ти палої кишки

7. *Хворий протягом 2-х тижнів приймав глюкокортикоїди. Настала ремісія основного захворювання, проте у нього виникло загострення хронічного тонзиліту. Результатом чого є дане ускладнення?*
A. Протиалергічна
B. Протизапальна
C. Протишокова
D. Імуносупресивна
E. Дезінтоксикаційна

8. *Хвора 37-ми років страждає пухлиною яєчника. Який засіб призначають в даному випадку?*
A. Естріол
B. Прогестерон
C. Ноновлон
D. Метандростенолон
E. Синестрол

9. *Хворому 45 років з гострою недостатністю наднирників був призначений препарат для замісної терапії. Вкажіть препарат:*

A. Мерказоліл
B. Адреналін
C. Ретаболіл
D. Кортикотропін
E. Преднізолон

10. *У вагітної жінки в анамнезі діагностовано звичний викидень. Який гормонопрепарат можна призначити для збереження вагітності?*
A. Прогестерон
B. Тестостерону пропіонат
C. Метандростенолон
D. Естрон
E. Гідрокортизон

Список використаних джерел:

Основна література:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних фтів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.

2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.

3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.

4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1.Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с

2.Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев’яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.

3.Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4.Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

6.Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.

7.Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛІІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет,

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція № 14

Тема: "Імунотропні та протиалергічні засоби" .

Актуальність теми: Широкий діапазон застосування імунокоригуючих засобів в лікуванні вроджених і набутих імунодефіцитів, аутоімунної агресії, алергії привів до появи імунотерапії ─ комплексу етіотропних і патогенетичних заходів, які передбачають активний вплив на імунологічну реактивність організму. В даний час, у зв'язку з різким збільшенням захворюваності на СНІД, вірусні гепатити, підвищення смертності при грипі, проблема пошуку і створення ефективних імунотропних препаратів особливо актуальна.

Актуальною проблемою сучасної медицини є профілактика і лікування алергічних захворювань. Пильна увага медиків усіх спеціальностей до цієї проблеми пояснюється, перш за все, високою питомою вагою алергічних захворювань у загальній структурі захворюваності. Захворюваність на бронхіальну астму в ряді країн є вищою, ніж злоякісними пухлинами, ревматизмом, туберкульозом та ін.

Крім того, згідно з прогнозами алергологів, у зв'язку зі збільшенням числа алергізуючих факторів, в майбутньому слід очікувати неухильне зростання алергічних захворювань.

Основні поняття: імуммунофармакологія, патогенез розвитку алергії, види алергій, протиалергічні засоби, допомога при анафілактичному шоці.

Мета: Знати: фармакологію імунотропних та протиалергійних , основні напрямки застосування стимуляторів та депресантів кістко-мозкового кровотворіння, розуміти основні напрямки впливу на систему згортання крові. • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати засоби, що пливають на еритропоез, лейкопоез, на згортання крові та кровозамінники в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань засобів, що впливають на еритропоез, лейкопоез, на згортання крові та кровозамінники у практичній діяльності лікаря.

Зміст лекційного матеріалу:

ІМУНОТРОПНІ ЗАСОБИ. ІМУНОДЕПРЕСАНТИ.

Імунотропні препарати — препарати, які мають імунотропну активність, у терапевтичних дозах підсилюють або пригнічують імунні реакції.

Імунотропні препарати розділяють на 3 групи: імуностимулятори, імунодепресанти та імуномодулятори (імунокоректори).

Імуносупресанти.

Імунодепресанти (імуносупресори) — препарати, які гальмують імуногенез, пригнічують продукцію антитіл шляхом стримання проліферативних процесів у лімфоїдних (імунокомпетентних) тканинах та пригнічення біосинтезу нуклеїнових кислот.

У розвитку реакцій клітинного імунітету основне значення належить лімфоцитам (ЛФ). Завдяки великій кількості спеціальних рецепторів (близько 108), лімфоцити дуже точно розпізнають безліч антигенів і забезпечують специфічний відповідь імунної системи. Важливу роль у запуску кооперативного відповіді імунокомпетентних клітин відіграє особливий медіатор - інтерлейкін-1 (ІЛ-1), що продукується антигенпредставленими клітинами (в тому числі моноцитами-макрофагами в процесі фагоцитозу і обробки антигену). ІЛ-1 активує Т-помічників (хелперів), які починають виробляти специфічні цитокіни - лімфокіни , головним чином інтерлейкін-2 (ІЛ-2) - основний медіатор імунної системи, бере участь у всіх фазах імунної відповіді, а також гамма-інтерферон та ін.

Під впливом ІЛ-2 відбувається посилена проліферація вихідних Тлімфоцитів, утворення специфічних клонів цих клітин, в першу чергу Т-кілерів, що володіють високою цитотоксичність щодо своїх змінених і чужорідних клітин, а також Т- супресорів , Т-помічників і ін. ІЛ -2 сприяє також проліферації ВЛФ, з яких утворюються плазматичні клітини, що виробляють антитіла (імуноглобулі-

ни) різних типів (M, G , A , D , E). Подальша взаємодія антигенів (циркулюючих в крові або тканинних) з імуноглобулінами часто призводить до пошкодження тканин різного характеру (від оборотних функціональних змін до хронічного запального процесу, лізису і некрозу) і виникнення аутоімунних захворювань. Дія імунодепресивних препаратів направлено на ключові етапи клітинного імунної відповіді уповільненої типу, тому вони дають відчутний терапевтичний ефект.

Препарати, які пригнічують викликані антигеном реакції імунних клітин, проліферацію лімфоцитів, синтез антитіл; застосовуються для лікування важких аутоімунних захворювань і придушення реакції відторгнення трансплантата.

Класифікація.

- антиметаболіти: меркаптопурин, азатіоприн, метотрексат, бреквінар, алопуринол тощо
- Алкілуючі речовини: циклофосфамід, хлорбутин тощо
- антибіотики: циклоспорин А, такролімус (FK 506), рапаміцин, хлорамфенікол, протипухлинні (дактиноміцин, даунорубіцин, мітоміцин, блеоміцин) тощо
- глюкокортикостероїди: гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон тощо
- антитіла: антилімфоцитарний глобулін (АЛГ), антитимоцитарний глобулин (АТГ), монокло-нальні антитела (ОКТ-3, зенапакс) тощо
- НПЗЗ: кислота ацетилсаліцилова, парацетамол, вольтарен тощо
- похідні різних хімічних груп і рослинні алкалоїди: вінкристин, вінбластин, аспарагіназа; лефлюномід, хлорохін тощо

Імунодепресивні препарати ефективні при застосуванні з метою подолання тканинної несумісності, лікування аутоімунних захворювань та пухлин. Вплив різних імуносупресивних препаратів на ланцюг імунної відповіді відрізняється. На імунну відповідь I фази (транспорт антигену і захоплення його макрофагами) впливають глюкокортикостероїди і фенілбутазон, які знижують активність моноцитів і гранулоцитів, пригнічують фагоцитоз. Попереднє лікування цитостатичними засобами приводить також до зменшення кількості макрофагів. У II–III фазах антиген поглинається імунними клітинами, а лімфоцити активуються і перетворюються на імунобласти. Пригнічення імунної реакції досягається за допомогою глюкокортикостероїдів, уведення антилімфоцитарного глобуліну (АЛГ) та інших методів. У IV фазі імунної відповіді цитостатичні препарати блокують проліферацію ефекторних клітин (плазматичних і лімфоцитів), відповідальних за імунітет негайного та уповільненого типів, наявні циркулюючі антитіла і цитостатичні лімфоцити. Пригнічення цитостатичних лімфоцитів досягається за допомогою глюкокортикостероїдів, АЛГ і меншою мірою — цитостатиків. У V фазі відбувається реакція антиген–антитіло, на яку можна впливати фенілбутазоном, АЛГ. Вираженість симптомів VI фази (власне імунної відповіді) зменшується під впливом глюкокортикостероїдів і фенілбутазону. Імунодепресанти не володіють вибірковістю дії, їх застосування супроводжується вираженими побічними явищами. Вони можуть пригнічувати кровотворення і викликати лейкопенію, тромбоцитопенію, анемію, панцитопенію. Можливі активізація вторинної інфекції, розвиток септицемії, пригнічення продукції інтерферону та зниження загальних

захисних функцій організму. При тривалому застосуванні імунодепресанти сприяють розвитку злоякісних новоутворень.

Імунодепресанти (імуносупресори) застосовуються в якості засобів патогенетичної терапії важких проявів гіперімунна реакцій, пов'язаних з клітинним імунітетом. Основна область їх використання - лікування ревматичних захворювань (колагенозів): ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака, вузликового периартериита, склеродермії, імунних уражень ЦНС, нирок та інших аутоімунних захворювань; ряд препаратів застосовується в хірургії для профілактики відторгнення трансплантаті при пересадці органів і тканин.

Небажані ефекти.

Ранні.

- порушення функцій кісткового мозку
- порушення функцій ШКТ
- схильність до інфекцій
- алергічні реакції

Пізні.

- канцерогенність (цитостатики)
- порушення репродуктивної функції (10-70 %) і тератогенність
- затримка росту у дітей
- інші: синдром гиперпігментації, фіброз легень, геморагічні цистити, алопеція; гепатотоксичність (антиметаболіти), нейротоксичність (алкалоїди барвінка)

Імуностимулятори

Імуностимулятори підвищують загальну опірність організму або його неспецифічний імунітет, а також впливають на специфічні імунні реакції. Підвищення загальної опірності організму може відбуватися, напр., під впливом деяких стимулювальних препаратів (кофеїну, елеутерококу та ін.), вітамінів (ретинолу, аскорбінової кислоти, вітамінів групи В) та ін. Здатність бендазолу стимулювати імунні процеси вперше була доведена Н.В. Лазаревим. Здатність стимулювати імунні реакції організму (в т.ч. лейкопоез) мають похідні нуклеїнових кислот, а також деякі біогенні препарати (спленін, церулоплазмін, енкад та ін.).

Ендогенні сполуки, що утворюються самим організмом (лімфокіни), мобілізують імунні сили організму на боротьбу з патологічними процесами. Важливими ендогенними імуностимуляторами є інтерферони та інтерфероногени, які стимулюють утворення ендогенного інтерферону. Важливу роль у функціонуванні клітинного і гуморального імунітету відіграє підгрудинна залоза (тимус), в якій відбувається диференціація стовбурових клітин у лімфоцити, а також секреція специфічних речовин (гормонів), які впливають на розвиток та дозрівання певних клітин лімфоїдної тканини.

Класифікація імуностимуляторів за походженням: екзогенні — мікробного та дріжджового походження (продигіозан, пірогенал та ін.); екстрактивні препарати, одержані з органів імунної системи: підгрудинної залози (тималін, Т-активін, ві-

лозен, тимозин, гомеостатичний тимусний гормон, тимопоетин, тимусний гуморальний фактор, тимостерин) та кісткового мозку (В-активін); ендогенні (імуноглобуліни, інтерферони та інтерфероногени); синтетичні (левамізол); за груповою приналежністю і хімічною структурою: полісахариди — ліпополісахариди грамнегативних бактерій (продигіозан, пірогенал) та дріжджові полісахариди (зимозан); препарати нуклеїнових кислот і синтетичні полінуклеотиди (натрію нуклеїнат); похідні піримідину і пурину (метилурацил, пентоксил), похідні імідазолу (левамізол, бендазол); інтерферони; вакцини; гормональні препарати тимуса (тимузин, Т-активін, тималін); вітаміни.

Здатність імуностимулювальних препаратів підвищувати загальну резистентність організму, прискорювати процеси регенерації стала підставою для їх широкого застосування в комплексній терапії імунодефіцитних станів, інфекційних та інфекційно-запальних захворювань, при в'ялому перебігу регенераційних процесів, для покращання імунного стану в онкологічних хворих при цитостатичній терапії.

Класифікація за механізмом дії: імуномодулятори з переважним впливом на моноцити/макрофаги, В-, Т- і NK-клітини; за походженням: імуномодулятори екзогенні (мікробні препарати), ендогенні (імунорегуляторні пептиди та цитокіни) і синтетичні або хімічно чисті — поліоксидоній.

Зазвичай мішенями для препаратів мікробного походження (продигіозан, пірогенал, рибомуніл, лікопід та ін.) є фагоцити: нейтрофіли, моноцити та макрофаги. Вони діють на фактори природної резистентності: клітини моноцитарно-макрофагальної системи, нейтрофіли та NK-клітини, сприяють підвищенню їх функціональної активності при початково знижених показниках, тобто відбувається підвищення продукції інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин і α-інтерферону, тобто цитокінів. Унаслідок активації клітин моноцитарно-макрофагального ряду та природних кілерів і підвищення рівня цитокінів, що вони виробляють, підвищується функціональна активність як клітинного, так і гуморального імунітету. Головними мішенями для препаратів тимічного походження є Т-лімфоцити. Ці ЛП впливають на проліферацію та диференціацію Т-клітин шляхом підсилення продукції ними інтерлейкіну-2 та його рецепторів чутливими клітинами; виявляють імуномодулювальний ефект на синтез фактора некрозу пухлин-α.

Показанні до застосування.

- первинні (спадкові) імунодефіцити
- вторинні імунодефіцити (частіше Т-системи) при:
    - вирусні (кір, грип, епидемічний паротит, вирусні гепатити, СНІД), бактеріальні (лепра, холера, сифіліс, туберкульоз), мікозні, протозойні (малярія, токсоплазмоз, трипаносомоз, лейшманіоз) захворюваннях, гельмінтозах

- пухлиннах лімфо-ретикулярного походження (ретикулосаркома, лімфогранулематоз, мієлома, лимфосаркома, хронічний лімфолейкоз тощо)
- патологічних процесах, що супроводжуються гіпопротеїнемією (захворювання нирок, опікова хвороба, цукровий діабет, хронічні гепатити, тяжкі травми, хронічний стрес та ін.)
- застосування ЛЗ (імуносупресанти; засоби, що пригнічують ЦНС; антикоагулянти тощо), алкоголю, іонизуючого опромінення
- у новонароджених дітей і дітей 1-го року життя (незрілість системи); внаслідок старіння

Серед всіх реакцій негайного типу найбільш грізною і важкою для терапії є анафілактичний шок. Основні деталі патогенезу цього стану залишаються неясними, а лікування симптоматичним. Мабуть, більшість випадків шоку, які спостерігаються вра ч ами, обумовлено ліками. Найчастіше це є результатом повторного застосування препаратів, але іноді шок може виникати і після одноразової ін'єкції (прихована або перехресна сенсибілізація). З лікарських речовин причинами шоку можуть бути: • часто - вакцини, сироватки, гідролізат білків, органопрепарати, бензилпеніцилін, прокаїн, тіамін, йодиди, апротинін (контрикал), протамінсульфат ; • значно рідше - реополіглюкін і полиглюкин , ацетилсаліцилова кислота, ванкоміцин, тетрациклін, омнопон, тримеперидин, ПАСК, стрептоміцин, сульфаніламіди, гепарин та ін.

Протиалергічні засоби.

Класифікація.

- для лікування реакцій НЕГАЙНОГО типу:
  - *глюкокортикоїди*
  - *антигістамінні:*
    - стабілізатори опасистих клітин – кетотифен, кромолін-натрію та ін.
    - H_1-гістаміноблокатори – димедрол, супрастин, тавегіл, діазолин та ін.
  - зменшуючі *проявів алергії* (функціональні антагоністи алергій) – адреноміметики, антагоністи лейкотрієнових рецепторів (зафірлукаст), спазмолітики (еуфілін)
  - зменшуючі *пошкодження тканин* – стероїдні і нестероїдні ПЗЗ
- для лікування реакцій УПОВІЛЬНЕНОГО типу:
  - *імуносупресанти*
  - зменшуючі *пошкодження тканин* – засоби протизапальні стероїдні, нестероїдні і уповільненої дії (хінгамін, препарати золота, далсон та ін.)

Глюкокортикоїди – протиалергічна дія

- зменшення вивільнення гістаміну, десенсибілізація H_1-рецепторів до медіаторів алергії
- + імуносупресивна і протизапальна дія

Показання до призначення

1. негайна терапія важких алергічних реакцій (анафілактичний шок, набряк Квінке, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, сироваткова хвороба, астматичний статус та ін.) – декілька дней у великих дозах!
2. систематичне лікування захворювань з алергічним компонентом (бронхіальна астма та ін.)

Стабілізатори опасистих клітин

До цієї групи відносять такі препарати, як кромоглікат-натрій, недокроміл-натрій, кетотифен. Ці препарати застосовують лише для профілактики нападів бронхоспазму або для систематичного лікування бронхіальної астми (в основному алергічної природи). Препарати не придатні для купірування нападів бронхоспазму.

Стабілізатори мембран тучних клітин пригнічують фосфодіестеразу, запобігають проникненню іонів кальцію у тучні клітини (блокують відкривання кальцієвих каналів). Цим самим вони обмежують вивільнення гістаміну і лейкотрієнів. Крім того, препарати підвищують активність β-адренорецепторів, усуваючи їх тахіфілаксію до катехоламінів.

Останніми роками доведено, що дана група препаратів блокує хлорні канали мембран тучних клітин. Відомо, що транспорт іонів хлору в цитоплазму тучних клітин є причиною гіперполяризації мембрани, яка є необхідною умовою для надходження іонів кальцію. Вихід іонів хлору із нейронів стимулює деполяризацію нервових закінчень, яка підвищує активність блукаючого нерва. В результаті цього розвивається бронхоспазм. Таким чином, блокування хлорних каналів є основою протизапального і протиалергічного ефектів стабілізаторів мембран тучних клітин. Препарати переважно впливають на патохімічну стадію реакцій гіперчутливості негайного типу. Крім того, вони проявляють ефективність при алергічних реакціях сповільненого типу. Ці препарати ліквідують набряк слизової оболонки бронхів, попереджають (але не усувають) спазм гладеньких м`язів.

Кромоглікат-натрій і недокроміл-натрій застосовують у вигляді рідин або порошків для інгаляцій. Лише 10% введеної дози препарату досягає дистальних відділів дихальних шляхів. Більша частина препарату при інгаляційному використанні осідає на слизовій оболонці ротової порожнини, глотки, потрапляє в шлунок під час ковтання (препарат не всмоктується і виводиться із організму разом із фекаліями). При надходженні до системного кровотоку зв`язування з білками плазми коливається в межах від 65 до 90%. Із організму препарати виводяться в незміненому вигляді з сечею та жовчю. Максимальний ефект після інгаляції спостерігається через 2 години і триває близько 4-6 годин. Препарати призначають 2-4 рази на добу.

Стабілізатори мембран тучних клітин використовують під час лікування атопічної бронхіальної астми. Виразний ефект розвивається через 2-8 тижнів від початку лікування. Великою перевагою цих препаратів є можливість на фоні їх приймання зменшити дозу або навіть повністю відмінити глюкокортикоїди. Стабілізатори мембран тучних клітин часто комбінують з бронходилятаторами і відхаркувальними засобами.

Протизапальна активність недокроміл-натрію в 10 разів вища, ніж у кромоглікат-натрію. Недокроміл-натрій ефективний при бронхіальній астмі алергічного та неалергічного походження. Максимальна терапевтична активність препарату проявляється через 5-7 днів після початку застосування. Призначають його двічі на день.

Розроблені спеціальні форми кромоглікат-натрію і недокроміл-натрію для лікування алергічних ринітів (ломусол, ринакром, тилорин) і кон`юнктивітів (оптикрил, тилавіст). А також ефективна форма кромоглікат-натрію для лікування харчової алергії - налкром.

Механізм дії кетотифену аналогічний до попередніх препаратів. Крім того, кетотифен здатний блокувати Н1-гістамінові рецептори. Препарат призначають всередину після їди. Він добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту (близько 90% прийнятої дози). Ступінь зв`язування з білками плазми - близько 75%. Терапевтична концентрація в крові накопичується через 2 години після приймання і зберігається впродовж 12 годин. Препарат призначається 1-2 рази на день. Біотрансформація кетотифену проходить у печінці, метаболіти виводяться з сечею та жовчю.

Іноді під час приймання кетотифену можуть спостерігатися сухість у роті, зниження секреції бронхіальних залоз, осиплість голосу. Кетотифен може стати причиною сонливості, підвищеного апетиту.

При інгаляції порошків препарату іноді може розвиватися бронхоспазм, для профілактики якого попередньо призначають бронходилятатори.

Засоби, що впливають на систему лейкотрієнів. Блокатори біосинтезу лейкотрієнів

У генезі атопічної бронхіальної астми важливу роль відіграють лейкотрієни. Лейкотрієни утворюються із арахідонової кислоти за участі ферментів, одним з яких є 5-ліпоксигеназа. Вона міститься в тучних клітинах, еозинофілах, моноцитах, нейтрофілах.

Існують препарати, які вибірково блокують цей фермент. Одним із них є зилеутон. Препарат пригнічує 5-ліпоксигеназу і порушує синтез лейкотрієнів, при цьому активність циклооксигенази не змінюється. У результаті розвивається протизапальний і брнохолітичний ефекти. При призначенні всередину препарат добре всмоктується. Максимальна концентрація в крові накопичується через 2-2,5 години. Зилеутон на 93% зв`язується з білками плазми. Препарат застосовують при бронхіальній астмі. Крім того, його протизапальний ефект може бути використаний при виразковому коліті і ревматоїдному артриті. Препарат має такі побічні ефекти, як лихоманка, стомлюваність, головний біль, запаморочення, болі у м`язах, диспепсичні розлади.

Блокатори лейкотрієнових рецепторів - новий клас проти-астматичних препаратів. Аколат (зафірлукаст) блокує лейкотрієнові рецептори С4, Е4 і D4 і таким чином попереджає розвиток ефектів відповідних лейкотрієнів. Аколат усуває бронхоспазм, зменшує проникність судин і пригнічує виділення бронхіального секрету. Таким чином, він впливає на різні етапи розвитку синдрому бронхіальної обструкції.

Препарат призначають усередину за 1,5-2 години до їди двічі на день. Ступінь зв`язування аколату з білками плазми досягає 99%. Стійкий клінічний ефект спостерігається через тиждень від початку приймання. Виводиться препарат із організму головним чином через печінку (90%). Аколат легко проникає через плаценту, екскретується з молоком матері. Не можна призначати аколат разом із теофіліном.

Препарат застосовують для профілактики і базисної терапії атопічної та "аспіринової" бронхіальної астми, астми фізичного навантаження та індукованої холодним повітрям.

Аколат можна комбінувати із глюкокортикоїдами, β-адреномі-метиками і стабілізаторами мембран тучних клітин.

Препарат потрібно приймати регулярно, навіть у ті періоди, коли симптоми бронхіальної астми відсутні. Особливо необхідно дотримуватися регулярності приймання аколату в періоди загострення захворювання. Навіть при постійному прийманні препарату впродовж року він не втрачає своєї ефективності. Відміна аколату не супроводжується погіршенням стану.

Близькими до аколату є препарати *пранлукаст* і *монтелукаст* (*сингуляр*). Останній призначають 1 раз на добу.

Останнім часом у клінічній практиці лікування бронхіальної астми почали використовувати препарат *зіулетон*. Він блокує фермент 5-ліпоксигеназу, яка каталізує перетворення арахідонової кислоти у лейкотрієни A_4, B_4, C_4, D_4 і E_4. Препарат призначають 4 рази на добу.

Антигістамінні препарати (грец. anti- — проти + histos — тканина + лат. aminum — амін) — специфічна група протиалергічних ліків, фармакологічним ефектом яких є блокада Н-рецепторів (Н походить від Histamine). Існує декілька типів гістамінових рецепторів: H_1, H_2 та H_3.

H_1-рецептори розташовані в непосмугованих (гладких) м'язах бронхів, кишечнику, артерій, вен, капілярів, серця в нейронах ЦНС. H_2-рецептори розташовані в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка, непосмугованих м'язах артерій, у нейронах ЦНС, серці, міометрії, тучних клітинах, базофільних і нейтрофільних лейкоцитах, Т-лімфоцитах, у жировій тканині. H_3-рецептори знаходяться в нейронах ЦНС, серцево-судинній системі, ШКТ, верхніх дихальних шляхах.

Антигістамінні препарати, які блокують H_1-рецептори (H_1-гістаміноблокатори), тим самим усувають або зменшують такі види дії гістаміну, як підвищення тонусу непосмугованих м'язів бронхів, кишечнику, матки; зниження АТ (частково); підвищення проникності капілярів із розвитком набряку; гіперемію та свербіж при інтрадермальному введенні гістаміну або при вивільненні в шкірі ендогенного гістаміну. Зазначені ефекти викликані в основному алергічними реакціями негайного типу, які супроводжуються явищами гострої ексудації: алергічний риніт, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, укуси комах, алергічні реакції на ЛП, алергія на продукти харчування, сироваткова хвороба, дерматози, пара(псевдо)алергічні реакції.

Три покоління групи:

Антигістамінні препарати I покоління (40-ві роки XX ст.) — неселективні блокатори гістамінових рецепторів, дія триває протягом 4–8 год (дифенгідрамін (димедрол), прометазин (дипразин, піпольфен), хлоропірамін (супрастин), мебгідролін (діазолін), клемастин (тавегіл), секвіфенадин (фенкарол), ципрофентадин (перитол), кетотифен (задітен); диметинден і клемастин — до 12, мебгідролін — до 24 год). Вони блокують м-холінорецептори в периферичних тканинах, що призводить до зниження секреції екзокринних залоз, підвищення в'язкості секрету, у т.ч. бронхіального, сухості слизових оболонок ротової порожнини, зниження моторики ШКТ і тонусу сечовивідних шляхів, порушення акомодації, підвищення внутрішньоочного тиску та ЧСС. Можливий розвиток протиблювотної та протипаркінсонічної дії, а деякі А.п. виявляють антидофамінову, протикашльову та анксіолітичну дію. Небажані ефекти з боку ШКТ можуть проявлятися нудотою, блюванням, діареєю, зниженням або підвищенням апетиту. Частота побічних ре акцій знижується при вживанні А.п. з їжею. Вони проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і блокують H_1-рецептори ЦНС, що проявляється седативним ефектом, сонливістю, зниженням психомоторної активності, підвищенням апетиту, відчуттям млявості, порушенням координації рухів, зниженням здатності до навчання та концентрації уваги. Найбільш часто седацію викликають препарати групи дифенгідраміну (димедрол). Седативний ефект посилюється під впливом алкоголю та інших речовин, що пригнічують ЦНС: транквілізаторів, нейролептиків, седативних і деяких інших ЛП. Часто можливе запаморочення, дзвін у вухах, апатія, втома, зниження гостроти зору, диплопія, нервозність, безсоння, тремор. При тривалому застосуванні знижується їх ефективність (звикання). АП I покоління *не рекомендується призначати* в перші 3 міс вагітності, хворим із глаукомою, доброякісною гіперплазією передміхурової залози, бронхіальною астмою, а також пацієнтам похилого віку. Суттєвим недоліком є призначення цих препаратів декілька разів на добу.

Антигістамінні препарати II покоління (80-ті рр. XX ст.) — терфенадин (трексил), астемізол (гісманол), лоратадин (клоритин), астемізол, акривастин, цетиризін, ебастин — відрізняються відсутністю седативного ефекту, впливу на холінові та серотонінові рецептори, взаємодії з алкоголем і психотропними ЛП, звикання при тривалому застосуванні, а також високою спорідненістю з H_1-рецепторами. Зв'язування з рецепторами — тривале та неконкурентне. Ці препарати призначаються 1–2 рази на добу. Однак терфенадин і астемізол мають суттєвий побічний ефект — вплив на серцево-судинну систему (шлуночкові аритмії з подовженням інтервалу Q–T на ЕКГ, тахікардія, що розвивається внаслідок блокування калієвих каналів, що контролюють реполяризацію мембран міокарда). Усі антигістамінні препарати II покоління (за винятком цетиризину та акривастину) є проліками, дія яких зумовлена активними метаболітами, що утворюються в печінці за допомогою ізоферменту CYP 3A4 системи цитохрому P450. Їх не *слід вживати з ЛП*, які метаболізуються тими ж ферментними системами: антибіотиками групи макролідів (еритроміцин, кларитроміцин, олеандоміцин, азитроміцин), протигрибковими препаратами (кетоконазол, ітраконазол), блокатором H_2-рецепторів циметидином, деякими антиаритмічними препаратами (хіні-

дином, прокаїнамідом, дизопірамідом), антидепресантами (флуоксетином, сертраліном і параксетином), а також при порушенні функції печінки, що може призвести до появи кардіотоксичного ефекту (для терфенадину та астемізолу).

Антигістамінні препарати III покоління є активними метаболітами препаратів II покоління (фексофенадин — активний метаболіт терфенадину, норастемізол — астемізолу, дезлоратадин — лоратадину), забезпечують підвищений рівень профілю безпеки. Вони гальмують медіатори системного алергічного запалення, включаючи цитокіни та хемокіни, та зменшують експресію молекул адгезії, пригнічують хемотаксис, активацію еозинофільних гранулоцитів і утворення супероксидного радикала; знижують гіперреактивність бронхів. Застосування антигістамінних препаратів III покоління найбільш раціональне при проведенні тривалої терапії алергічних захворювань (цілорічний алергічний риніт, сезонний алергічний риніт або ринокон'юнктивіт із тривалістю загострень більше 2 тиж, хронічна кропив'янка, атопічний та алергічний контактний дерматити). Блокатори H_2-рецепторів (циметидин, ранітидин, фамотидин, нізатидин) є конкурентними антагоністами гістаміну. З хімічної точки зору їх можна розглядати як похідні гістаміну. H_2-рецептори зв'язані з аденілатциклазою. Це проявляється в тому, що при збудженні гістаміном H_2-рецепторів відбувається збільшення внутрішньоклітинної цАМФ, при цьому підвищується секреторна активність парієтальних клітин слизової оболонки шлунка. Крім того, при стимуляції гістаміном H_2-рецепторів підвищується ЧСС, у серці відзначають позитивний інотропний ефект; у непосмугованих м'язах артеріальних судин спостерігається зниження тонусу; в тучних клітинах та базофільних лейкоцитах — пригнічення дегрануляції; в нейтрофільних лейкоцитах — зниження хемотаксису, пригнічення вивільнення лізосомальних ферментів; у Т-лімфоцитах — зниження цитотоксичної активності, продукції фактора, який пригнічує міграцію макрофагів; у жировій тканині — збільшення вивільнення жирних кислот. Діючи на H_2-рецептори парієтальних клітин, вони зменшують секрецію кислоти хлороводневої. Меншою мірою пригнічують секрецію пепсину і гастромукопротеїду (внутрішнього фактора Касла). Ці препарати мають низьку ліпофільність, тому погано долають гематоенцефалічний бар'єр.

Застосовують блокатори H_2-рецепторів як антисекреторні препарати при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки та шлунка, гіпергастринемії, пептичному (рефлюкс) езофагіті, ерозивному гастриті, дуоденіті. На відміну від ранітидину, фамотидин і нізатидин активніші, діють триваліше (призначають 1 раз на добу) та дають менше побічних ефектів.

H_3-рецептори спочатку були знайдені на гістамінергічних нейронах ЦНС у вигляді пресинаптичних рецепторів, які регулюють утворення та вивільнення гістаміну. H_3-рецептори як мішень фармакологічного впливу, сьогодні мають менше значення. Гістаміновмісні нейрони в основному локалізуються в задньому гіпоталамусі. Крім пригнічувального впливу на вивільнення гістаміну, пресинаптичні H_3-рецептори беруть участь у регуляції продукції деяких інших медіаторів/модуляторів (ацетилхоліну, ГАМК, дофаміну, глутаміну, серотоніну, норадреналіну), таким чином, вони функціонують і як гетерорецептори. Крім ЦНС,

H_3-рецептори є в ШКТ (їх стимуляція пригнічує секрецію хлороводневої кислоти шлунка; вони беруть участь у гастропротекторній дії), у серцево-судинній системі (активація пресинаптичних H_3-рецепторів пригнічує адренергічний вплив), у верхніх дихальних шляхах (протизапальний ефект). До блокаторів H_3-рецепторів належать ципроксифан, клобенпропіт, тіоперамід, клозапін.

Фармакодинаміка

Перше покоління

- протиалергічна: конкурентна і обернена блокада H_1-рецепторів (≈ всего 30%) ⇒ ↓ тонусу гладенької мускулатури бронхів, матки, кишечника, частково судин; ↓ проникності капілярів, гіперемія, свербіж

  додаткові ефекти:
  - блокада М-холінорецепторів ⇒ атропіноподібні ефекти (сухість слизових, порушення сечовиділення і акомодації) ⇒ ефективність при неалергічних ринітах
  - блокада центральних H_1-рецепторів і М-холінорецепторів ⇒ седативний і снодійний ефекти; протиблювотна і протипаркінсонічна дія
  - протисеротонінова і протидопамінова активність (перитол) ⇒ протисвербіжна дія; депресивні ускладнення
  - блокада α-адренорецепторів ⇒ ↓ АКТ
  - місцево анестезуюча дія (блокада натрієвих каналів) – димедрол, дипразин
  - анальгетичний ефект і потенціювання анальгетиків (блокада гістамінергічних і серотонінергічних ланцюгів ноцицептивних рефлексів)

Застосування препаратів першого покоління

1. алергічні реакції (гострі та на початкових стадіях): кропив'янка; анафілактичний шок, набряк Квінке; алергічний риніт (тривалість загострення < 2 тижнів); алергічні та псевдоалергічні реакції на ЛЗ (профілактика і лікування); харчові продукти; сироваткова хвороба
2. ГРВІ, бронхіти (за рахунок антихолінергічної дії "підсушуючий" ефект на слизові оболонки): супрастин, димедрол, фенірамин (+ парацетамол + аскорбінова кислота = фервекс), хлорфенірамін (+ парацетамол + аскорбінова кислота = антигрипін) та ін.
3. корекція розладів сну (↑ засинання, глибини та якості сну, ефект не > 7-8 днів): димедрол, дипразин
4. для стимуляції апетиту: перидитол
5. морська, повітряна хвороба: димедрол, дипразин
6. потенціювання дії анальгетиків і місцевих анестетиків (премедикація, компонент літичних сумішей): димедрол, дипразин

Небажані ефекти

1. седативний і снодійний ефекты ⇒ порушення координації, ↓ уваги, потенціювання дії алкоголю і депресантів ЦНС; в токсичних дозах – збудження, судоми
2. депресивні ускладнення

3. атропіноподібні ефекти:сухість слизових, обстипація, розлади акомодації, тахікардія
4. аритмогенна дія (хінідиноподібна дія на серце), ↓ АКТ
5. ↑ апетиту, гастроінтестинальні розлади (дипразин, димедрол)
6. тахіфілаксія (на 7-12 день)
7. алергічні реакції за умов використання понад 7-10 днів

Переваги 2 та 3 покоління

- протиалергічна дія:
  - висока специфічність і спорідненість з H_1-рецепторами
  - + додаткові ефекти: стабілізація опасистих клітин; ↓ експресії молекул адгезії і індуковане еозинофілами виділення ІЛ-8, ГМ-КСФ і sICAM-1 з епітеліальних клітин, ↓ виразності алерген-індукованого бронхоспазму, ↓ явищ бронхіальної гіперреактивності
  - Можливість використання високих доз, достатніх для купірування денних і нічних симптомів у хворих протягом періоду квіткування
- відсутність блокади інших типів рецепторів, особливо холінергічних
- відсутність тахіфілаксії
- поліпшення фармакокінетики:
  - швидкий початок дії (відсутність впливу їжі на абсорбцію)
  - достатня тривалість ефекту (до 24 год та більше)
  - більш ліпофобні ⇒ погано проникають крізь ГЕБ ⇒ відсутність седативних ефектів

Недоліки 2 покоління

- ймовірність передозування внаслідок пригнічення метаболізму; фактори ризику – захворювання печінки, гіперкаліємія; поєднання з макролідами, протигрибковими азолами, протиаритміками тощо
- кардіотоксичність – фатальні аритмії (терфенадин, астемізол)

Характеристика 2 та 3 покоління

- потенційно седативні – цетиризин, лоратадин
- потенційно кардіотоксичні –терфенадин, астемізол, ебастин
- неседативні і некардіотоксичні –фексофенадин

Показання до застосування

- довготривала терапія алергічних захворювань, в генезі яких значну роль відіграють медіатори пізньої фази алергічного запалення:
  - ✓ постійний алергічний риніт
  - ✓ сезонний алергічний риніт (кон'юнктивіт) з тривалістю сезонних загострень > 2 тижні
  - ✓ хронічна кропив'янка
  - ✓ атопічний дерматит
  - ✓ алергічний контактний дерматит
  - ✓ ранній атопічний синдром у дітей

Принципово анафілактичний шок може розвинутися при будь-якому способі застосування препарату, але частіше виникає після парентерального (особливо вну Трівені) введення антигену, доза якого може бути невеликою (наприклад, 5-10 мл поліглюкіну в вену). Передвісники цього ускладнення лікарської терапії: посилення занепокоєння, відчуття жару і припливу крові до обличчя, сплутаність свідомості, здавлення в грудях з наростаючим утрудненням дихання і падінням артеріального тиску. Розлади функцій прогресують швидко і при неефективною або несвоєчасної терапії швидко призводять до смерті. Симптоматична терапія анафілактичного шоку спрямована на строкову ліквідацію серцево-судинного колапсу, розладів дихання, внутрішнього дефіциту ОЦК , судом.

Засобом екстреної допомоги вважається адреналін (адреналін) по 0,3-0,5 мл ОД% розчину під шкіру (або в м'яз) з інтервалами в 5-15 хв, під контролем АТ (сумарна доза - до 2 мл). Епінефрин є функціональним антагоністом багатьох хімічних посередників анафілаксії, що діють на клітини гладеньких м'язів; інші антагоністи не встигають подіяти. Негайно налагоджують систему для внутрішньовенних вливань і починають інфузію 5 % розчину глюкози або сольового розчину з допаміном або норепінефрином .

Через систему вводять хлористий кальцій, один з антигістамінних препаратів і глюкокортикоїд у великій дозі (до 100 мг преднізолону, або 1000 мг гідрокортизону, або 10-20 мг дексаметазону).

При наявності показань - діазепам (седуксен), строфантин , киснева терапія . Ретельний контроль проводиться за діурезом; при необхідності вводять фуросемід або манітол .

Смертність при анафілакті ч зації шоці в залежності від його тяжкості коливається від 10 до 40-60%. У12-15% хворих шок рецидивує внаслідок збереження в організмі антигену, тому необхідні ретельне спостереження за хворим протягом декількох діб і готовність до проведення інтенсивної терапії.

Питання для самоконтролю:

Виберіть правильні відповіді.

1. *До індукторів ендогенного інтерферону відносять:*

A. Імудон
B. Імунал
C. Метилурацил
D. Аміксин
E. Тималін

2. *Вкажіть імуномодулятор, якому притаманний ефект «маятника»?*

A. Напроксен
B. Гепарин
C. Азатіоприн
D. Гідрокортизо
E. Дибазол

3. *Лікар в складі комплексної терапії призначив імуностимулятор. Вкажіть, що є показанням для імуностимуляторів*.

A. Алергія негайного типу
B. Інфекції, що мають млявий перебіг
C. Алергія уповільненого типу
D. Реакції відторгнення трансплантата
E. Все вище назване

4. *Седативно-гіпнотичну дію 1 покоління Н1-гістаміноблокаторів пов'язують з?*

A. Блокадою центральних НТ-рецепторів
B. Блокадою центральних Д-дофамінорецепторів
C. Блокадою центральних альфа-адреноблокаторів
D. Блокадою периферичних М-холінорецепторів
E. Блокадою центральних М-холіно- і Н-гістамінорецепторів

5. *Який Н1-гістаміноблокатор дозволений як снодійний до застосування на території України?*

A. Димедрол
B. Дипразин
C. Супрастин
D. Лоратадин
E. Доксиламін

6. Який Н1-гістаміноблокатор належить до другого покоління?

A. Димедрол
B. Дипразин
C. Супрастин
D. Лоратадин
E. Доксиламін

7. Який препарат використовують для профілактики сезонної алергії?

A. Димедрол
B. Дипразин
C. Супрастин
D. Кетотифен
E. Доксиламін

8. Який механізм дії кромоліну натрію?

A. Блокує Н1-гістамінові рецептори
B. Блокує Н2-гістамінові рецептори
C. Стабілізує мембрану базофілів
D. Стимулює Н2-гістамінові рецептори
E. Стимулює Н1-гістамінові рецептори

Список використаних джерел:

Основна література:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.

2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.

3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.

4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література:

1.Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с

2.Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев’яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.

3.Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4.Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / 21 Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров’я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/

7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція № 15
Тема: «Загальні принципи хіміотерапії. Антибіотики.»

Актуальність теми: Антибіотики та сульфаніламідні засоби є важливими компонентами сучасної медицини, що відіграють ключову роль у боротьбі з інфекційними захворюваннями. Антибіотики — це група лікарських засобів, які використовуються для лікування інфекцій, викликаних бактеріями. Відкриття антибіотиків у середині 20-го століття стало революцією у медицині, значно зменшивши смертність від інфекційних захворювань. Однак сучасний розвиток антибіотикорезистентності (стійкості бактерій до антибіотиків) ставить нові виклики перед медициною, що робить актуальність вивчення та правильного застосування антибіотиків надзвичайно важливим.

Мета: Метою цієї лекції є ознайомлення здобувачів з основними групами антибактеріальних препаратів, їх механізмом дії, показаннями до застосування, фармакокінетикою, можливими побічними ефектами та проблемами, пов'язаними з антибіотикорезистентністю. Основна увага приділяється правильному вибору та застосуванню антибактеріальних засобів для запобігання розвитку резистентності у бактерій та підвищенню ефективності лікування бактеріальних інфекцій.

Основні поняття: хіміотерапія, антибіотики, сульфаніламідні препарати, загальні принципи використання пртимікрбних препаратів.

Зміст лекційного матеріалу:

Перше відкриття антибіотика, пеніциліну, відбулося в 1928 році завдяки роботам Олександра Флемінга. Цей прорив став основою для розвитку інших антибіотиків, таких як стрептоміцин, тетрациклін, еритроміцин та інші. Протягом декількох десятиліть антибіотики радикально змінили підхід до лікування інфекційних захворювань.

На сьогоднішній день антибіотики є важливим інструментом у лікуванні різних бактеріальних інфекцій, включаючи:

- Інфекції дихальних шляхів (пневмонія, бронхіт).
- Інфекції сечовивідних шляхів.
- Інфекції шкіри та м’яких тканин.

- Сепсис та інші системні інфекції.

Антибіотики також використовуються для профілактики інфекцій при хірургічних операціях та у пацієнтів з ослабленою імунною системою (наприклад, пацієнти з ВІЛ/СНІД або після хіміотерапії).

Принципи хіміотерапії.

- Раціональний вибір препарату *(в залежності від чутливості збудника захворювання, супутніх захворювань, анамнезу та ін.)*
- Ранній початок лікування
- Шляхи введення *(в залежності від локалізації патологічного процесу, супутніх захворювань)*
- Вибір дози для створення терапевтичної концентрації *(в залежності від ваги, віку, статі, супутньої патології та ін.)*
- Інтервал введення *(в залежності від фармакокінетичних властивостей препарату)*
- Тривалість лікування *(принцип шлейфу - продовження лікування до зникнення симптомів)*
- Комбіноване лікування
- Підвищення імунологічної реактивності організму *(пробіотики, вітамінопрепарати, імуномодулятори)*

Основні класи антибіотиків та їх механізм дії

Антибіотики поділяються на кілька класів залежно від їх механізму дії:

- Бета-лактамні антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми) порушують синтез клітинної стінки бактерій.
- Макроліди (еритроміцин, кларитроміцин) інгібують синтез білка на рибосомах бактерій.
- Аміноглікозиди (гентаміцин, амікацин) впливають на рибосоми бактерій, що призводить до порушення синтезу білків.
- Тетрацикліни блокують рибосоми бактерій, перешкоджаючи синтезу білків.
- Фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин) впливають на ферменти, що беруть участь у реплікації ДНК бактерій.

*Пеніцилін*и

- Біосинтетичні: *короткої дії* – бензилпеніциліну натрієва і калієва солі, феноксиметилпеніцилін;

депо-препарати – бензатин бензилпеніцилін (екстенціллін), біцилін-5

Напівсинтетичні:

- *Антистафілококкові (ізоксазолілпеніциліни)* – оксациллін, клоксациллін, флуклоксациллін
- *Широкого спектру (амінопеніцилліни)* – ампіциллін, амоксіциллін
- *Антисинегнойні – карбоксипеніцилліни* (карбеніциллін, тикарциллін) та *уреідопеніцилліни* (азлоциллин, пиперациллин)

комбінування та інгібіторозахисні – ампіокс, хелікоцид (амоксицилін+метронідазол), амоксиклав (амоксицилін+клавуланат), ампі-

циллін+сульбактам, тікарциллін+клавуланат, піперациллін+тазобактам та ін.

- Амінопеніциліни: більш широкий спектр (+ешерихії, шигели, сальмонели, протей, Helicobacter), але не стійкі до бета-лактамаз. Усі кислотостійкі!
- Оксациллін, клоксациллін: той же спектр, що й у природних, але стійкість до бета-лактамаз (антистафілококові). Усі кислотостійкі! Резистентність!
- Карбокси- та уреідопеніциліни: більшість ентеробактерій та синьогнійна паличка, але менш активні у отношенні $Гр^+$ флори. Але стійкі до бета-лактамаз. Усі кислотонестійкі!
- Комбіновані : розширення спектру (+клебсіела, протей, бактероіди) за рахунок комбінації з інгібіторами пеніциллінази – клавуланова кислота, сульбактам

Застосування.

1. Гнійні інфекції
2. Пневмонія
3. Ревматизм
4. Менінгіт бактеріальний
5. Гонорея
6. Спірохетози
7. Актиномікози
8. Сибірська виразка
9. Дифтерія
10. Газова гангрена
11. Синьогнійна інфекція, тощо.

Небажані ефекти

1. Алергічні реакції (негайного! та сповільненого типу). *Перехресна алергічна реакція з цефалоспоринами!*
2. Ендотоксична реакція (реакція загострення) – бензилпеніцилін при сифілісі
3. Суперінфекція
4. Нейротоксичність (високі дози)
5. Місцевоподразнююча дія (флебіти, інфільтрати, диспепсія)

Цефалоспорини

1. 1-е покоління: цефалоридин, цефазолін (кефзол), цефалотин; *кислотостійкі* – цефалексин, цефрадин;
2. 2-е покоління: цефокситин, цефамандол, цефпрозил; *кислотостійкі* – цефуроксим, цефаклор;
3. 3-е покоління: цефотаксим (клафоран), цефтриаксон, цефтизоксим, цефтазидим и др.; *кислотостійкі* – цефиксим, цефтибутен;
4. 4-е покоління: цефипин, цефпиром

Застосування.

1) Інфекції, вікликані $Гр^+$ мікрофлорою (1 покоління) і $Гр^-$ мікрофлорою (2-4 покоління), кістково-суглобової системи, м'яких тканин, урогенітальних шляхів, пневмонії, отити та ін.
2) Септицемія (3-4 покоління)
3) Менінгіт (3-4 покоління)
4) Синьогнійна інфекція та ін

Небажані ефекти

1. Алергічні реакції негайного та сповільненого типу, у том числі перехресні з пеніцилінами!
2. Суперінфекція
3. Гепато- та нефротоксичність
4. Гематологічі реакції (лейкопенія, гіпотромбопенія та ін.), особливо 3 покоління.
5. Місцевоподразнювальну дію (флебіти, інфільтрати, диспепсія)

Карбопенеми

1) *Спектр дії* - $Гр^+$ коки, менинго- і гонококи, шигелла, сальмонела, кишкова і синьогнійна палички, клостридії, протей, ентеробактерії, гемофільна паличка, серрація.
2) *Застосовуються* у якості антибіотиків резерву при важких інфекціях, викликаних штамами, при змішаних інфекціях;
3) *Побічна дія* – алергічні реакції, нейро- і гепатотоксичність, псевдомембранозний коліт, місцевоподразнювальну дію

Монобактами

1) *Спектр дії* – аеробна $Гр^-$ мікрофлора
2) *Застосовуються* как антибіотиків резерву при інфекціях, викликаних $Гр^-$ штамами, стійкими до цефалоспоринів, аміноглікозидів;
3) *Побічна дія*– шкірні алергічні реакції, диспепсія, діарея, дисбактеріоз, еозинофілія та ін.

Макроліди та азаліди

- *Спектр дії* – аеробна $Гр^-$ мікрофлора
- *Застосовуються* как антибіотиків резерву при інфекціях, викликаних $Гр^-$ штамами, стійкими до цефалоспоринів, аміноглікозидів;
- *Побічна дія*– шкірні алергічні реакції, диспепсія, діарея, дисбактеріоз, еозинофілія та ін**.**
- *Механизм дії* – бактеріостатичний
- (у великих концентраціях бактерицидний); порушення синтезу білку бактеріальної клітини за допомогою зв'язування з 50S-субодиницею рибосом і пригнічення процесу транслокації
- *Антимікробний спектр* – $Гр^+$ мікрофлора (стафіло-, пневмо-, стрептококи), збудники коклюшу та дифтерії, лістерії, спірохети, деякі мікобактерії, легіонели, хламідії, мікоплазми, уреаплазми, амеби, анаероби і великі віруси

Макроліди застосовуються при непереносимості пеніцилінів**:**

- нетяжких інфекціях верхніх та нижніх дихальних шляхів (ангіни, тонзиліт, бронхіт, отити, синусити, позалікарняна пневмонія, у т.ч. хламідійна, мікоплазмова, спричинена легіонелами, моракселами); коклюші, скарлатині;
- дифтерії (еритроміцин);
- урогенітальних інфекціях; сифілісі, гонореї;
- захворюваннях жовчовивідних шляхів; токсоплазмозі (спіраміцин або рокситроміцин);
- виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки (кларитроміцин);
- інфекціях ротової порожнини (періодонтит, періостит);
- інфекціях шкіри і м'яких тканин (стрептодермія, вугровий висип — еритроміцин, азитроміцин та ін.);
- кампілобактерному гастроентериті (еритроміцин);
- профілактиці ревматизму при алергії на пеніциліни; кон'юнктивіті, зокрема спричиненому хламідіями (еритроміцин).

Побічні реакції

- іноді алергічні реакції;
- диспептичні розлади найчастіше спричиняє еритроміцин, оскільки він стимулює моторику ШКТ;
- гепатотоксична дія (транзиторне підвищення активності печінкових ферментів, холестаз) — найчастіше еритроміцин і кларитроміцин, іноді джозаміцин і спіраміцин;
- подовження інтервалу Q–T на електрокардіограмі, аритмії (іноді);
- перехресна резистентність мікроорганізмів;
- дисбактеріоз та суперінфекція (джозаміцин, рокситроміцин, азитроміцин);
- фотодерматит (еритроміцин, азитроміцин);
- при в/в введенні — флебіт, тимчасова глухота.

Антибіотикорезистентність: глобальна загроза

Незважаючи на ефективність антибіотиків, зловживання та неправильне їх використання призводять до розвитку антибіотикорезистентності — стійкості бактерій до дії антибактеріальних засобів.

Причини розвитку антибіотикорезистентності:

- Надмірне призначення антибіотиків без чітких показань.
- Недотримання дозування та курсу лікування.
- Використання антибіотиків у сільському господарстві для стимуляції росту тварин.

Наслідки антибіотикорезистентності:

- Збільшення тривалості та тяжкості захворювань.
- Зростання смертності від бактеріальних інфекцій.
- Зниження ефективності лікування в медичних установах.

Аміноглікозиди — група природних та напівсинтетичних антибіотиків, до складу молекули яких входять аміносахариди, що з'єднані глікозидним зв'язком із агліконовим фрагментом — гексозою.

Аміноглікозиди – це антибіотики, молекули яких містять у своїй структурі аміноцукри, сполучені глікозидним зв`язком. Виділяють 4 покоління аміногліко-

зидів. За основу класифікації взяті спектр дії антибіотиків і особливості розвитку вторинної резистентності мікроорганізмів до них.

I покоління: *стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, мономіцин.*

II покоління: *гентаміцин (гараміцин).*

III покоління: *тобраміцин, сизоміцин, амікацин, нетилміцин.*

IV покоління: *ізепаміцин*.

Аміноглікозидні антибіотики необоротно пригнічують функціонування 30-S-субодиниць рибосом. Це супроводжується неправильним зчитуванням коду матричної РНК і включенням "помилкових" амінокислот у структуру білків. Також аміноглікозиди порушують структуру і функцію цитоплазматичної мембрани мікроорганізмів. Аміноглікозидам властивий бактерицидний ефект.

Спектр дії аміноглікозидів досить широкий. Антибіотики впливають на грамнегативну аеробну (кишкову паличку, синьогнійну паличку, клебсієли, шигели, протей, ентеробактерії) і грампозитивну кокову (стафілококи, стрептококи, пневмококи) флору. Крім того, до гентаміцину чутливі збудники туляремії, до стрептоміцину, амікацину і канаміцину – мікобактерії туберкульозу, до мономіцину – дизентерійні амеби, лейшманії і трихомонади. Ізепаміцин, крім вищеназваної флори, впливає також на цитробактер, ацинетобактер, морганели, лістерії, нокардії.

Резистентність мікроорганізмів до аміноглікозидів розвивається швидко. Вона зумовлена синтезом мікроорганізмами ферментів, що руйнують антибіотики. Відомо 15 ензимів, які руйнують аміноглікозиди I покоління, 10 ензимів, що руйнують препарати II покоління і лише 3 ензими, які руйнують антибіотики III і IV поколінь.

Основні шляхи введення препаратів – внутрішньом`язовий і внутрішньовенний (повільно або краплинно). Молекули аміноглікозидів легко дисоціюють, погано розчиняються у ліпідах, практично не всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. Ступінь зв`язування аміноглікозидів з білками плазми коливається від 10 до 30%. Антибіотики погано проникають всередину клітин. Але аміноглікозиди легко проникають через плаценту, накопичуються у внутрішньому вусі й кірковому шарі надниркових залоз. Препарати не біотрансформуються в організмі і виводяться нирками у незміненому вигляді.

Застосування аміноглікозидів I покоління в наш час обмежене через резистентність мікроорганізмів і високу токсичність препаратів. Так, стрептоміцин використовують лише для лікування туберкульозу і для профілактики та лікування таких особливо небезпечних інфекцій, як туляремія і чума. Широко застосовувана в минулому комбінація стрептоміцину з бензилпеніциліном зберегла своє значення лише для лікування ентерококового ендокардиту. Через високу токсичність мономіцин застосовують лише для лікування шкірного лейшманіозу. Канаміцин і неоміцин у таблетках використовують при інфекціях шлунково-кишкового тракту (ентероколіти, дизентерія), а також для санації кишечника перед операціями на шлунково-кишковому тракті. Обидва препарати призначають зовнішньо при дерматитах, інфекційно-запальних ураженнях шкіри. Канаміцину сульфат у вигляді ін`єкцій застосовують для лікування туберкульозу.

Антибіотик ІІ покоління гентаміцин має широкий спектр дії. Для медичної практики найбільш цінним є його згубний вплив на синьо-гнійну паличку, протея, кишкову паличку, ентеробактер, клебсієл та ряду інших бактерій, у т. ч. стафілококів, резистентних до аміноглікозидів І покоління і бензилпеніциліну. Резистентність мікроорганізмів до гентаміцину розвивається повільно. За звичайних умов гентаміцин не проникає через гематоенцефалічний бар`єр, але при менінгіті проникність бар`єра дещо зростає. Гентаміцин широко застосовують при інфекціях сечовивідних шляхів, септичних процесах, інфікованих ранах і опіках. Препарат вводять внутрішньом`язово 2–3 рази на день. Також гентаміцин застосовують зовнішньо.

Аміноглікозиди ІІІ покоління характеризуються вищою активністю стосовно синьогнійної палички, різних видів протея, клебсієл, ентеробактера. Вторинна резистентність мікроорганізмів до цих препаратів розвивається значно повільніше. Амікацин згубно впливає також на мікобактерії туберкульозу.

Ізепаміцин характеризується більшою тривалістю дії порівняно з попередніми препаратами. Вводять препарат 1 раз на добу. Крім того, препарат малотоксичний.

Терапія аміноглікозидами може супроводжуватися розвитком серйозних побічних ефектів та ускладнень.

1. Ототоксичність. Аміноглікозиди накопичуються у зовнішніх і внутрішніх волосяних клітинах кортієвого органа, що супроводжується їх дегенеративними змінами. Одночасно дегенерують і чутливі нервові закінчення внутрішнього вуха. При використанні стрептоміцину і гентаміцину першими розвиваються вестибулярні порушення, а інших аміноглікозидів – порушення слуху.
2. Нефротоксичність зумовлена накопиченням антибіотиків у проксимальних відділах нефрону і порушенням функціонування багатьох ферментів. Розвивається інтерстиціальний нефрит, порушується концентрація сечі, в ній з`являються білок і лейкоцити.
3. Блокування нервово-м`язових синапсів супроводжується слабістю діафрагми та інших дихальних м`язів, що може стати причиною паралічу дихання.
4. Аміноглікозиди пригнічують транспорт поживних речовин через слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, порушуючи їх усмоктування.
5. Алергічні реакції (висипання, набряки).
6. Поліневрити.
7. Флебіти при внутрішньовенному введенні.

Поліміксини (циклічні поліпептиди)

До цієї групи антибіотиків відносять *поліміксин М, поліміксин В* і *поліміксин Е.*

Поліміксини порушують функції цитоплазматичної мембрани мікроорганізмів. Антибіотики взаємодіють з фосфоліпідами цитоплазматичної мембрани, що супроводжується підвищенням її проникності й розвитком бактерицидного ефекту.

Спектр дії поліміксинів вузький і має переважно грамнегативну флору. До поліміксинів чутливі кишкова і дизентерійна палички, сальмонели, клебсієли, ен-

теробактер, холерний вібріон. Найбільш цінним є виражений згубний вплив поліміксинів на більшість штамів синьогнійної палички.

Поліміксин М призначають всередину і місцево. Лише 1–2% препарату всмоктується із шлунково-кишкового тракту. При кишкових інфекціях біодоступність препарату може збільшуватися до 10–15%. Це необхідно враховувати, оскільки поліміксини мають вузьку широту терапевтичної дії. Поліміксини В і Е вводять внутрішньо-м`язово, внутрішньовенно, ендолюмбально, у порожнини тіла, а також застосовують у вигляді аерозолю для інгаляцій. Ступінь зв`язування з білками у препаратів незначний. Поліміксини погано проникають до плевральної, перитоніальної і асцитичної рідин і у ліквор. Через це за відповідними показаннями їх необхідно вводити безпосередньо в осередки інфекції або ендолюмбально. Лише 2–4% введеної дози препаратів зазнає біотрансформації у печінці. Близько 90% циркулюючої у крові дози поліміксинів виводиться через нирки у незміненому вигляді. У сечовивідних шляхах антибіотики активні лише у кислому середовищі. Призначають поліміксини 3–4 рази на добу. Новонародженим їх вводять лише 1 раз на добу.

Поліміксини застосовують при кишкових інфекціях. Крім того, препарати показані при інфекціях сечовивідної системи, пневмоніях, сепсисі, ендокардиті, які спричинені синьогнійною паличкою, клебсієлою або ентеробактером. Поліміксини застосовують для обробляння гнійних ран, опіків, лікування гнійних отитів, кон`юнктивітів та ін.

Поліміксини мають виражену нейротоксичність, яка виражається порушеннями нервово-м`язової передачі (м`язова слабість, порушення дихання), зору, мови, слуху; сонливістю і роздратованістю. Терапія цими антибіотиками може супроводжуватися розвитком нефротоксичних ефектів (у сечі з`являються білок, циліндри, еритроцити). Під час приймання всередину можуть спостерігатися болі у шлунку, нудота, зниження апетиту.

Внутрішньом`язові ін`єкції поліміксинів болючі, а при внутрішньовенному введенні препаратів можуть розвиватися флебіти.

Створений новий антибіотик даптоміцин, який за хімічною будовою нагадує поліміксин. Він є напівсинтетичним антибіотиком, який діє на грампозитивну і грамнегативну мікрофолору. Препарат вводять внутрішньовенно. Із побічних ефектів можливі нудота, блювання, болі у м`язах, м`язова слабість та ін.

Лінкозаміди

Ця група антибіотиків представлена двома препаратами: *лінкоміцин* і *кліндаміцин*.

Лінкозаміди пригнічують синтез РНК на рівні 50-S-субодиниць рибосом. Ефект препаратів бактеріостатичний.

Спектр дії лінкозамідів широкий. Препарати сильніше впливають на грампозитивні мікроорганізми: стафілококи, стрептококи, пневмококи, дифтерійну паличку ата анаероби (бактероїди, клостридії, фузобактерії). Менш виражений вплив чинять лінкозаміди на грамнегативні коки (менінгококи і гонококи), деякі штами гемофільної палички і мікоплазми. Кліндаміцин також згубно діє на токсоплазми, плазмодії малярії, деякі штами пневмоцист. За дією на бактероїди кліндаміцин перевищує лінкоміцин у 10 разів.

ндаміцин у 50 разів перевищує лінкоміцин. Вторинна резистентність мікроорганізмів до лінкозамідів розвивається повільно.

Лінкозаміди вводять внутрішньом`язово, внутрішньовенно і призначають всередину. Біодоступність препаратів становить 50%. Ступінь зв`язування з білками плазми – близько 50%. Препарати легко проникають у тканини та рідини організму, крім ліквору. Лінкозаміди здатні накопичуватися у кістковій тканині, а також добре проникають у гній та мокротиння. Препарати проникають через плаценту і накопичуються у материнському молоці. Із організму лінкозаміди виводяться із жовчю у неактивній формі. Лише 10–20% введеної дози виділяється в активному вигляді нирками. Максимальну ефективність лінкозаміди виявляють у лужному середовищі. Призначають препарати 3–4 рази на добу.

Лінкозаміди – резервні антибіотики, які призначають при сепсисі, септичних артритах, ендокардиті, остемієлітах, у післяопераційному періоді після операцій у черевній порожнині та на органах малого таза. Лінкозаміди показані при інфекціях нижніх дихальних шляхів, отитах, синуситах, інфікованих ранах, діабетичній ступні, токсоплазмозі, тропічній малярії.

Під час приймання препаратів усередину можуть спостерігатися нудота, блювання, болі в животі. Швидке внутрішньовенне введення може стати причиною зниження артеріального тиску, запаморочення, зниженням тонусу скелетних м`язів. Можливий розвиток алергічних реакцій, лейкопенії, тромбоцитопенії. Лінкозаміди протипоказані під час вагітності, при тяжких захворюваннях печінки та нирок.

Глікопептиди

Основним представником цієї групи антибіотиків є *ванкоміцин*. Крім нього, до глікопептидів належить також *тейкопланін*.

Ванкоміцин пригнічує синтез клітинної стінки мікроорганізмів і одночасно порушує функціонування цитоплазматичної мембрани бактерій, виявляючи бактерицидний ефект.

Спектр дії ванкоміцину: стафілококи (у т. ч. стійкі до інших антибіотиків), а також деякі інші грампозитивні бактерії. Цінність препарату полягає саме в низькій резистентності до нього стафілококів. Ванкоміцин застосовують при інфекціях, спричинених грампозитивними коками: сепсис, ендокардити, менінгіти, остеомієліти, пневмонії, ентероколіти (у т. ч. псевдомембранозний коліт). Вводять антибіотик внутрішньовенно краплинно по 0,5 г 3–4 рази на добу.

Ванкоміцин – досить токсичний антибіотик. Терапія ним може супроводжуватися розвитком серйозних побічних ефектів, серед яких найбільш небезпечними є нефротоксична і ототоксична дія. Швидке введення ванкоміцину супроводжується масивним вивільненням гістаміну із тучних клітин, що супроводжується зниженням артеріального тиску та шкірними висипаннями. Можливі флебіти, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Тейкопланін має тривалу дію, його призначають 1 раз на добу внутрішньом`язово або внутрішньовенно.

Тетрацикліни – це антибіотики, молекули яких містять у структурі чотири конденсованих 6-членних цикли. Тетрацикліни поділяють на біосинтетичні та напівсинтетичні.

Біосинтетичні препарати: *окситетрациклін; тетрациклін,демеклоциклін*.

Напівсинтетичні препарати: *метациклін (рондоміцин); доксициклін (вібраміцин); міноциклін.*

Для антибіотиків групи тетрациклінів характерний широкий спектр дії, який містить грампозитивні та грамнегативні коки, кишкову паличку, рикетсій, хламідій, мікоплазм, амеб, малярійних плазмодіїв, Helicobacter pilori, клебсієл, ентеробактера, патогенних спірохет, збудників чуми, туляремії, бруцельозу, холери, дизентерії та черевного тифу. На протей, синьогнійну паличку, патогенні віруси та гриби тетрацикліни не діють. Резистентність до тетрациклінів розвивається повільно і має перехресний характер.

Тетрацикліни блокують синтез білків мікроорганізмів на рибосомах. Антибіотики з`єднуються з 30-S-субодиницею рибосом, у результаті чого порушується приєднання транспортних РНК і припиняється процес подовження поліпептидного ланцюга. Крім того, препарати утворюють важкодисоціюючі комплекси з біологічно важливими двовалентними металами (залізо, кальцій, цинк та ін.), які виводяться з організму. Тетрациклінам властивий бактеріостатичний ефект.

Препарати тетрациклінів ліпофільні, тому легко всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, проникають через біологічні бар`єри і накопичуються у тканинах. Тетрацикліни краще проникають в амніотичну рідину, молоко матері, гірше – у ліквор, слину і шкіру. Ступінь зв`язування з білками для біосинтетичних препаратів (окситетрацикліну і тетрацикліну) коливається від 20 до 40%, а для напівсинтетичних (метациклін і доксициклін) цей показник досягає 60–95%. Часткова біотрансформація тетрациклінів проходить у печінці. Виводять із організму препарати із сечею та жовчю. Призначають тетрацикліни всередину. При цьому вони краще всмоктуються, якщо приймаються за 1–1,5 години до або через 3 години після їди. Не можна запивати тетрацикліни молоком, оскільки при цьому препарати утворюють з компонентами їжі (кальцієм, магнієм, залізом та ін.) комплекси, які не всмоктуються. Напівсинтетичні препарати виявляють меншу здатність до утворення таких комплексів. Тому їх біодоступність під час приймання всередину наближається до 100%. Окситетрациклін і тетрациклін застосовують також місцево в мазях, тетрациклін вводять внутрішньом`язово, а доксициклін – внутрішньовенно. Окситетрациклін і тетрациклін призначають 4 рази на добу, метациклін – 2–3 рази, а доксициклін і міноциклін – 1–2 рази, демеклоциклін – 1 раз.

Тетрацикліни призначають при інфекціях, збудниками яких є рикетсії (сипний тиф, лихоманка Ку та ін.), мікоплазми, хламідії (трахома, орнітоз, пситакоз, сечостатевий хламідіоз та ін.). Також препарати застосовують для лікування дизентерії, лептоспірозу, чуми, бруцельозу, туляремії, сибірської виразки, холери. Тетрацикліни широко призначають для лікування бронхітів, пневмоній, тонзилітів, синуситів, отитів, інфекцій сечо- та жовчовивідних шляхів, остеомієліту, сифілісу, гонореї, виразкової хвороби шлунка (доксициклін), кишкового амебіазу.

Тетрацикліни порушують ділення не тільки клітин мікроорганізмів, а й клітин макроорганізму. Через це порушується епітелізація слизової оболонки кишечника (розвиваються диспепсія, ерозії, виразки, глосити) і шкіри (дерматити, фотосенсибілізація), пригнічується кровотворення (тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія).

Катаболічна дія тетрациклінів проявляється порушенням синтезу білків і зниженням резистентності до інфекцій, що особливо небезпечно у новонароджених, вагітних та пацієнтів похилого віку. Препаратам властива гепатотоксичність, яка проявляється зменшенням синтезу альбумінів та інших білків.

Тетрацикліни утворюють хелатні сполуки з фосфорно-кислим кальцієм у зубах та кістках, що супроводжується затримкою росту скелета у дітей, забарвленням зубів у жовтий колір, порушенням розвитку зубної емалі, розвитком карієсу. Через це не можна призначати тетрацикліни дітям до 12 років, а також вагітним та матерям, які годують дітей своїм молоком.

При тривалому зберіганні із тетрациклінів можуть утворюватися токсичні сполуки, які під час приймання прострочених препаратів уражають нирки (синдром Фанконі).

У дітей раннього віку терапія тетрациклінами може супроводжуватися підвищенням внутрішньочерепного тиску і розвитком менінгіальних явищ (головні болі, блювання та ін.).

Тетрацикліни можуть стати причиною дисбактеріозу, гіповітамінозу групи В, кандидозу, ентероколітів. Швидке внутрішньовенне введення доксицикліну може супроводжуватися розвитком гострої серцевої недостатності. Міноциклін спричиняє вестибулярні розлади. Тетрациклінам властива тератогенність. Терапія препаратами може супроводжуватися алергічними реакціями. У наш час створений новий препарат тетрациклінового ряду – тигециклін, який має високу активність у відношенні грампозитивних і грамнегативних бактерій. Препарат застосвують як резервний при неефективності інших антибіотиків. органвних мікроорганізмів. дношенні грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Левоміцетини

Основний представник групи – левоміцетин – синтетичний препарат, аналогічний до природного антибіотика грибкового походження. Найчастіше використовують такі препарати, як *левоміцетин, левоміцетину стеарат, левоміцетину пальмітат, левоміцетину сукцинат.*

Левоміцетин пригнічує синтез білків у мікробних клітинах, з`єднуючись із 50-S-субодиницями рибосом. Також препарат інгібує активність ферменту пептидилтрансферази, перешкоджаючи подовженню поліпептидного ланцюга. Ефект левоміцетину бактеріостатичний.

Спектр дії левоміцетину дуже широкий, але реалізувати антибіотик повною мірою в медичній практиці не вдається через його високу токсичність (левоміцетин – резервний антибіотик). Левоміцетин пригнічує ріст більшості штамів пневмококів, стрептококів, стафілококів, менінгококів, гемофільної палички, бруцел, рикетсій, хламідій, міко-плазм, холерного вібріона. До дії левоміцетину чутливі багато штамів кишкової палички, шигел, сальмонел, ентеробактера. Важливо, що

антибіотик блокує ріст таких анаеробів, як бактероїди, фузобактерії, анаеробні коки. Резистентність флори до левоміцетину розвивається повільно.

Левоміцетин призначають переважно всередину. Левоміцетину сукцинат вводять внутрішньовенно (рідше – внутрішньом`язово або у вигляді аерозолю у легені). Іноді левоміцетин вводять через пряму кишку. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Його біодоступність при ентеральному введенні перевищує 90%, що забезпечує високу концентрацію препарату в крові. Але надзвичайно виражений гіркий смак левоміцетину може стати причиною блювання. Негіркі на смак стеарат і пальмітат левоміцетину. Парентерально призначають левоміцетин при менінгіті, коли через блювання, судоми або непритомний стан приймання антибіотика per os неможливе. Ступінь зв`язування левоміцетину з білками становить 50–60%. Препарат легко проникає у різні тканини та рідини організму. 90% введеної дози зазнає біотрансформації у печінці. Незмінені 10% препарату виводяться через нирки, що забезпечує протимікробний ефект у сечовивідних шляхах.

Левоміцетин потрібно призначати тільки при тяжких інфекціях, спричинених чутливою до левоміцетину флорою. Показаний препарат при гемофільному, менінгококовому або пневмококовому менінгіті, абсцесі мозку, системному сальмонельозі, дизентерії, рикетсіозах, внутрішньоочній інфекції (опіки очей, трахома), реактивному артриті, бруцельозі, туляремії. При респіраторних інфекціях доцільно призначати у вигляді аерозолю комбінований препарат левоміцетину – тіамфенікол гліцинат ацетилцистеїнат.

Усередину левоміцетин призначають у таблетках або капсулах по 0,25–0,5 г 4 рази на добу. Парентерально (частіше – внутрішньовенно) вводять 2–3 рази на добу у вигляді 20% розчину левоміцетину сукцинату. Для зовнішнього застосування (лікування шкірних інфекцій, опіків, тріщин та ін.) використовують 10% лінімент левоміцетину або синтоміцину. Левоміцетин є складовою частиною різних мазей *(“Левоміколь”, “Левосин”* та ін.) і аерозолів *(“Левовінизоль”, “Оласоль”*).

При ентеральному та парентеральному введенні левоміцетину необхідно проводити чіткий розрахунок дози введеного препарату на масу тіла хворого. Курс лікування не повинен тривати більше 10–14 днів. Обов`язковий контроль картини крові та функції печінки.

Левоміцетин – токсичний антибіотик з незначною широтою терапевтичної дії. Препарат пригнічує кровотворення, що супроводжується розвитком анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії. У пацієнтів з генетично зумовленим дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази левоміцетин спричиняє гострий медикаментозний гемоліз. Негемолітична анемія при терапії левоміцетином розвивається у пацієнтів з генетично зумовленою недостатністю уридиндифосфоглюкуронової трансферази. Левоміцетин блокує мітохондріальний фермент ферохлатазу (забезпечує включення заліза у структуру гема), що є причиною залізодефіцитних анемій, міодистрофій та гіпотрофій.

У новонароджених та дітей перших 3 місяців життя введення левоміцетину призводить до розвитку “сірого” колапсу. Причиною цього є недостатність диха-

льних ферментів у мітохондріях міокарда, повільне виведення препарату з сечею та недостатність ферментів печінки. Після введення левоміцетину розвиваються розлади дихання, які супроводжуються тяжким метаболічним ацидозом і судинним колапсом.

Іноді розвиваються ускладнення, зумовлені хіміотерапевтичним ефектом левоміцетину: загострення захворювання внаслідок масивного руйнування мікробних клітин і вивільнення ендотоксинів, шкірно-алергічні реакції, дисбактеріоз кишечника, кандидоз, суперінфекція, спричинена синьогнійною паличкою, резистентними штамами стафілококів, протеєм.

5. Стратегії боротьби з антибіотикорезистентністю

Для боротьби з проблемою стійкості бактерій до антибіотиків важливо дотримуватися кількох стратегій:

1. Раціональне використання антибіотиків: призначати антибіотики лише у випадках бактеріальних інфекцій, підтверджених аналізами.
2. Освіта медичного персоналу та пацієнтів: роз'яснення важливості завершення курсу лікування і ризиків, пов’язаних із самолікуванням.
3. Розробка нових антибіотиків та альтернативних методів лікування.
4. Зменшення використання антибіотиків у ветеринарії та сільському господарстві.

6. Виклики сучасної медицини

- Відсутність нових класів антибіотиків: останні десятиліття спостерігається обмежена розробка нових антибіотиків, що збільшує залежність від існуючих засобів.
- Поява мультирезистентних бактерій, таких як MRSA (метицилін-резистентний золотистий стафілокок), VRE (ванкоміцин-резистентний ентерокок) і ESBL (штами, які виробляють бета-лактамази розширеного спектра).

7. Роль фармацевтів у контролі антибіотикотерапії

Фармацевти відіграють ключову роль у забезпеченні правильного використання антибіотиків:

- Підтримка лікарів у виборі оптимального препарату.
- Контроль за дотриманням дозування та курсу лікування пацієнтами.
- Освіта пацієнтів щодо ризиків, пов’язаних із неправильним застосуванням антибіотиків.

Висновок

Антибіотики залишаються важливими засобами для лікування бактеріальних інфекцій, однак їхня нераціональна експлуатація ставить під загрозу майбутнє ефективності цих препаратів. Сучасна медицина стикається з серйозними викликами у вигляді антибіотикорезистентності, що вимагає комплексного підходу до проблеми, включаючи дослідження нових препаратів, контроль за їх призначенням і зменшення надмірного використання.

Антибіотики є важливими компонентами сучасної медицини, що відіграють ключову роль у боротьбі з інфекційними захворюваннями.

Питання для самоконтролю:

1. *Одновибіркові питання (з однією правильною відповіддю)*

1. *Який з наведених препаратів належить до групи макролідів?*
   а) Амоксицилін
   б) Цефтріаксон
   в) Еритроміцин
   г) Левофлоксацин

2. *Основний механізм дії пеніцилінів полягає у:*
   а) Інгібуванні синтезу білків.
   б) Порушенні синтезу клітинної стінки бактерій.
   в) Порушенні синтезу ДНК.
   г) Інгібуванні рибосом.

3. *Який з наведених антибіотиків діє за рахунок інгібування синтезу ДНК бактерій?*
   а) Ципрофлоксацин
   б) Доксициклін
   в) Амоксицилін
   г) Кларитроміцин

4. *До якого класу антибіотиків належить препарат гентаміцин?*
   а) Аміноглікозиди
   б) Макроліди
   в) Тетрацикліни
   г) Цефалоспорини
5. *Що таке антибіотикорезистентність?*
   а) Стійкість організму до антибіотиків.
   б) Стійкість бактерій до антибіотиків.
   в) Алергічна реакція на антибіотики.
   г) Мутація бактерій під дією антибіотиків.

2. Багатовибіркові питання (з кількома правильними відповідями)

6. *Які з наступних антибіотиків мають широкий спектр дії?*
   а) Доксициклін
   б) Пеніцилін G
   в) Цефтріаксон
   г) Ципрофлоксацин

7. *Які фактори сприяють розвитку антибіотикорезистентності*?
   а) Надмірне використання антибіотиків у сільському господарстві.
   б) Неправильне дозування антибіотиків.
   в) Раціональне використання антибіотиків.
   г) Недотримання пацієнтами повного курсу лікування.

Список використаних джерел:

Основна література:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.

2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.

3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.

4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література:

1.Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с

2.Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев’яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.

3.Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4.Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / 21 Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров’я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/

7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція № 16

Тема: «Сульфаніламідні препарати та протимікробні засоби різної хімічної структури.»

Актуальність теми: Сульфаніламідні засоби та протимікробні засоби різної хімічної структури є важливими компонентами у боротьбі з інфекційними захворюваннями. У цій лекції ми розглянемо механізми дії, основні групи та застосування сульфаніламідних засобів. До цієї групи належать різні хімічні сполуки, синтезовані пізніше, ніж сульфаніламідні препарати, які відрізняються від них і антибіотиків будовою, механізмом та спектром антибактеріальної дії. Усі вони мають високу антибактеріальну активність і переважний вплив на збудників кишкових інфекцій та захворювань сечових шляхів, у тому числі інфекцій, які важко піддаються лікуванню іншими протимікробними засобами.

Мета: Метою цієї лекції є ознайомлення здобувачів з основними групами антибактеріальних препаратів, їх механізмом дії, показаннями до застосування, фармакокінетикою, можливими побічними ефектами. Основна увага приділяється правильному вибору та застосуванню антибактеріальних засобів для запобігання розвитку резистентності у бактерій та підвищенню ефективності лікування бактеріальних інфекцій.

Основні поняття: хіміотерапія, сульфаніламідні препарати, протимікробні засоби різної хімічної структури, загальні принципи використання протимікробних препаратів.

Зміст лекційного матеріалу:

Сульфаніламідні засоби та протимікробні засоби різної хімічної структури є важливими компонентами сучасної медицини, що відіграють ключову роль у боротьбі з інфекційними захворюваннями. У цій лекції ми розглянемо механізми дії, основні групи та застосування сульфаніламідних засобів.

Сульфаніламідні препарати — це синтетичні хіміотерапевтичні засоби, що належать до групи антибактеріальних засобів. Вони були відкриті ще до широкого застосування антибіотиків і стали першими ефективними засобами для лікування бактеріальних інфекцій.

Основні властивості:

Структурно схожі на параамінобензойну кислоту (ПАБК), яку використовують бактерії для синтезу фолієвої кислоти.

Сульфаніламіди інгібують синтез фолієвої кислоти, необхідної для розвитку бактерій.

Мають бактеріостатичну дію, тобто зупиняють ріст і розмноження бактерій, але не вбивають їх безпосередньо.

Механізм дії сульфаніламідів

Сульфаніламідні препарати є конкурентними антагоністами ПАБК. Бактерії використовують ПАБК як попередник для синтезу фолієвої кислоти, яка, своєю чергою, необхідна для синтезу нуклеїнових кислот. Сульфаніламіди перешкоджають цьому процесу, заміщуючи ПАБК і тим самим порушуючи життєдіяльність бактерій.

Класифікація сульфаніламідів

Сульфаніламідні препарати можна класифікувати за різними критеріями:

За тривалістю дії:

Короткої дії (сульфаніламіди, що швидко виводяться, наприклад, сульфадиметоксин).

Середньої тривалості дії (наприклад, сульфаметоксазол).

Довготривалої дії (наприклад, сульфален).

За спектром активності:

Препарати широкого спектра дії (ефективні проти багатьох бактерій).

Препарати вузького спектра (спрямовані на певні групи збудників).

Фармакокінетика

Сульфаніламіди добре абсорбуються у шлунково-кишковому тракті. Розподіляються в тканинах і органах, проникають через плацентарний бар'єр і в грудне молоко. Виводяться в основному через нирки.

Основні етапи фармакокінетики:

Абсорбція: швидка абсорбція у шлунково-кишковому тракті.

Розподіл: сульфаніламіди розподіляються в органах і тканинах, включаючи ЦНС.

Метаболізм: частково метаболізуються в печінці.

Елімінація: виводяться нирками у вигляді активних метаболітів.

Показання до застосування

Сульфаніламіди застосовуються при таких захворюваннях:

Інфекції дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія).

Інфекції сечовивідних шляхів (цистит, пієлонефрит).

Інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, фурункули).

Стрептококові інфекції (ангіна, скарлатина).

Гастроентерит і дизентерія.

Побічні ефекти

Сульфаніламіди можуть викликати ряд побічних ефектів:

Алергічні реакції: шкірні висипання, свербіж, анафілактичний шок.

Токсичність для нирок: кристалурія (осад кристалів у сечі), нефропатії.

Гематологічні порушення: анемія, лейкопенія.

Порушення з боку травної системи: нудота, блювота, діарея.

Протипоказання

Сульфаніламідні препарати протипоказані при:

Підвищеній чутливості до сульфаніламідів.

Важких порушеннях функції нирок.

Вагітності та годуванні груддю (через можливий негативний вплив на плід).

Взаємодія з іншими препаратами

Сульфаніламіди можуть взаємодіяти з іншими ліками:

Підвищують ефект антикоагулянтів.

Посилюють токсичність метотрексату.

При одночасному застосуванні з саліцилатами можуть посилювати побічні ефекти.

Принципи сульфаніламідної терапії.

- Раціональний вибір сульфаніламіду *з урахуванням анамнезу хворого! (чи приймав раніше, переносимість СА, хвороби)*
- Ранній початок лікування
- Принцип ударної дози !
- Інтервал введення
- Тривалість лікування – 6-8 днів *(при гострих інфекціях і особливо у дітей і літніх)*
- Комбіноване лікування *(сульфаніламіди разом не комбінують!),* обережними застосування з іншими препаратами *(новокаїн, дифенін, НПЗЗ, синтетичні гіпоглікемічні засоби, діуретики, антикоагулянти і ін.)*
- Підвищення імунологічної реактивності та зниження ускладнень терапії *(вітамінопрепарати, імуномодулятори)*

Сульфаніламідні препарати є важливими засобами в лікуванні бактеріальних інфекцій. Незважаючи на розвиток нових антибіотиків, сульфаніламіди зберігають своє місце в медицині через свою ефективність і широкий спектр застосування. Однак необхідно пам’ятати про можливі побічні ефекти та дотримуватись обережності при їх призначенні.

Антимікробні засоби різної хімічної структури.

- Похідні нафтиридину. Хінолони (кислоти налідиксова, оксолініева та ін.).
- Фторхинолони (ципрофлоксацин, офлоксацин та ін.)
- Похідні імідазолу: метронідазол, тінідазол
- Похідні 8-оксихіноліну: хлорхінальдол, нітроксолин, кислота оксолінова та ін.
- Похідні нітрофурану: фуразолідон, фурадонін, фурагін та ін.
- Похідні хіноксаліну: діоксидин, хіноксидин

ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ.

1 покоління – нефторировані хінолони: кислоти налідиксовая (невиграмон, неграм), оксолінієва, піпемідієва (палін)

2 покоління – монофторхінолони: норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин

3 покоління – дифторхінолони: ломефлоксацин, спарфлоксацин

4 покоління – трифторхінолони: флероксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин

Механізм дії

Полягає у пригніченні ДНК-гірази (топоізомерази) бактерій — фермента, який забезпечує суперспіралізацію ДНК. Це приводить до порушення біосинтезу ДНК та РНК, білка в мікробній клітині. Під дією препаратів знижуються агресивні властивості бактерій, пригнічується індукція екзотоксинів, екзоферментів, підвищується чутливість мікроорганізмів до фагоцитозу. Препарати цієї групи мають здатність діяти на мікроорганізми не тільки в період росту. Фармакодинаміка складається з антибактеріального (бактерицидного), постантибіотичного та імуномодулювального ефектів.

Кислота налідиксова

Фармакологічні ефекти.

Має бактерицидну або бактеріостатичну дію залежно від чутливості збудника і концентрації. До налідиксової кислоти чутливі штами мікроорганізмів, що стійкі до антибіотиків і сульфаніламідів. Ефективна при інфекціях, викликаних грамнегативними мікроорганізмами: Escherichia coli, Enterobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp., Proteus spp., Klebsiella spp. До налідиксової кислоти стійкі Pseudomonas aureginosa, грампозитивні (стафілококи, пневмококи, стрептококи) і анаеробні бактерії.

Застосування.

Інфекційно-запальні захворювання, переважно ШКТ і сечостатевої системи (у т.ч. пієлонефрит, цистит, уретрит, простатит; інфекції ШКТ, холецистит), викликані чутливими мікроорганізмами. Профілактика інфекційних ускладнень при операційних втручаннях на нирках, сечоводах, сечовому міхурі.

ФТОРХІНОЛОНИ

На основі структури кислоти налідиксової синтезовано нові високоперспективні антибактеріальні засоби II і III поколінь — похідні 4-хінолону, особливо фтор-хінолони (офлоксацин — заноцин, ципрофлоксацин, цифран, норфлоксацин). Ці препарати відносно деяких збудників у 10 — 20 разів активніші, ніж кислота налідиксова, мають широкий спектр бактерицидної дії, яка зумовлена пригніченням субодиниці А ДНК-гідрази бактерій, що забезпечує суперскручування ДНК бактерій для упакування довгої хромосоми всередину клітинної оболонки, тобто реплікацію ДНК; мають високу активність відносно більшості відомих збудників бактеріальної інфекції на всіх етапах її розвитку. У зв'язку з цим похідні групи 4-хінолону здебільшого відносять до препаратів широкого спектра дії.

Про це свідчить і клінічна практика, яка в останні роки набула певного досвіду застосування таких хінолонів, як ципрофлоксацин (ципробай), пефлоксацин, офлоксацин (таривід, заноцин) та ін., що належать до похідних хінолонів і є новими сучасними антибіотиками.

Резистентність до них розвивається повільно внаслідок одностадійних хромосомних мутацій. Препарати цих груп можна поєднувати з іншими антибакте-

ріальними засобами, за винятком тетрациклінів, рифампіцину і похідних нітрофурану.

Фармакокінетика. До спільних властивостей цієї групи відносять добру абсорбцію у травному каналі, високу біодоступність, великий об'єм розподілу в тканинах, низький ступінь зв'язування з білками крові, довгий період виведення, протягом якого метаболізується значна частина препарату, переважне виведення через нирки в незміненому вигляді.

Для фторхінолонів властиві:

1. Надширокий спектр дії.
2. Чутливість понад 97 % збудників.
3. Добра проникність усередину мікроорганізмів.
4. Швидка і повна абсорбція, надходження в усі органи і тканини.
5. Значна тривалість дії, що дає змогу призначати препарат 1—2 рази на добу.

Антибактеріальний спектр

- ✓ високо активні у відношенні аеробних $Гр^-$ бактерій (E. coli, Shigella, Salmonella, Vibrio cholerae, Yersinia enlerocolitica, Legionella, Brucella, Listeria monocytigenes, Haemophilus, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, P. aeruginosa и др.), ряду $Гр^+$: більшість стафілококів (стрептококи більш стійкі), хламідії, мікоплазми, уреаплазми, а також мікобактерії туберкульозу, ріккетсії, лейшманії, плазмодії та ін.
- ✓ активні по відношенню до бактерій, стійким до інших протимікробних препаратів!
- ✓ резистентність практично не розвивається

Перше покоління: налідиксова кислота.

Спектр дії: грамнегативні організми, за винятком видів роду Pseudomonas. Можливо застосовувати при неускладненій бактеріальній інфекції сечовивідних шляхів.

Друге покоління: норфлоксацин, ломефлоксацин, еноксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин.

Спектр дії: грамнегативні організми, а також Pseudomonas, деякі грампозитивні організми, включаючи золотистий стафілокок, за винятком Streptococcus pneumoniae та деяких атипових патогенів.

Покази до призначення: неускладнені та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, пієлонефрит, захворювання, що передаються статевим шляхом, простатит, інфекції шкіри та м’яких тканин

Третє покоління: левофлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин.

Спектр дії: грамнегативні та грампозитивні організми, а також чутливі до пеніциліну та пеніцилін-стійкі Streptococcus pneumoniae та розширена активність проти атипових збудників.

Покази до призначення: гострі бактеріальні загострення хронічного бронхіту, позалікарняна пневмонія.

Четверте покоління: тровафлоксацин.
Спектр дії: грамнегативні та грампозитивні організми, чутливі до пеніциліну та пеніцилін-стійкі Streptococcus pneumoniae та розширена активність проти атипових патогенів та широке анаеробне покриття.
Покази до призначення: ті самі, що і для препаратів першого, другого та третього покоління (за винятком ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та пієлонефриту), а також внутрішньочеревні інфекції, нозокоміальні пневмонії, тазові інфекції.

Фармакокінетика

Пероральне всмоктування фторхінолонів зменшується при одночасному введенні полівалентних катіонів (алюмінію, магнію, кальцію, цинку та заліза). Після перорального та парентерального введення фторхінолони широко розподіляються у більшості позаклітинних та внутрішньоклітинних рідин і концентруються в передміхуровій залозі, легенях та жовчі.
Більшість фторхінолонів метаболізується в печінці та виводиться з сечею, досягаючи високих рівнів у сечі. Моксифлоксацин виводиться переважно з жовчю.

Застосування

Хінолони I покоління та норфлоксацин: хронічні інфекції сечовивідної системи і кишкові інфекції

Фторхінолони:

- ЛОР-інфекції: злоякісні отити і синусити, викликані полірезистентними штамами.
- Інфекції нижніх дихальних шляхів: хронічний бронхіт, нозокоміальна пневмонія, легіонельоз
- Кишкові інфекції: шигельоз, черевний тиф, генералізований сальмонельоз, ієрсиніоз, холера
- Сибірська виразка
- Інтраабдомінальні інфекції
- Інфекції органів малого таза, сечовивідної системи, простатит, гонорея

Фторхінолони:

- Інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів
- Інфекції очей
- Менінгіт, викликаний грамнегативною мікрофлорою (ципрофлоксацин)
- Сепсис
- Інфекції у хворих на муковісцидоз та нейтропенією (лікування та профілактика).
- Туберкульоз (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин як препарати II ряду)

Небажані ефекти

<u>Загальні для усіх хінолонів:</u>

- ✓ ШКТ: печія, біль в епігастральній ділянці, порушення апетиту, нудота, блювота, діарея
- ✓ ЦНС: ототоксичність, сонливість, безсоння, головний біль, запаморочення, порушення зору, парестезії, тремор, судоми

- ✓ Алергічні реакції: висип, свербіж, ангіоневротичний набряк; фотосенсибілізація

Характерні для хінолонів I покоління:

- ✓ Гематологічні реакції: тромбоцитопенія, лейкопенія; при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази - гемолітична анемія
- ✓ Печінка: холестатична жовтяниця, гепатит

Характерні для фторхінолонів:

- ✓ Опорно-руховий апарат: артропатії, артралгії, міалгії, тендиніти, тендовагініти, розриви сухожиль (Заборонені до 18 років і вагітним!)
- ✓ Нирки: кристалоурія, транзиторний нефрит
- ✓ Серце: подовження інтервалу QT на ЕКГ
- ✓ Інші: найбільш часто - кандидоз слизової оболонки порожнини рота і / або вагінальний кандидоз

ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ (метронідазол, тинідазол).

Метронідазол

Фармакодинаміка.

Метронідазол належить до нітро-5-імідазолів і має широкий спектр дії. Граничні концентрації препарату в сироватці крові, які дають можливість віддиференціювати чутливі штами (S) від штамів з помірною чутливістю, а штами з помірною чутливістю – від резистентних штамів (R), це такі: S $\leq$ 4 мг/л і R > 4 мг/л.

Поширеність набутої резистентності у певних видів мікроорганізмів може відрізнятися залежно від географічного положення та часу. У зв’язку з цим корисно мати інформацію про місцеву поширеність резистентності, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. Ці дані є лише загальними орієнтирами, що вказують на імовірність чутливості певного бактеріального штаму до цього антибіотика.

До препарату чутливі: *Peptostreptococcus spp., Clostridium spp., Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Porphyromonas, Bilophila, Helicobacter pylori, Prevotella spp., Veilonella*. Метронідазол стримує розвиток найпростіших − *Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis (Lamblia intestinalis), Entamoeba histolytica*. До препарату непостійно чутливі: *Bifidobacterium spp., Eubacterium spp.* Нечутливі штами мікроорганізмів: *Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus.*

Фармакокінетика.

Абсорбція. При пероральному прийомі метронідазол швидко і майже повністю всмоктується (мінімум 80 % за годину). Максимальна концентрація в сироватці крові, яка досягається після перорального прийому препарату, подібна до тієї, що досягається після внутрішньовенного введення еквівалентних доз.

Біодоступність при пероральному прийомі становить 100 % і не знижується значно при одночасному прийомі їжі.

Розподіл. Приблизно через 1 годину після прийому одноразової дози 500 мг середня максимальна концентрація у плазмі крові становить 10 мкг/мл. Через 3 години середня концентрація у плазмі крові становить 13,5 мкг/мл.

Період напіввиведення – 8-10 годин, зв'язування з білками крові незначне − не більше 20 %. Уявний об’єм розподілу високий (приблизно 40 л, тобто 0,65 л/кг).

Розподіл швидкий та значний, із досягненням концентрацій, близьких до рівнів препарату в плазмі крові, у легенях, нирках, печінці, шкірі, жовчі, лікворі, слині, сім'яній рідині та вагінальному секреті.

Метронідазол проходить через плацентарний бар'єр та екскретується у грудне молоко.

Біотрансформація. Метаболізм метронідазолу відбувається шляхом окислення у печінці. Утворюються два метаболіти:

- головний спиртовий метаболіт, що забезпечує приблизно 30 % антибактеріальної активності метронідазолу відносно анаеробних бактерій, період напіввиведення становить приблизно 11 годин;
- кислотний метаболіт, що присутній у меншій кількості та забезпечує приблизно 5 % антибактеріальної активності метронідазолу.

Виведення. Значна концентрація у печінці та жовчі; мала концентрація в ободовій кишці; незначна елімінація з фекаліями. Виведення препарату здійснюється на 35-65 % нирками (у вигляді метронідазолу та окислених метаболітів).

Показання

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: амебіаз; урогенітальний трихомоніаз; неспецифічні вагініти; лямбліоз; хірургічні інфекції, спричинені чутливими до метронідазолу анаеробними мікроорганізмами. Як заміна внутрішньовенного лікування інфекцій, спричинених чутливими до метронідазолу анаеробними мікроорганізмами.

Побічні ефекти

З боку травного тракту:

- незначні шлунково-кишкові розлади (біль у епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея);
- глосит із сухістю у роті, стоматит, порушення смакових відчуттів, анорексія;
- панкреатит, який є оборотним після відміни препарату;
- зміна кольору або зміна зовнішнього вигляду язика (мікоз).

З боку шкіри та її придатків:

- припливи, свербіж шкіри, шкірне висипання, що в окремих випадках супроводжується підвищенням температури тіла;
- кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок (див. розділ «Особливості застосування»);
- дуже рідкісні випадки гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (див. розділ «Особливості застосування»).
- токсичний епідермальний некроліз;
- фіксована токсикодермія;
- синдром Стівенса−Джонсона.

З боку нервової системи:

- периферична сенсорна нейропатія;
- головний біль;
- запаморочення;
- судоми;

- енцефалопатія та підгострий мозочковий синдром (атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), що можуть супроводжуватися змінами на МРТ які, як правило, зникають після припинення лікування препаратом. Дуже рідко повідомлялось про летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»);
- асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів зору:

- тимчасові порушення зорових функцій, такі як диплопія, міопія, нечіткість зору, зниження гостроти зору, зміни сприйняття кольору;
- невропатія/неврит зорового нерва.

З боку психіки:

- галюцинації;
- психотичні реакції з параноєю та/або делірієм, які в окремих випадках можуть супроводжуватися виникненням суїцидальних думок або спробами суїциду (див. розділ «Особливості застосування»);
- пригнічений настрій.

З боку системи крові:

- нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку гепатобіліарної системи:

- підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза), дуже рідко повідомлялося про випадки гострого холестатичного або змішаного гепатиту та гепатоцелюлярного ураження печінки, інколи з появою жовтяниці. Повідомлялося про поодинокі випадки гепатоцелюлярної недостатності, при якій може виникати необхідність у трансплантації печінки.

Повідомлялося про випадки тяжкої необоротної гепатотоксичності/гострої печінкової недостатності, включаючи випадки з летальними наслідками з дуже швидким перебігом після початку системного застосування метронідазолу, у пацієнтів із синдромом Коккейна (див. розділ «Протипоказання»).

З боку органів слуху:

- порушення слуху і втрата слуху (включаючи нейросенсорну);
- дзвін у вухах.

Інші:

- червонувато-коричневе забарвлення сечі, зумовлене водорозчинними пігментами, що утворюються у ході метаболізму препарату.

ПОХІДНІ 8-ОКСИХІНОЛІНУ (нітроксолін, хлорхінальдон, хиниофон, интетрикс).

Нітроксолін

Фармакодинаміка.

Антимікробний та антипротозойний препарат широкого спектра дії для лікування інфекцій сечовивідних шляхів. Нітроксолін селективно інгібує синтез бактеріальної ДНК, утворює комплекси з металовмісними ферментами мікробної клітини і діє як на грампозитивні мікроорганізми *Staphylococcus spp.* (у тому числі *S.aureus*), *Streptococcus spp.* (у тому числі бета-гемолітичні стрептококи, *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis*), *Corynebacterium spp.*,

Bacillus subtilis, так і на грамнегативні мікроорганізми *N.gonorrhoeae, E.coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Salmonella spp., Shigella spp., Enterobacter spp.*

Нітроксолін активний також щодо *Mycobacterium tuberculosis, Trichomonas vaginalis,* деяких видів грибів (*Candida spp.,* дерматофіти, цвілі, деякі збудники глибоких мікозів).

Фармакокінетика.

Після прийому всередину добре абсорбується з травного тракту. Виділяється переважно нирками у незміненому вигляді. При одноразовому прийомі 100 мг препарату мінімальна бактеріостатична концентрація у сечі триває до 3 годин, після прийому 400 мг – до 7 годин.

Показання

- Гострі, хронічні та рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів, спричинені чутливими до нітроксоліну грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами та грибками.
- Профілактика рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів.

Перед призначенням лікарського засобу необхідно провести мікробіологічне дослідження для ідентифікації інфекційного агента та перевірити його чутливість до нітроксоліну. Однак, якщо є підстави вважати, що ймовірніше за все інфекція спричинена мікроорганізмами, чутливими до препарату Нітроксолін, – лікування можна розпочати до отримання результатів досліджень.

Побічні ефекти

Алергічні реакції: шкірні висипи, свербіж, що швидко минають після припинення прийому препарату; алергічні реакції з розвитком тромбоцитопенії.

Травна система: можливі диспептичні явища (нудота, блювання, втрата апетиту), яким можна запобігти, застосовуючи препарат під час їди.

Нервова система: головний біль, атаксія, парестезії, полінейропатія.

Гепатобіліарна система: зниження активності трансаміназ, порушення функції печінки.

Сечовидільна система: зменшення вмісту сечової кислоти у плазмі крові.

Інше: тахікардія, загальна слабкість.

Побічні реакції зазвичай самостійно минають після відміни препарату.

Хлорхінальдол

Фармакодинаміка

Похідне хіноліну, взаємодіє з бактеріальними ензимами, з'єднуючись з металами (кофакторами), що входять до складу ферментів. Міцні комплекси, що утворилися, незворотно блокують ферментативну систему мікроорганізмів. В результаті відбувається денатурація клітинного білка. Виявляє активність щодо шигел, сальмонел, ешерихій, холерного вібріона, а також грибків та найпростіших: лямблій та амеб. Пригнічує зростання умовно-патогенної мікрофлори, не впливаючи на сапрофітну мікрофлору кишечника.

Фармакокінетика

Після прийому внутрішньо не всмоктується з кишечника і не має системної дії.

Показання

вдерматології-для лікування піодермій (стрепто-істафілодермій), кандидамікозів шкіри іслизових оболонок, мікозів стоп і крупних шкірних складок, у тому числі дисгідротичних форм і форм, ускладнених піодермією, дерматомікозу гладкої шкіри, оніхомікозу ікератомікозу;

вхірургії - в 1-й фазі ранового процесу для лікування інфікованих ран м'яких тканин після радикальної хірургічної обробки гнійних вогнищ, а також у 2-й фазі ранового процесу для профілактики реінфікування гранулюючих ран;

в комбустіології - для профілактики нагноєння опікових ран лікування інфікованих опіків II-IIIA ступеня:

примішаних бактеріальних ігрибкових інфекціях, особливо початковий період лікування доідентифікації збудників захворювання;

у гінекології - при інфекційно-запальних захворюваннях піхви, викликаних бактеріями, трихомонадами або грибами;

пристоматите, глосите, гінгівіті, молочниці, мікозі ротової частини глотки, обумовленої антибіотикотерапією.

Побічні ефекти

Центральна та периферична нервова система: головний біль, периферичні нейропатії.

Травна система: нудота, блювання, діарея.

Кістково-м'язова система: мієлопатії.

Дерматологічні реакції: свербіж, висипання.

Органи почуттів: ураження зорового нерва.

Алергічні реакції.

ПОХІДНІ НІТРОФУРАНУ (фурацилін, нифуроксазид, фуразолідон, фурадонін, фурагін).

Фармакодинаміка.

Нітрофурантоїн – протимікробний засіб групи нітрофурану, уроантисептик.

Протимікробні властивості зумовлені здатністю нітрофурантоїну впливати на різні ферментні системи мікроорганізмів. Нітрофурантоїн, завдяки створенню високої концентрації у сечі, особливо ефективний при лікуванні захворювань сечовивідних шляхів.

Нітрофурантоїн має бактеріостатичну дію (препарат бактерицидний при високих концентраціях).

Спектр антибактеріальної активності включає більшість мікроорганізмів, що спричиняють інфекції сечовивідних шляхів. Стійкість бактерій до нітрофурантоїну спостерігається рідко.

Чутливі до нітрофурантоїну мікроорганізми: *Enterococci, Escherichia coli, Citrobacter spp., Streptococci* групи *B, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis*, а також такі, що рідко спричиняють інфікування сечовивідних шляхів: *Salmonella spp., Bacteroides spp., Streptococcus pneumoniae*; помірно чутливі: *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp., Proteus spp., Providencia spp.*; резистентні до препарату: *Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp., Proteus mirabilis, Pseudomonas cepacia, Acinetobacter spp.*

Фармакокінетика.

Нітрофурантоїн добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність приблизно 50 % (їжа збільшує біодоступність). Зв'язування з білками плазми крові становить 60−95 %. Частково метаболізується у печінці. 30−50 % дози швидко виводиться з сечею у незміненому вигляді, що пояснює бактеріостатичну і бактерицидну дію препарату при інфекціях сечовивідних шляхів. Ефективна терапевтична концентрація нітрофурантоїну у крові і тканинах не досягається. Період напіввиведення – 0,5−1 година. Висока концентрація препарату у сечі утримується до 12 годин. Максимальна концентрація у сироватці крові після прийому 100 мг препарату досягається через 30 хвилин. При анурії або ниркові недостатності з кліренсом креатиніну нижче 45 мл/хв антибактеріальна концентрація нітрофурантоїну в сечі не досягається, але зростає частота появи побічних ефектів. Проникає крізь плацентарний, гематоенцефалічний бар'єр, проникає у грудне молоко. Період напіввиведення – 0,3−1 година.

Показання

Бактеріальні інфекції сечовивідних шляхів (пієліт, пієлонефрит, цистит, уретрит), у тому числі для терапії рецидивів, а також для попередження інфекції при урологічних операціях, катетеризації, цистоскопії.

Побічні ефекти

Псевдомембранозний коліт

З боку кровотворної і лімфатичної систем: рідко – у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази може розвинутися мегалобластна анемія, лейкопенія, гранулоцитопенія або агранулоцитоз, тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

*З боку імунної системи:*невідомо – шкірний васкуліт.

Основними симптомами цього вовчакоподібного синдрому є лихоманка, короткочасний висип, артралгії та еозинофілія. Спостерігаються підвищені показники в сироватці: антинуклеарних антитіл, антитіл до гладкої мускулатури або клубочків нирок і проби Кумбса.

З боку нервової системи: часто – головний біль, рідко – сонливість, запаморочення, депресія, ейфорія, ністагм, сплутаність свідомості, психотичні реакції, невгамовність (збудженість), астенія, підвищення внутрішньочерепного тиску, доброякісна інтракраніальна гіпертензія, периферична невропатія, першими симптомами якої є парестезія, відчуття печіння в п'ятах, м'язова слабкість. При появі перших симптомів периферичної невропатії слід припинити застосування лікарського засобу.

З боку дихальної системи, органів грудної клітини та середостіння

Для гострих і хронічних реакцій підвищеної чутливості легень характерні раптова лихоманка, еозинофілія, кашель, біль у грудях, задишка. Протягом декількох годин або днів від початку терапії можуть з'явитися легеневий інфільтрат або згущення і плевральний випіт, які зникають після відміни лікарського засобу. Під час тривалої терапії у пацієнтів можуть непомітно розвинутися гострі і підгострі легеневі симптоми, в тому числі фіброз легенів. Фіброз легенів може бути необоротним, особливо якщо терапія триває після появи симптомів. При появі

перших симптомів реакції підвищеної чутливості легень слід припинити застосування лікарського засобу і розпочати відповідне лікування.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, блювання, відсутність апетиту, анорексія, (частота прояви і ступінь тяжкості залежать від дози); рідко – діарея, панкреатит. Побічні реакції спостерігаються рідше, якщо лікарський приймають під час їжі, запиваючи великою кількістю рідини.

*З боку печінки та/або жовчовивідних шляхів:*рідко –гепатит, холестатична жовтяниця (незалежить від дозита зникають після відміни лікарського засобу), холестатичні порушення функції печінки; невідомо – аутоімунний гепатит.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – реакції підвищеної чутливості (шкірні висипи, макулопапульозні висипи, кропив'янка, свербіж); рідко – оборотневипадання волосся; в окремих випадках можливі ангіоедема, запалення слинних залоз, ексфоліативний дерматит, мультиморфна еритема(синдром Стівенса−Джонсона),вовчакоподібний синдром.

*З боку судин:*рідко – гіперемія, циркуляторний колапс.

*З боку нирок та сечовивідної системи:*невідомо – інтерстиційний нефрит.

З боку скелетно-м'язової і сполучної тканин: рідко – подагра, міалгія, біль у суглобах.

*З боку органів зору:*дуже рідко − порушення зору.

З боку статевих органів і молочної залози: дуже рідко – минущі порушення сперматогенезу.

*Інші:*невідомо – можлива резистентність до таких мікроорганізмів, як *Pseudomonas.*

ПОХІДНІ ХІНОКСАЛІНУ (диоксидин, хіноксідін).

Фармакодинаміка. Діоксидин – антибактеріальний препарат широкого спектра дії. Ефективний при інфекціях, спричинених вульгарним протеєм, синьогнійною паличкою, паличкою Фрідлендера, кишковою та дизентерійною паличками, сальмонелами, стафілококами, стрептококами, патогенними анаеробами, включаючи збудників газової гангрени. Активний відносно штамів бактерій, резистентних до антибіотиків, сульфаніламідів, нітрофуранів та інших препаратів.

Фармакокінетика. При місцевому застосуванні діоксидин частково всмоктується, не чинить місцевоподразнювальної дії. Не зазнає метаболізму. Не кумулюється. Виводиться нирками.

Показання

Гнійно-запальні процеси різної локалізації: гнійні плеврити, емпієма плеври, абсцес легенів, перитоніт, цистит, рани з глибокими порожнинами, абсцеси м'яких тканин, флегмони, післяопераційні рани сечо- та жовчовивідних шляхів. Також застосовується для профілактики інфекційних ускладнень після катетеризації сечового міхура.

Побічні ефекти

При внутрішньопорожнинному введенні можливі головний біль, озноб, підвищення температури тіла, диспептичні розлади, судомні скорочення м'язів, алергічні реакції, фотосенсибілізувальний ефект (поява пігментних плям на тілі при дії сонячних променів).

При зовнішньому застосуванні – навколорановий дерматит, свербіж

Питання для самоконтролю:

1. *Одновибіркові питання (з однією правильною відповіддю)*

1. *Вкажіть хіміотерапевтичний засіб з групи фторхінолонів.*

A. Амоксицилін
B Ципрофлоксацин
C Карбеницилін
D Азлоцилін
E Хіноксидин

2. *Який з нижчеперерахованих препаратів доцільно використати коли у хворого з виразковою хворобою шлунка виявлено Helicobacter pyloris?*

A Левоміцетин
B Бісептол
C Ентеросептол
D Метронідазол
E Сульфадиметоксин

3. *Який лікарський засіб із групи нітрофуранів доцільно використати при діареї?*

A Фталазол
B Нітроксолін
C Метронідазол
D Амаіцилін
E Ніфуроксазид

4. *Хворому при хламідіазі рани призначено антимікробний засіб. Вкажіть препарат.*

A Фталазол
B Нітроксолін
C Метронідазол
D Амаіцилін
E Ніфуроксазид

5. *Хворому на цистит, лікар призначив нітроксолін. До якої групи він відноситься?*

A Похідні імідазолу
B Антибіотик
C Сульфаніламід
D Похідне 8-оксихіноліну
E Антисептик

Список використаних джерел:

Основна література:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.

2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.

3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.

4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література:

1.Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с

2.Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев’яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.

3.Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4.Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / 21 Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров’я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/

8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція № 17

Тема: Протитуберкульозні, протипротозойні, антигельмінтозні, протимікозні та противірусні лікарські засоби

Актуальність теми: Протитуберкульозні, протипротозойні, антигельмінтозні, протимікозні та противірусні лікарські засоби використовуються у боротьбі з інфекційними, грибковими, гельмінтними та вірусними захворюваннями. У цій лекції ми розглянемо механізми дії, основні групи та застосування вказаних препаратів. Головну роль у перетворенні туберкульозу з страшного бича людства у виліковну хвороба зіграли антибіотик стрептоміцин і проста хімічна сполука - гідразид ізонікотинової кислоти (ізоніазид). В подальшому арсенал протитуберкульозних засобів дещо поповнився (рифампіцин, етамбутол, деякі фторхінолони та ін.). Однак це не вирішує проблему медикаментозного лікування даного захворювання. Основною причиною зниження ефективності лікування туберкульозу є розвиток полі- та мультирезистентності у мікобактерій, для подолання чого протитуберкульозні засоби призначають в комбінаціях. Особливо важливі на сучасному етапі противірусні засоби.

Мета: Метою цієї лекції є ознайомлення здобувачів з основними групами протитуберкульозних, протипротозойних, антигельмінтозних, протимікозних та противірусних засобів, їх механізмом дії, показаннями до застосування, фармакокінетикою, можливими побічними ефектами. Основна увага приділяється правильному вибору та застосуванню препаартів та підвищенню ефективності лікування інфекцій.

Основні поняття: хіміотерапія, протитуберкульозні, протипротозойні, антигельмінтозні, протимікозні та противірусні, загальні принципи використання препаратів.

Зміст лекційного матеріалу:
Класифікація:

ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ЗАСОБИ
Класифікація:
Група А — *препарати найбільшої ефективності*:

- антибіотики — рифампіцин, мікобутин;
- синтетичні препарати — похідні ГІНК (ізоніазид);

Група В — *препарати середньої ефективності*:

- антибіотики — стрептоміцин, канаміцин, капреоміцин, віоміцин, циклосерин;
- синтетичні препарати— етамбутол, етіонамид, протионамід, піразинамід, фторхінолони (офлоксацин, ломефлоксацин та ін.).

Група С — *препарати низької ефективності:*

- синтетичні препарати — натрій ПАСК, тіоацетазон (тібон).

Загальні принципи хіміотерапії туберкульозу.

ПРОТИСИФІЛІТИЧНІ ЗАСОБИ. Загальна характеристика. Класифікація.

- *антибіотики*: першого вибору — пеніциліни; альтернативні — цефалоспорини, макроліди, тетрацикліни.
- препарати *вісмута* (бийохінол, бісмоверол).

ПРОТИПРОТОЗОЙНІ ЗАСОБИ. Загальна характеристика.

А. **Протималярійні препарати**. Класифікація:

1. *Гематошизотропні препарати* (впливають на еритроцитарні шизонти) - хлороквін / хингамін, делагіл /, хлорідин, хінін, мефлохін, кінемакс, сульфаніламіди, акрихін та ін. Застосовуються для купіювання гострих нападів малярії;
2. *Гістошизотропні* (впливають на тканинні шизонти):
   - прееритроцитарні (первинні тканинні) форми — примахін, хлоридін, тетрацикліни. Застосовуються для профілактики або лікування ранніх рецидивів;
   - параеритроцитарні (піздні тканинні) форми — примахін, хіноцид. Застосовуються для профілактики пізніх рецидивів.
3. *Гамонтотропні* (впливають на статеві стадії плазмодіїв), діючі:
   - гамонтоцидно — примахін, хіноцид;
   - споронтоцидно — хлоридін;
4. *Комбінованої* дії — фанзимеф, фанзидар, метакельфін.

Б. **Протиамебіазні** засоби. Класифікація - діючі на амеб:

- *при будь-якій їх локалізації* — метронідазол, тинідазол;
- *в просвіті кишечника* — хініофон, інтетрікс, хлорхінальдон, фуразолідон, этофамід;
- *в просвіті і стінці кишечника* — тетрациклін;
- *в стінці кишечника і печінці* — еметину гідрохлорид;
- *на тканинні форми в печінці* — хлорохін.

В. **Протилямбліозні** засоби: метронідазол, фуразолідон, хлорохін.

Г. **Протитоксоплазмозні**: хлоридін, хлорохін, тетрациклін, макроліди, сульфаніламідні препарати.

Д. **Протитрихомоназні**засоби: метронідазол, тинідазол, ацетарсол, трихомонацид, ваготил та ін.

Е. **Протихламідіозні**: доксициклін, макроліди, метронідазол, фторхінолони.

Ж. **Протилейшманіозні** засоби: препарати сурми (меглюмін), мономіцин, метронідазол, акрихін.

З.Засоби для лікування **балантидіазу**: хініофон, мексаформ, тетрациклін, мономіцин, амінарсон.

ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ЗАСОБИ

АНТИБІОТИКИ — *рифампіцин, мікобутин*

Фармакодинаміка.

Рифампіцин є напівсинтетичним антибіотиком групи рифаміцину, протитуберкульозним препаратом І ряду. Чинить бактерицидну дію, механізм якої зумовлений інгібуванням активності ДНК-залежної РНК-полімерази шляхом утворення з нею комплексів, що призводить до зниження синтезу РНК мікроорганізмів.

Рифампіцин – антибіотик широкого спектра дії з найбільш вираженою активністю відносно мікобактерій туберкульозу.

Препарат активний відносно атипових мікобактерій різних видів (за винятком *M. fortuitum*), грампозитивних коків (стафілококів, стрептококів), паличок сибірської виразки, клостридій. Грамнегативні коки – *N. meningitidis* і *N. gonorrhoeae* (у тому числі β-лактамазоутворюючі) чутливі, однак швидко набувають стійкості. Активний відносно *H.influenzae* (у тому числі стійких до ампіциліну та хлорамфеніколу), *H. ducreyi*, *B. pertussis*, *B. antracis*, *L. monocytogenes*, *F. tularensis*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia prowazekii*, *Mycobacterium leprae*.

Рифампіцин має віруліцидну дію відносно вірусу сказу, пригнічує розвиток рабічного енцефаліту.

Представники сімейства *Enterobacteriaceae* та неферментуючі грамнегативні бактерії (*Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., Stenothrophomonas spp.* і т.д.) − нечутливі. Не діє на анаеробні мікроорганізми та гриби.

Стійкість до рифампіцину розвивається швидко. Перехресної стійкості до інших протитуберкульозних засобів (за винятком інших рифаміцинів) не виявлено.

Фармакокінетика.

Рифампіцин добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті, біодоступність при прийомі натще становить 95 %. При прийомі під час їжі біодоступність знижується. Створює ефективні концентрації в мокротинні, слині, назальному секреті, легенях, плевральному та перитонеальному ексудатах, нирках, печінці. Добре проникає всередину клітин. Проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, при туберкульозному менінгіті виявляється у спинномозковій рідині

в ефективних концентраціях. Проникає крізь плаценту та виявляється у грудному молоці. Зв'язується з білками плазми крові на 60-90 %, розчиняється у ліпідах. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 2 години після прийому натще, через 4 години – після їжі. Терапевтична концентрація препара-

ту в організмі підтримується 8-12 годин (для високочутливих мікроорганізмів – 24 години). Рифампіцин здатний накопичуватися в легеневій тканині та тривалий час зберігати концентрацію в кавернах. Метаболізується у печінці з утворенням активного метаболіту. Період напіввиведення – 3-5 години. З організму виводиться переважно з жовчю та сечею, у незначній кількості – з фекаліями.

Показання

У комплексній терапії:

- туберкульозу різної локалізації, туберкульозного менінгіту, а також атипових мікобактеріозів;
- інфекційно-запальних захворювань нетуберкульозної природи, що спричинені чутливими до препарату збудниками (у тому числі тяжких форм стафілококової інфекції, лепри, легіонельозу, бруцельозу);
- безсимптомного носійства *N. meningitidis* для елімінації менінгококів з носоглотки і профілактики менінгококового менінгіту.

Побічні ефекти

Травний тракт. Нудота, блювання, анорексія, діарея, печія, диспепсія, відчуття дискомфорту, спазми/біль у ділянці живота, метеоризм, езофагіт, псевдомембранозний ентероколіт, ерозивний гастрит, зниження апетиту; *при тривалому застосуванні може розвинутись дисбактеріоз.*

Гепатобіліарна система. Транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ, лужної фосфатази, рівня білірубіну у плазмі крові, жовтяниця з ознаками гепатоцелюлярного ушкодження, гепатит, потенційно летальні тяжкі прояви гепатотоксичності (наприклад, при шокоподібному синдромі), зазвичай у пацієнтів з порушеннями функції печінки або у пацієнтів з нормальною функцією печінки, які одночасно приймали інші гепатотоксичні препарати. Рекомендується базове та подальше періодичне тестування функції печінки для всіх пацієнтів, яким проводять довгострокову терапію рифампіцином.

Система кровотворення. Транзиторні лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія з/без пурпури (частіше при інтермітуючій терапії високими дозами або після відновлення перерваної терапії, при комбінованому лікуванні з етамбутолом), еозинофілія, зниження гемоглобіну, гемолітична анемія, агранулоцитоз, еритроцитарна аплазія, метгемоглобінемія, гемоліз, синдром внутрішньосудинної коагуляції, геморагії. При перших проявах пурпури терапію рифампіцином слід припинити, оскільки були повідомлення про церебральні крововиливи (у т.ч. крововиливи у мозок) та летальні наслідки при продовженні або поновленні терапії рифампіцином після розвитку пурпури.

Нервова система. Головний біль, запаморочення, парестезії, слабкість, астенія, сплутаність свідомості, сонливість, підвищена втомлюваність, атаксія, зміни у поведінці, зниження концентрації уваги, порушення координації рухів, дезорієнтація, міопатії, м'язова слабкість, біль у кінцівках, генералізоване оніміння.

Психічні порушення. Психози.

Імунна система. При порушенні схеми прийому препарату або при поновленні лікування після тимчасової перерви, при інтермітуючій схемі лікування

можливий грипоподібний синдром (петехії, міалгії, артралгії, епізоди пропасниці, ознобу, нудоти, блювання, відчуття нездужання).

Повідомлялося про розвиток диспное, бронхоспазму, реакцій анафіласії, в тому числі анафілактичного шоку, інших реакцій гіперчутливості, в т. ч. свербежу, кропив'янки, набряку Квінке, гіперемії шкіри, висипання (в т.ч. екзантема), пемфігоїдної реакції, ексфоліативного дерматиту, мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу, васкуліту (в т. ч. лейкоцитокластичного), стоматиту, глоситу, кон'юнктивіту.

Сечовидільна система. Порушення функції нирок (транзиторні підвищення рівня азоту сечовини в крові, гіперурикемія). Гемоглобінурія, гематурія, інтерстиціальний нефрит, гломерулонефрит, гострий тубулярний некроз, ниркова недостатність, у тому числі гостра ниркова недостатність. Ці реакції можуть бути проявом реакцій гіперчутливості, зазвичай виникають при нерегулярному прийомі препарату або при поновленні лікування після перерви, при інтермітуючій схемі лікування та зазвичай мають оборотний характер при припиненні терапії рифампіцином і проведенні відповідного лікування.

Інші. Зниження артеріального тиску (пов’язане з реакціям гіперчутливості), виникнення припливів, набряки обличчя та кінцівок, наднирниковозалозна недостатність у пацієнтів із порушенням функції наднирникових залоз, порушення менструального циклу (проривні кровотечі, кров'янисті виділення, аменорея, подовження менструального циклу), порушення зору, оранжево-червоне забарвлення шкіри, сечі, калу, слини, мокротиння, поту, слизу, індукція порфірії, загострення подагри, сльозотеча, герпес, свистяче дихання.

синтетичні препарати — похідні ГІНК (ізоніазид);

Ізоніазид

Фармакодинаміка.

Ізоніазид має високу бактеріостатичну активність до мікобактерій туберкульозу, що активно розмножуються, менш ефективний до бактерій, що перебувають у спокої. Механізм його дії пов’язаний з пригніченням синтезу міколієвих кислот з довгим ланцюгом, які є компонентами клітинної оболонки мікобактерій. Препарат затримує ріст мікобактерій у людини в концентрації 0,03 мкг/мл. На інші поширені збудники інфекційних захворювань препарат вираженого хіміотерапевтичного впливу не чинить.

Фармакокінетика.

Добре всмоктується із травного тракту, легко проникає крізь гематоенцефалічний бар’єр і виявляється у різних тканинах і рідинах організму. Після прийому внутрішньо максимальна концентрація в крові спостерігається через 1-4 години, туберкулостатична концентрація в крові після прийому в разовій дозі утримується 6-24 години.

Виводиться в основному нирками. За кількістю виділеного із сечею активного ізоніазиду відносно прийнятої дози пацієнти належать до «повільних» і «швидких» інактиваторів. До першої категорії відносять пацієнтів, у яких із сечею виділяється до 10 % ізоніазиду на добу, до другої – понад 10 % на добу.

Період напіввиведення ізоніазиду в плазмі крові при швидкому ацетилюванні – 0,5-1,6 години, при повільному – 2-4 години, при нирковій недостатності – 2-5 годин, при тяжкій нирковій недостатності – 5-7 годин.

Показання.

· У комбінації з 3-4 іншими протитуберкульозними препаратами − для лікування активного туберкульозу усіх форм і локалізацій;

· як монотерапія − для лікування латентної туберкульозної інфекції та профілактики туберкульозу в осіб, які були або є у близькому контакті з хворими на туберкульоз.

Побічні реакції.

У пацієнтів зі сповільненою інактивацією ізоніазиду значно підвищується ризик токсичних проявів препарату.

Травна система: нудота, блювання, запор, сухість у роті, дискомфорт в ділянці живота, анорексія, гострий панкреатит.

Імунна система: алергічні реакції, в т.ч. реакції гіперчутливості, такі як медикаментозна гарячка, шкірні висипання (кореподібний, макулопапульозний дерматити, пурпура або ексфоліативний дерматит), шкірний свербіж, інтерстиціальний пневмоніт, лімфаденопатія і васкуліт; можливе загострення симптомів системного червоного вовчака або поява вовчакоподібного синдрому, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Нервова система: головний біль, периферична нейропатія/неврити, запаморочення, судоми, гіперрефлексія, збільшення частоти нападів у хворих на епілепсію, токсична енцефалопатія, розлади пам’яті, порушення сну, психотичні реакції (токсичні психози), починаючи від незначних змін особистості до значних психічних розладів, які, як правило, зникали при відміні препарату.

Органи чуття: неврит зорового нерва, атрофія зорового нерва, дзвін у вухах та втрата слуху у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності.

Серцево-судинна система: артеріальна гіпертензія, відчуття серцебиття, біль за грудниною та в ділянці серця, посилення ішемії міокарда в осіб літнього віку.

Сечовидільна система: утруднене сечовипускання.

Гепатобіліарна система: ушкодження печінки, підвищення рівня печінкових ферментів, жовтяниця, гепатит, ізоніазид-асоційований гепатит (особливо в осіб з хронічними захворюваннями печінки або у тих, хто зловживає алкоголем), фулмінантна печінкова недостатність, що може призвести до розвитку некрозу печінки (особливо у віці від 35 років), білірубінемія, білірубінурія.

Ендокринна система та метаболічні розлади: гінекомастія у чоловіків, менорагії у жінок, синдром Кушинга, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, дефіцит піридоксину, що впливає на перетворення триптофану в нікотинову кислоту, пелагра.

Кровотворна система: гемолітична та апластична анемії, сидеробластична анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, еозинофілія.

Опорно-руховий апарат: ревматоїдний синдром, м’язові посмикування.

Інші: нездужання, слабкість; «синдром відміни», що включає головний біль, безсоння, дратівливість, нервозність, набряк слизової оболонки бронхів.

ПРОТИСИФІЛІТИЧНІ ЗАСОБИ

препарати *вісмута* (бійохінол, бісмоверол).

Бійохінол — пригнічує розмноження блідої спірохети, виявляє протизапальну дію. Повільно всмоктується і повільно виводиться а організму. Застосовують для лікування всіх форм сифілісу, але обмежено.

Бісмоверол — пригнічує ріст і розмноження блідої спірохети. Можна призначати при непереносимості бійохінолу для лікування всіх форм сифілісу.

Препарати вісмуту вводять внутрішньом'язово.

Побічні ефекти: темна облямівка по краях ясен (вісмутова облямівка). Можливі гінгівіт, стоматит, коліт, діарея, дерматит. Рідко — ураження нирок і печінки.

ПРОТИПРОТОЗОЙНІ ЗАСОБИ

Протималярійні препарати.

Хлоридин

Фармакодинаміка

Хлоридин має антитоксоплазмоїдну та протималярійну дію. В основі механізму дії лежить блокування фолатредуктази, що здійснює перехід фолієвої кислоти у фолінову. Препарат має виражену активність щодо плазмодіїв (Plasmodium vivax, falciparum, malariae), що викликають різні види малярії, а також збудника Toxoplasma gondii (токсоплазмозу), має шизонтоцидну дію.

Хлоридин активний як щодо плазмодіїв, що циркулюють у кровоносному руслі, так і щодо плазмодіїв, що знаходяться в гепатоцитах. Препарат у людському організмі впливає на статеві форми малярійного плазмодія, проте пригнічує процес запліднення гамонт в організмі переносника. Виявляє спороцидний ефект щодо Plasmodium falciparum/vivax та знижує циклічну передачу суперечок за умови широкого використання. Активність препарату щодо збудника токсоплазмозу посилюється при його поєднаному прийомі із сульфаніламідами. У плазмодіїв швидко розвивається стійкість до препарату.

Фармакокінетика

Хлоридин при прийомі внутрішньо в шлунково-кишковий тракт всмоктується відносно повільно, досягаючи максимальної концентрації в крові через 4-6 годин. Зв'язок із білками крові 80%. Акумулюється в організмі, переважно в селезінці, печінці, нирках. У крові після одноразового прийому циркулює протягом 7-8 діб. Період напіввиведення тривалий, близько 90 годин. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Виводиться у вигляді метаболітів нирками, частково із грудним молоком. Метаболізується у печінці. Т1/2 складає близько 110 годин.

Показання

малярія – у поєднанні з хінгаміном або сульфаніламідами;

токсоплазмоз – у поєднанні з сульфадимезином.

Побічні ефекти

головний біль

запаморочення

біль у серці

диспепсичні розлади (розлади травлення), анемія (зниження вмісту гемоглобіну у крові).

лейкопенія (зниження рівня лейкоцитів у крові).

АНТИГЕЛЬМІНТОЗНІ ЗАСОБИ

Класифікація:

А. При **кишкових нематодозах** (аскаридозі, ентеробіозі, трихоцефальозі, анкілостомідозі, стронгілоідозі, тріхостронгілоідозі):

⇒ засоби,які порушують обмінні процеси гельмінтів - альбендазол (Зентелу), мебендазол (вермокс), левамізол (декарис), нафтамон, пірвиній памоат;

⇒ паралізуючого дії - пірантел (комбантрин), піперазину адипінат, чотирихлористий етилен;;

Б. При **кишкових цестодозах** (дифілоботріозі, теніозі, теніаринхозі, гіменолепідозі):

⇒ паралізуючого дії - празіквантел, фенасал, діхлорофен, філіксан, насіння гарбуза;

⇒ засоби, які порушують обмінні процеси гельмінтів - аміноакрихін..

В. При **позакишкових** гельмінтозах:

- **трематодозах** *(опісторхозі, фасциолезе, клонорхозі, парагонімоз, шистосомоз) - празиквантель, хлоксил, Антимоній-натрію тартрат, хлоксил;*
- **нематодозах** *(трихінельозі, філяріатозі) - івермектин, дитразин, мебендазол*;
- **цестодозах** (ехінококоз, цистицеркоз) ─ альбендазол, мебендазол, празіквантел.

ПРОТИМІКОЗНІ ЗАСОБИ

Класифікація по призначенню:

А. Препарати для лікування **дерматомікозів**:

- *азоли* (для місцевого застосування — клотрімазол, міконазол, для системного — кетоконазол, інтраконазол та ін.);
- *антибіотики* (гризеофульвін та ін.);
- *кислоти* (саліцилова, бензойна);
- *барвники* (діамантовий зелений, метиленовий синій, фукорцин);
- *препарати йоду* (розчин йодц спиртовий, калию йодид);
- *антисептики різних хімічних груп* (ундециленова кислота, микосептин, тербінафин /ламізил/, нафтифін, тольнафтат, циклопирокс, нітрофунгин та ін.)

Б. Препарати для лікування **кандидомікозів**:

- *азоли* (для місцевого застосування — клотримазол, міконазол; для системного — кетоконазол та ін.);
- *полієнові антибіотики (ністатин, леворин, мікогептін, місцево амфотерицин В*);
- *антисептики* (декамін, циклопірокс, ваготил та ін.)

В. Препарати для лікування системних мікозів: полієнові антибіотики (амфотерицин В, амфоглюкамін, мікогептін), азоли для системного застосування (кетоконазол, флуконазол, ітраконазол).

3. Класифікація АЗОЛІВ:

1) Похідні *імідазолу*[*]:

- I генерація (тільки місцево з частотою 2-3 рази на добу, курс - 2-6 тижнів): клотримазол, міконазол, ізоконазол, аміказол, біфоназол;
- II генерация (місцево, курс 3-4 дня): еконазол, тіоконазол;
- III генерація (як для місцевої, так і системної терапії, 1 раз на добу): кетоконазол (нізорал), сульконазол, оксиконазол;

2) Похідні *тріазолу*: флуконазол (дифлюкан), нітраконазол, фторконазол, терконазол (фунгістат)

4.Механізми дії окремих груп. небажані ефекти.

АНТИГЕЛЬМІНТОЗНІ ЗАСОБИ

Альбендазол

Фармакодинаміка. Альбендазол — антипротозойний та антигельмінтний препарат із групи бензимідазолу карбомату. Препарат діє як на кишкові, так і на тканинні паразити у формі яєць, личинок та дорослих гельмінтів. Антигельмінтна дія альбендазолу зумовлена пригніченням полімеризації тубуліну, що призводить до порушення метаболізму та загибелі гельмінтів.

Альбендазол виявляє активність проти таких кишкових паразитів: нематоди — *Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Enterobius vermicularis, Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Strongyloides stercoralis, Cutaneus Larva Migrans;* цистоди — *Hymenolepis nana, Taenia solium, Taenia saginata;* трематоди — *Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis;* протозої — *Giardia lamblia (intestinalis* або *duodenalis).*

Альбендазол виявляє активність щодо тканинних паразитів, включаючи цистний та альвеолярний ехінококози, що спричиняються інвазією *Echinococcus granulosus* та *Echinococcus multilocularis* відповідно. Альбендазол є ефективним засобом для лікування нейроцистицеркозу, спричиненого личинковою інвазією *Taenia solium*, капіляріозу, спричиненого *Capillaria philippinensis*, та гнатостомозу, спричиненого інвазією *Gnathostoma spinigerum*.

Альбендазол знищує цисти або значно зменшує їхні розміри (до 80 %) у пацієнтів з гранулярним ехінококозом. Після лікування альбендазолом кількість нежиттєздатних цист збільшується до 90 % порівняно з 10 % у пацієнтів, які не проходили курс лікування. Після застосування альбендазолу для знищення цист, спричинених *Echinococcus multilocularis*, повне одужання спостерігалось у меншої частини пацієнтів, у більшості — покращення або стабілізація стану.

Фармакокінетика. Після внутрішнього застосування препарат слабо всмоктується (до 5 %) з травного тракту. Одночасне застосування жирної їжі приблизно у 5 разів збільшує всмоктування препарату.

Альбендазол швидко метаболізується у печінці під час первинного проходження. Основний метаболіт — сульфат альбендазолу — зберігає половину фармакологічної активності первинної речовини.

Період напіввиведення сульфату альбендазолу з плазми крові становить приблизно 8,5 години. Сульфат альбендазолу та інші метаболіти виводяться пе-

[*] До похідних імідазолу відносяться і препарати, що володіють антибактеріальною, антипротозойною і протигельмінтозною дією (метронідазол, тинідазол, мебендазол та ін.).

реважно з жовчю, і тільки невелика їх частина виводиться із сечею. Після тривалого застосування препарату у великих дозах його виведення із цист триває кілька тижнів.

Показання

Кишкові форми гельмінтозів та шкірний синдром *Larva Migrans* (короткострокове лікування малими дозами): ентеробіоз, анкілостомоз та некатороз, гіменолепідоз, теніоз, стронгілоїдоз, аскаридоз, трихоцефальоз, клонорхоз, опісторхоз, лямбліоз у дітей.

Системні гельмінтні інфекції (тривале лікування високими дозами):

- цистний ехінококоз (спричинений *Echinococcus granulosus*):
- при неможливості хірургічного втручання;
- перед хірургічним втручанням;
- після операції, якщо передопераційне лікування було коротким, якщо спостерігається розповсюдженість гельмінтів або під час операції були знайдені живі форми;
- після проведення черезшкірного дренажу цист з діагностичною або терапевтичною метою;
- альвеолярний ехінококоз (спричинений *Echinococcus multilocularis*):
- при неоперабельному захворюванні, зокрема у випадках місцевих або віддалених метастазів;
- після паліативного хірургічного втручання;
- після радикального хірургічного втручання або пересадження печінки;
- нейроцистицеркоз (спричинений личинками *Taenia solium*):
- за наявності одиничних або множинних цист або гранулематозного ураження мозку;
- при арахноїдальних або внутрішньошлуночкових цистах;
- при рацемозних цистах;
- капіляроз (спричинений *Capillaria philippinensis*), гнатостомоз (спричинений *Gnathostoma spinigerum* та спорідненими видами), трихінельоз (спричинений *Trichinella spiralis* та *T. pseudospiralis*), токсокароз (спричинений *Toxocara canis* та спорідненими видами).

Побічні ефекти

Побічні реакції були класифіковані за частотою їх виникнення.

Побічні ефекти, що виникають при короткостроковому лікуванні кишкових інфекцій та шкірного синдрому Larva Migrans.

Імунна система.

Рідко: реакції гіперчутливості, включаючи висипання, свербіж та кропив'янку.

Нервова система.

Нечасто: головний біль та запаморочення.

Шлунково-кишковий тракт.

Нечасто: симптоми з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (наприклад, епігастральний біль, нудота, блювання) та діарея.

Гепатобіліарна система.

Рідко: підвищення рівня печінкових ферментів.

Шкіра та підшкірна тканина.
Дуже рідко: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона.
Побічні ефекти, що виникають при довготривалому лікуванні системних гельмінтних інфекцій.
Кров та лімфатична система.
Нечасто: лейкопенія.
Дуже рідко: панцитопенія, апластична анемія, агранулоцитоз.
Пацієнти із захворюванням печінки, включаючи печінковий ехінококоз, більш схильні до пригнічення кісткового мозку.
Імунна система.
Нечасто: реакції гіперчутливості, включаючи висипання, свербіж та кропив'янку.
Нервова система.
Дуже часто: головний біль.
Часто: запаморочення.
Шлунково-кишковий тракт.
Часто: гастроінтестинальні порушення (біль у животі, нудота, блювання). Ці явища пов'язані з лікуванням альбендазолом хворих з ехінококозом.
Гепатобіліарна система.
Дуже часто: підвищення рівня печінкових ферментів від легкого до помірного ступеня.
Нечасто: гепатит.
Шкіра та підшкірна тканина.
Часто: оборотна алопеція (потоншання волосся та помірна втрата волосся).
Дуже рідко: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона.
Загальні розлади.
Часто: гарячка.

ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КАНДИДОМІКОЗІВ

Азоли- флуконазол

Фармакодинаміка

Механізм дії.

Флуконазол, протигрибковий засіб класу триазолів - потужний та селективний інгібітор грибкових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилювання, опосередкованого цитохромом Р450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 14 альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибкової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибкових ферментів цитохрому Р450, ніж до різних систем ферментів цитохрому Р450 ссавців.

Показання.

Лікування таких захворювань у дорослих:

- криптококовий менінгіт;
- кокцидіоїдоз;
- інвазивні кандидози;

- кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок;

- хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності місцевих стоматологічних гігієнічних засобів;

- вагінальний кандидоз, гострий чи рецидивуючий, коли місцева терапія не є доречною;

- кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доречною;

- дерматомікози, включаючи мікоз стоп,мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз, різнобарвний лишай та кандидозні інфекції шкіри, коли показано застосовувати системну терапію;

- дерматофітний оніхомікоз, коли застосування інших лікарських засобів не є доречним.

Профілактика таких захворювань у дорослих:

- рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку;

- рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку;

- зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадки на рік);

- профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію чи пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин).

Побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: анафілаксія.

Метаболічні та аліментарні розлади: зниження апетиту, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.

З боку психіки: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи: головний біль, судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку, тремор.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго.

З боку серця: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT.

З боку кишково-шлункового тракту: біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, холестаз, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну, печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження.

З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кропив’янка, підвищене потовиділення, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-

Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ

Класифікація *за походженням*:

⇒ **інтерферони** (α-інтерферони — інтерферон людський лейкоцитарний, реаферон, віферон, бетаферон, Пегасіс) і індуктори інтерферону (полудан, аміксин, арбідол);

⇒ **синтетичні засоби**:

- похідні аміназину - ремантадин, мідантан;
- аналоги нуклеозидів - рибавірин, цитарабін, відарабін, тріфлурідін, ідоксуридин, ацикловір, ганцикловір; азидотимідин (зидовудин), ламівудин, диданозин та ін.;
- різних хімічних груп - саквінавір, індинавір, занамівір, озельтамівір / таміфлю /, фоскарнет, метисазон, бонафтон, оксолін, теброфен, невірапін та ін.

3. ***Класифікація за показаннями***:

– засоби,що впливають на ДНК-віруси:

- герпесвіруси: простого герпесу - ацикловір, фоскарнет, відарабін, тріфлурідін; опоясувального лишаю і вітряної віспи, цитомегаловірус - ацикловір, ганцикловір; вирус *натуральної віспи* — метисазон;
- вірус гепатитів В і С - інтерферони, аміксин.

– Засоби,щовпливають на РНК-віруси:

- *ВІЛ (антиретровірусні) - інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ (азидотимідин, ламівудин, диданозин, невірапін), інгібітори протеаз ВІЛ (саквінавір, індинавір та ін)*;
- вірус грипу типу А - амантадини, аміксин;
- вірус грипу типів Б і А - інгібітори нейрамінідази (занамівір, озельтамівір), арбідол;
- респіраторно-синцитіальних вірус - рибавірин.

4. **Класифікація противірусних засобів *за механізмом дії***:

- пригнічують адсорбцію вірусу на клітині і проникнення його в клітину, а також процес вивільнення вірусного генома - мідантан і ремантадин;
- пригнічують синтез ранніх білків вірусу - гуанідин;
- пригнічують синтез нуклеїнових кислот - зидовудин, ацикловір, відарабін, ідоксуридин;
- пригнічують «збірку» віріонів - метисазон;
  підвищують резистентність клітини до вірусу - інтерферони.

5. ІНТЕРФЕРОНИ. Класифікація *за типами і походженням*:

- **природні** (з культури клітин лейкоцитів людини, стимульованих вірусами): а-інтерферони (людський лейкоцитарний інтерферон, егіферон, велферон), б-інтерферони (торайферон);
- **рекомбінантні** (за допомогою генної інженерії): інтерферони а-2а (реаферон, віферон, роферон, Пегасіс), інтерферони а-2в (лаферон, інтрон-А, Інрек), інтерферони а-2с (берофер), b-інтерферони (бетаферон, фрон), g-інтерферони (гамаферон, іммукін, імуноферон**)**

АЦИКЛОВІР

Фармакодинаміка

Ацикловір є синтетичним аналогом пуринового нуклеозиду з інгібіторною активністю*in vivo* та*in vitro* відносно вірусу герпесу людини, що включає вірус простого герпесу Іта Ітипу, вірус вітряної віспи та оперізувального герпесу, вірус Епштейна-Барра та цитомегаловірус. У культурі клітин ацикловір виявляє найбільшу активність проти вірусу простого герпесу Ітипу і далі, у міру зменшення активності, проти вірусу простого герпесу Ітипу, вірусу вітряної віспи та оперізувального герпесу, вірусу Епштейна-Барра та цитомегаловірусу.

Інгібіторна активність ацикловіру проти вищезазначених вірусів є високоселективною. Фермент тимідинкіназа у нормальній неінфікованій клітині не використовує ацикловір як субстрат, тому токсична дія відносно клітин організму-господаря є мінімальною. Проте тимідинкіназа, закодована у вірусах простого герпесу, вірусах вітряної віспи, оперізувального герпесу та вірусах Епштейна-Барра, перетворює ацикловір на монофосфат ацикловіру - аналог нуклеозиду, який потім перетворюється послідовно на дифосфат і трифосфат за допомогою ферментів клітини. Слідом за вбудовуванням у вірусну ДНК ацикловіру трифосфат взаємодіє з вірусною ДНК-полімеразою, результатом чого є припинення синтезу ланцюга вірусної ДНК.

При тривалих або повторних курсах лікування тяжких хворих зі зниженим імунітетом можуть траплятися випадки зменшеної чутливості окремих штамів вірусу, які не завжди відповідають на лікування ацикловіром. Більшість клінічних випадків нечутливості пов’язані з дефіцитом вірусної тимідинкінази, однак існують повідомлення про ушкодження вірусної тимідинкінази та ДНК.*In vitro* взаємодія окремих вірусів простого герпесу з ацикловіром може також призводити до формування менш чутливих штамів. Взаємозалежність між чутливістю окремих вірусів простого герпесу*in vitro* та клінічними результатами лікування ацикловіром до кінця не з’ясована.

Показання.

-Лікування вірусних інфекцій шкіри та слизових оболонок, спричинених вірусом простого герпесу, включаючи первинний та рецидивуючий генітальний герпес;

-супресія (профілактика рецидивів) інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у хворих з нормальним імунітетом;

-профілактика інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу у хворих з імунодефіцитом;

-лікування інфекцій, спричинених вірусом*Varicella zoster* (вітряна віспа та оперізувальний герпес).

Побічні реакції.

Побічні дії, відомості про які наведені нижче, класифіковані наступним чином.

З боку крові і лімфатичної системи.

Анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

З боку імунної системи.

Анафілаксія.

Психічні розлади та розлади з боку нервової системи.

Головний біль, запаморочення, збудженість, сплутаність свідомості, тремор, атаксія, дизартрія, галюцинації, психотичні симптоми, судоми, сонливість, енцефалопатія, кома.

Вищезазначені неврологічні реакції є загалом оборотними і зазвичай виникають при застосуванні для лікування хворих із нирковою недостатністю або іншими факторами ризику.

З боку респіраторної системи та органів грудної клітки.

Задишка.

З боку гастроентерологічної системи.

Нудота, блювання, діарея, біль у животі.

З боку гепатобіліарної системи.

Оборотне підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів, жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Свербіж, висипання (включаючи світлочутливість), кропив'янка, прискорене дифузне випадання волосся. Оскільки випадання волосся може бути пов'язано з великою кількістю хвороб і лікарських засобів, які застосовує пацієнт, чіткого зв'язку з ацикловіром виявлено не було. Ангіоневротичний набряк.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Збільшення рівня сечовини та креатиніну крові, гостра ниркова недостатність, біль у нирках.

Біль у нирках може бути асоційований із нирковою недостатністю та кристалурією.

Загальні розлади.

Підвищена втомлюваність, гарячка.

Озельтамівір

Фармакодинаміка.

Озельтамівіру фосфат є пропрепаратом активного метаболіту (озельтамівіру карбоксилату). Активний метаболіт є селективним інгібітором ферменту нейрамінідази вірусів грипу, що являє собою глікопротеїн на поверхні віріона. Активність вірусного ферменту нейрамінідази є важливою для проникнення вірусу в неінфіковані клітини, вивільнення новоутворених вірусних частинок з інфікованих клітин та подальшого поширення вірусу в організмі.

Озельтамівіру карбоксилат інгібує нейрамінідазу вірусів грипу типів А та В *in vitro*. Озельтамівіру фосфат пригнічує реплікацію вірусу та його патогенність *in vitro*. Озельтамівір при пероральному застосуванні пригнічує реплікацію вірусів грипу типів А та В та його патогенність на моделях грипозної інфекції у тварин *in vivo* при антивірусній експозиції, що досягалася у людини при застосуванні дози 75 мг двічі на добу.

Антивірусна активність озельтамівіру була підтверджена по відношенню до вірусів грипу типів А та В в експериментальних дослідженнях у здорових добровольців.

Значення IC_{50} озельтамівіру для ферменту нейрамінідази клінічних ізолятів вірусів грипу А коливалися від 0,1 нмоль до 1,3 нмоль, а для вірусів грипу В становили 2,6 нмоль. В опублікованих даних досліджень відзначалися вищі значення IC_{50} для вірусів грипу В з медіаною 8,5 нмоль.

Показання

Лікування грипу

Озельтамівір показаний для дорослих та дітей віком від 1 року, у яких наявні симптоми грипу, під час циркуляції вірусу грипу. Ефективність була продемонстрована, коли лікування було розпочато протягом 2 днів після першої появи симптомів.

Профілактика грипу:

- профілактика грипу у дорослих та дітей віком від 1 року після контакту з особою з клінічно діагностованим грипом під час циркуляції вірусу грипу;
- відповідне застосування препарату Озельтамівір з метою профілактики грипу необхідно визначати в кожному конкретному випадку, враховуючи обставини та зважаючи на групу пацієнтів, якій потрібен захист. У виняткових ситуаціях (наприклад, у разі розбіжностей між циркулюючим вірусом грипу та вірусом грипу, проти якого проводилася вакцинація, та під час пандемії) сезонну профілактику можна проводити у осіб віком від 1 року.

Застосування препарату Озельтамівір не замінює вакцинацію проти грипу.

Застосування противірусних засобів для лікування та профілактики грипу має базуватися на офіційних рекомендаціях. Рішення про застосування озельтамівіру для лікування та профілактики слід приймати з урахуванням характеристик циркулюючих вірусів грипу, доступної інформації щодо чутливості вірусів грипу до лікарських засобів у кожному сезоні, впливу захворювання у різних географічних регіонах та групи пацієнтів.

Побічні реакції

нфекції та інвазії: поширені – бронхіт, простий герпес, інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, синусит;

порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: рідко поширені – тромбоцитопенія;

порушення з боку імунної системи: непоширені – реакція гіперчутливості; рідко поширені – анафілактичні та анафілактоїдні реакції;

психічні розлади: рідко поширені – ажитація, патологічна поведінка, тривожність, сплутаність свідомості, марення, делірій, галюцинації, нічні кошмари, самотравмування;

порушення з боку нервової системи: дуже поширені – головний біль; поширені – безсоння; непоширені – порушення свідомості, судоми;

порушення з боку органів зору: рідко поширені – порушення зору;

порушення з боку серцевої системи: непоширені – серцеві аритмії;

порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: поширені – кашель, ринорея, біль у горлі;

порушення з боку шлунково-кишкового тракту: дуже поширені – нудота; поширені – блювання, біль у животі (в тому числі у верхніх відділах), диспепсія; рідко поширені – шлунково-кишкова кровотеча, геморагічний коліт;

порушення з боку гепатобіліарної системи: непоширені – підвищення рівня печінкових ферментів; рідко поширені – блискавичний гепатит, печінкова недостатність, гепатит;

порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: непоширені – дерматит, висипання, екзема, кропив'янка; рідко поширені – ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз; частота невідома – алергія, набряк обличчя;

загальні розлади та реакції у місці введення: поширені – запаморочення (включаючи вертиго), слабкість, біль, гіпертермія, біль у кінцівках.

Вирішити тести:

1. *У хворого виявлено малярію. Який з нижчеперерахованих препаратів доцільно використати у цьому випадку?*

A. Метронідазол
B. Хлорохін
C. Ентеросептол
D. Хлорхінальдол
E. Стрептоміцин

2. *Хворий з діагнозом вогнищевий туберкульоз верхньої долі правої легені в складі комбінованої терапії одержує ізоніазид. Через деякий час пацієнт почав пред'являти скарги на м'язову слабкість, зниження шкірної чутливості, порушення зору, координації рухів. Який вітамінний препарат доцільно використати для усунення даних явищ?*

A. Вітамін A
B. Вітамін D
C. Вітамін B_{12}
D. Вітамін B_6
E. Вітамін C

3. *У хворого на туберкульоз виявлено внутрішньоклітинне розташування мі-*

кобактерій. Який з перерахованих препаратів обов'язково повинен бути включений в комплексну терапію туберкульозу?

A Етіонамід
B Рифампіцин
C Ізоніазид
D Натрію парааміносаліцілат
E Етамбутол

4. *Відомо, що в осіб з генетично обумовленою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів у відповідь на призначення деяких протималярійних препаратів може розвиватися гемоліз еритроцитів. Як називається цей прояв атипових реакцій на лікарські засоби?*

A Ідіосинкразія
B Алергія
C Сенсибілізація
D Тахіфілаксія
E Толерантність

5. *Хвора на туляремію тривалий час приймала тетрациклін, що призвело до кандидозного генералізованого ураження вісцеральних органів. Який препарат треба їй призначити з метою найбільш ефективного лікування?*

A Леворин
B Ністатин
C Ітраконазол
D Гризеофульвін
E Ципренол

6. *Хвора на туляремію тривалий час приймала тетрациклін, що призвело до кандидозного генералізованого ураження вісцеральних органів. Який препарат треба їй призначити з метою найбільш ефективного лікування?*

A Леворин
B Ністатин
C Ітраконазол
D Гризеофульвін
E Ципренол

7. *У дитини 5 років відзначається змішана інвазія аскаридами та гостриками. Який протиглисний препарат слід призначити для однократного прийому?*

A. Мебендазол
B. Насіння гарбуза
C. Аміноакрихін
D. Фенасал
E. Піперазину адипінат

8. *У хворого на позакишковий трематодоз призначено антигельмінтозний лікарський засіб. Який з препаратів обов'язково повинен бути включений в терапію ?*

A. Мебендазол
B. Насіння гарбуза
C. Аміноакрихін
D. Фенасал
E. Піперазину адипінат

9. *Відомо, що в осіб з генетично обумовленою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів у відповідь на призначення деяких протималярійних препаратів може розвиватися гемоліз еритроцитів. Як називається цей прояв атипових реакцій на лікарські засоби?*

A Ідіосинкразія
B Алергія
C Сенсибілізація
D Тахіфілаксія
E Толерантність

10. *Хвора на туляремію тривалий час приймала тетрациклін, що призвело до кандидозного генералізованого ураження вісцеральних органів. Який препарат треба їй призначити з метою найбільш ефективного лікування?*

A Леворин
B Ністатин
C Ітраконазол
D Гризеофульвін
E Ципренол

Список використаних джерел:

Основна література:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література:

1.Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с

2.Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.

3.Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4.Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / 21 Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція № 18

Тема: «Фармакотоксикодинаміка. Класифікація небажаних ефектів лікарських засобів.»

Актуальність теми: Небажані ефекти лікарських засобів (НЕЛЗ) є важливою проблемою сучасної медицини та фармації. За даними міжнародних спостережень:

- до **15% усіх госпіталізацій** пов’язані з побічними діями медикаментів;
- НЕЛЗ займають **4–6 місце серед причин смертності** у розвинених країнах;
- значна частина побічних реакцій є **попереджуваними** при правильному виборі препарату, дози, врахуванні взаємодій і стану пацієнта.

Тому вивчення фармакотоксикодинаміки та класифікації небажаних ефектів є обов’язковою складовою підготовки майбутніх лікарів і провізорів.

Мета: Метою цієї лекції є ознайомлення здобувачів з основними принципами фармакотоксикодинаміки, попередженням виникнення токсичних ефектів. Основна увага приділяється правильному вибору та застосуванню лікарських засобів для запобігання розвитку токсичності та підвищенню ефективності лікування.

Основні поняття: фармакотоксикодинаміка, класифікація побічних дій лікарських засобів.

Зміст лекційного матеріалу:

Фармакотоксикодинаміка — це розділ фармакології, який вивчає механізми токсичної дії лікарських засобів, закономірності розвитку шкідливих реакцій та фактори, що впливають на їхню вираженість і характер.

Фармакотоксикодинаміка — розділ фармакології, що вивчає **механізми розвитку токсичних, небажаних та шкідливих ефектів лікарських засобів**, а також умови, що сприяють їх виникненню.
Побічні реакції (ПР) є важливим аспектом клінічної фармакології, оскільки вони обмежують застосування препаратів, впливають на прихильність до лікування, збільшують витрати на медичну допомогу та можуть становити загрозу життю пацієнта.

Вона охоплює:

1. взаємодію лікарської речовини з рецепторами та системами організму у токсичних концентраціях;
2. механізми розвитку побічних та токсичних ефектів;
3. імунологічні, генетичні та метаболічні чинники індивідуальної чутливості;
4. прогнозування, профілактику та корекцію небажаних реакцій.

Побічна дія лікарського засобу (ПДЛЗ)

Небажана реакція на препарат, що виникає при його застосуванні в терапевтичних дозах з метою профілактики, діагностики або лікування.

Токсична дія

Шкідливий ефект, пов’язаний із надмірною дозою, кумуляцією або підвищеною чутливістю організму.

Передозування — перевищення дози, що призводить до отруєння або смерті.

Ідіосинкразія — індивідуальна атипова реакція, обумовлена генетичними особливостями.

Алергічна реакція — імунна відповідь організму на ЛЗ або його метаболіт як алерген

Причини виникнення побічних дій

1. Фармакологічні властивості препарату (подвійність механізму, дія на різні рецептори).
2. Індивідуальна чутливість (генетичні варіанти метаболізму — CYP450, ферментопатії).
3. Доза та тривалість застосування.
4. вік та коморбідність пацієнта (печінкова, ниркова недостатність).
5. Лікарські взаємодії.
6. Помилки застосування (iatrogenia).
7. Алкоголь, харчові продукти, куріння.

Прогнозовані ПБ – мають певну клінічну картину (паркінсонізм при прийомі аміназину, артеріальна гіпертензія при застосуванні глюкокортикоїдів)
Непрогнозовані ПБ - розвиваються рідко, не завжди пов'язані з фармакологічною дією препарату, не описані в літературі (кардіотоксичність целекоксибу)
За характером виникнення ПБ - прямі та опосередковані
прямі токсичні явища – передозування, ідіосинкразія, фармакологічна дія препаратів, що застосовуються у терапевтичних дозах.
опосередковані чи непрямі побічні явища - реакція Яриша-Герксгеймера; зміни протягом хвороби, пов'язані з нерівномірним розподілом ЛЗ в організмі, з пригніченням імунобіологічних реакцій; дисбактеріоз та суперінфекція (лікарська стійкість збудника та його «залежність»)
По локалізації — місцеві та системні
Місцеві – зміни у місці введення (інфільтрати, подразнення шкіри та слизових оболонок, дисфонія, кандидоз слизових оболонок при використання інгаляційних ГК)
Системні-при терапії ГК (порушення росту, остеопороз, гіперглікемія, підвищення артеріального тиску, гіпокаліємія), при терапії протипухлинними засобами (порушення регенерації, росту, випадіння волосся, канцерогенна дія)
За тяжкістю клінічного перебігу ПБ –
легкі – відсутня потреба у відміні препарату або у спеціальному лікуванні, побічні дії зникають при зниженні дози препарату
середньої тяжкості - необхідні відміна препарату та проведення спеціального лікування
важкі - [синдроми, що становлять загрозу для життя пацієнта, наприклад, повна блокада атріовентрикулярної (АВ) провідності], смертельні.

- ✓ Дозозалежні, органотоксичні – А:
- пов'язані з фармакологічною активністю
- при абсолютному або відносному передозуванні ЛЗ
- при взаємодії ЛЗ
- ✓ Не пов'язані з дозою (непередбачувані) Б:
- імунологічні реакції
- псевдоалергічні реакції

- фармакогенетична мінливість

при місцевому застосуванні

✓ Дозозалежні, органотоксичні – А:

- пов'язані з фармакологічною активністю
- при абсолютному або відносному передозуванні ЛЗ
- при взаємодії ЛЗ

✓ Не пов'язані з дозою (непередбачувані) Б:

- імунологічні реакції
- псевдоалергічні реакції
- фармакогенетична мінливість

при місцевому застосуванні

✓ Пов'язані з фармакологічною активністю – обумовлені:

❖ фармакологічними властивостями препарату (атропін, нейролептики)

❖ фармацевтичними (пірогенність, зміна інгредієнтів)

❖ фармакокінетичними (зміна всмоктування, но-шпа+адсорбент,біотрансформації потенціювання мікросомальних ферментів)

❖ фармакодинамічні (захворювання печінки, зміна водно-сольового обміну гіпокаліємія діуретики)

❖ фармакогенетичними відхиленнями (іоніазид повільні та швидкі«ацетилятори»)

❖ застосування великих доз або передозування ЛЗ (барбітурати, наркозна дія), взаємодією ЛЗ

❖ Препарати з вузькою широтою терапевтичної дії: гепарин, СГ, лідокаїн, гентаміцин**.**

✓ Зумовлені відносним або абсолютним передозуванням ЛЗ

- абсолютна - прийнята занадто велика доза (судинорозширюючі - колапс, збуджуючі - судоми, снодійні - наркоз)
- відносна - доза терапевтична, але концентрація в крові та в клітинах занадто велика у зв'язку з особливостями фармакокінетики препарату у даного хворого (захворювання печінки, нирок, генетичні особливості)

Дигітоксин – гіпопротеінемія, не зв’язується з білком крові, поступає в кардіоміоцити, збільшується ефект

Тип В

✓ Включають:

- Порушення імунобіологічних властивостей (АБ-дисбактеріоз, ГК – зниження імунітету)
- імунологічними (алергія-висипання-антибіотики, фотосенсибілізація-тетрациклін, новокаїнамід - СЧВ)
- псевдоалергічні (аспіринова астма та висип-порушенням метаболізму арахідонової кислоти під дією НПЗЗ, збільшення лейкотрієнів, подразнюють рецептори бронх, виникає бронхоспазм, ампіцилін – еритема)

- Фармакогенетично обумовлені зміни (ідіосинкразія), пов'язані з дефектами ферментних систем (застосування СА у осіб з дефіцитом Г6ФДГ-гемолітична анемія, наркотиків – злоякісна гіпертермія**)**

3 та 4 тип

✓ Пов'язані з дозою та тривалістю застосування ЛЗ:

- Адаптивні зміни (тривале застосування β-адреноміметиків при бронхіальній астмі – зниження чутливості рецепторів,
- тривалий прийом психотропних - звикання та залежність- наркотичні, транквілізатори, снодійні)
- Феномен «віддачі» (снодійні-повертаються симптоми) та «відміни» (ГК-не синтезуються власні ГК, не вводяться зовні- гостра надниркова недостатність)
- органо- та системно-токсичні ефекти (хлорохін – кератопатія, аміодарон – легеневий фіброз)
- Канцерогенність (пер. контрацептиви-пухлини печінки), мутагенність-діоксидин (протипухлинні), зниження фертильності - потенції, безпліддя (інгібітори МАО, сульфосалазин, хлорбутин, циклофосфан)

Взаємодія

➢ Фармацевтична – пов'язана з фізичними, хімічними, фізико-хімічними властивостями речовин і те, що відбувається в процесі виготовлення, зберігання, змішування ЛЗ (недостатня розчинність, розплавлення, розшарування, абсорбція)

➢ Фармакологічна:

✓ Фармакокінетична

✓ Фармакодинамічна

✓ Біофармацевтична (хімічна та фізико-хімічна взаємодія ЛЗ у середовищах організму**)**

✓ На етапі абсорбції

➢ Зниження перистальтики (М-холінолітики, морфіноподібні, трициклічні АД)

➢ Абсорбція (карбоген, ентеросгель)

✓ Витіснення із зв'язку з білками (саліцилати, вальпроат натрію, сульфаніламіди)

✓ На етапі розподілу (трициклічні АТ інгібують надходження в нервові закінчення метилдофи)

✓ На етапі метаболізму індукування (епілептичні напади на фоні прийому фенітоїну, прийом контрацептивів – вагітність) та інгібування (варфарину – левоміцетин, метронідазол)

✓ На етапі виділення (накопичення дигоксину – інгібування секреції хінідином)

Фармакодинамічна взаємодія

✓ Пряма

➢ Антагонізм в одній точці дії опіати-налоксон

- Синергізм в одній точці дії міорелаксанти – аміногликозіди, хінін, поліміксин
- Підсумовування (синергізм у різних точках дії) алкоголь-бензодіазепіни
- ✓ Непряме
- Зниження агрегації тромбоцитів (саліцилати, дипіридамол) збільшує дію варфарину
- Поява виразок шлунково-кишкового тракту стимулює кровотечу при прийомі антикоагулянтів
- Посилення токсичної дії СГ при гіпокаліємії

Питання для самоконтролю:

1. *У хворого виявлено рабдоміоліз після прийому препарату. Який препарат викликав?*

A. Адреналіну гідрохлорид
B. Метопролол
C. Ловастатин
D. Сальбутамол
E. Діазепам

2. *Хворій з нирковою колькою призначено препарат, який викликав закреп, сухість слизових оболонок, підвищення ВОТ. Назвіть засіб*.

A Папаверин
B Атропін
C Тімолол
D Прозерин
E Пілокарпін

3. *Хворій з безсонням призначено снодійний засіб. Жінка порушила інструкції, препарат викликав зупинку дихання. Назвіть засіб.*

A Бісопролол
B Фенобарбітал
C Валеріана
D Настій м'яти
E Дитилін

4. *У хворого після тривалого застосування бісопрололу фармакологічна дія зменшилася. Чим це обумовлено?*

A Кумуляція
B Алергія
C Десентицизація рецепторів
D Стимуляція рецепторів
E Передозування

5. *Хворій з ІХС призначено дігоксин та фуросемід в терапевтичних дозах.*

Через деякий час виникли симптоми передозування серцевими глікозидами. З чим це пов'язано?

A Гіперкаліємією
B Гіпокалємією
C Гіперкальціємією
D Гіпермагніємією
E Порушенням водного балансу

Список використаних джерел:

Основна література:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.

2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.

3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.

4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1.Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с

2.Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.

3.Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4.Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / 21 Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 –

Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція № 19

Тема: «Засоби невідкладної терапії при екстремальних станах. Основні принципи лікування гострих отруєнь.»

Актуальність теми: Екстремальні стани — це патологічні ситуації, що супроводжуються різким порушенням життєво важливих функцій організму і високим ризиком летальності. Основою їх терапії є швидкість, правильність первинних дій, використання засобів невідкладної допомоги та стандартизовані алгоритми (ABCDE, ATLS, ACLS).

Мета: Метою цієї лекції є ознайомлення здобувачів з основними принципами та препаратами для надання невідкладної допомого, їх механізмом дії, показаннями до застосування, фармакокінетикою, можливими побічними ефектами. Основна увага приділяється правильному вибору та застосуванню лікарських засобів при невідкладних станах та гострих отруєннях.

Основні поняття: невідкладна допомога, гострі стани, гострі отруєння.

Зміст лекційного матеріалу:

Принципи лікування гострих отруєнь

- ❖ Купірування гострої дихальної недостатності і гострої серцево-судинної недостатності
- ❖ Видалення отрути, що не всмоктралась
- ❖ Видалення отрути, що всмоктралась
- ❖ введення антидотів
- ❖ неспецифічна детоксикація
- ❖ симптоматична терапія

Шляхи попадання отрути

1) Інгаляційне отруєння - винести потерпілого на свіже повітря, інгаляція кисню.

2) Через неушкоджену шкіру - обмивання проточною водою.
3) Пероральні отруєння:

1. промивання шлунка теплою водою або 0,05% розчином калію перманганату порціями (12-15 л), при отруєнні наркотиками кожні 4 години, або промивання через зонд при комі
2. адсорбція - засобу (40-50 г активованого вугілля)
3. зв'язування - хімічну взаємодію з отрутами (при отруєнні білим фосфором призначають міді сульфат, утворюється нерозчинна фосфористая мідь)
4. окислення - знешкодження отрути при взаємодії 0,1% розчину калію перманганату з опієм, морфіном, нікотином, стрихніном, сульфаніламідними препаратами
5. нейтралізація - застосування тіосульфату натрію при отруєнні сполуками миш'яку, ртуті, свинцю шляхом утворення нетоксичних сульфітів
6. осадження - використання сульфату магнію при отруєнні солями барію, утворюється нерозчинний сульфат барію
7. обволікаючі (слизу, желе, кисіль) і в'язкі (танін) засоби при отруєнні дратівливими і припікаючими отрутами (кислоти, луги, солі важких металів)
8. проносні засоби (сольові проносні - магнію сульфат 0,5 мг / кг, розчинити в 200-300 мл води)
9. очисна клізма
10. стимулювання кишечника для прискорення спорожнення (в / м введення 10 мл 4% розчину калію хлориду, 40% розчину глюкози і 2 мл пітуїтрина гідрохлориду**)**

4) підшкірне або внутрішньом'язове введення отрути - холод на 6 - 8 годин, циркулярна новокаїнова блокада, введення 0,3 мл 0,1% розчину адреналіну гідрохлориду
5) укуси змій - видавлювання перших крапель крові з рани, промивання рани, циркулярна новокаїнова блокада, холод, введення сироватки
6) укуси тварин (сказ) - рану рясно промити водою з милом, краї рани обробити 70 ° спиртом або 5% спиртовим розчином йоду, введення антирабічної вакцини при необхідності
7) укуси комах - видалити жало, холод, новокаїнова блокада, десенсибілізуючі засоби (глюкокортекоіди, гістаміноблокатори), симптоматична терапія

Видалення токсину із крові

1) метод форсованого діурезу - внутрішньовенне введення поліглюкіну (ліквідація гіповолемії), фізрозчину або 5% розчину глюкози, манітолу або фуросеміду, поляризуючої суміші (можливо вимивання електролітів з плазми)

2) сприяє збільшенню діурезу
3) виведенню отрут
4) створення лужного середовища сечі і плазми - при отруєнні барбітуратами, саліцилатами, (вводять 1000 мол 4% розчину натрію гідрокарбонату під контролем кислотно-лужного стану)
5) підкислення сечі - при отруєнні фенциклидин (вводять аскорбінову кислоту з розрахунку 2 г на кожні 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду під контролем кислотно-лужного стану)
6) метод форсованого діурезу - внутрішньовенне введення поліглюкіну (ліквідація гіповолемії), фізрозчину або 5% розчину глюкози, манітолу або фуросеміду, поляризуючої суміші (можливо вимивання електролітів з плазми)
7) сприяє збільшенню діурезу і виведенню отрут
8) створення лужного середовища сечі і плазми - при отруєнні барбітуратами, саліцилатами, (вводять 1000 мол 4% розчину натрію гідрокарбонату під контролем кислотно-лужного стану)
9) підкислення сечі - при отруєнні фенциклидин (вводять аскорбінову кислоту з розрахунку 2 г на кожні 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду під контролем кислотно-лужного стану)

Антидоти (від грец. Antidoton - дається проти), протиотрути, лікарські засоби для лікування отруєнь, знешкоджують отрути і попереджають або усувають викликані ними токсичні ефекти.

Класифікація (за механізмом дії)

✓ фармакологічні антагоністи
✓ прискорюють біотрансформацію отрути в нетоксичні метаболіти

Класифікація (за місцем дії)

❑ місцевої дії - знешкодження отрути в шлунку, на шкірі і слизових оболонках до їх всмоктування (активоване вугілля, луги при отруєннях кислотами і ін.).
❑ резорбтивної дії - взаємодіючі з отрутою, яка циркулює в крові, "витісняють" його з тканин організму (унітіол, дікаптол)

1) Хімічні (токсикотропні) - зв'язуються з токсикантами, нейтралізують циркулюючу отруту
2) Біохімічні (токсико-кінетичні) - витісняють токсиканти з зв'язку з біомолекулами-мішенями, відновлюють нормальний перебіг біохімічних процесів, модифікують метаболізм, перешкоджають перетворенню ксенобіотиків в токсичні метаболіти, прискорюють біодетоксикацію речовини
3) Фармакологічні (симптоматичні) - фізіологічні антидоти нормалізують проведення нервових імпульсів в синапсах, що піддалися атаці токсикантів
4) Антитоксичні імунопрепарати - при отруєнні тваринними отрутами, укуси змій і комах - антитоксичні сироватки (протизмііної, противокаракуртова), моновалентна антидігоксінова сироватка при отруєнні дигоксином

Хімічні антидоти зв'язуються з токсикантами і забезпечують

1. - хімічну нейтралізацію вільно циркулюючих токсикантів
2. - розвиток малотоксичного комплексу

3. - вивільнення структури-рецептора із зв'язку з токсикантів
4. - прискорене виведення токсиканти з організму за рахунок його "вимивання" з депо відносяться: глюконат кальцію (отруєння фторидами), хелатирующие з'єднання (інтоксикація важкими металами), Со-ЕДТА і гідроксікобаламін - антидоти ціанідів, моноклональні антитіла (серцеві глікозідидігоксин), ФОС (зоман), токсини (ботулотоксин)
5. Опосередкована хімічна нейтралізація - не вступають в хімічну взаємодію з токсикантом, але розширюють ареал "німих" рецепторів для отрути відносяться: метгемоглобіноутворювачі - антидоти ціанідів і сульфідів (азотистокислий натрій, амилнитрит, антіціан)

Фізіологічний антагонізм - порушують проведення нервових імпульсів в центральних і периферичних синапсах (перезбудження або блокада постсинаптичних рецепторів), впливають на синапси, протилежне токсиканту дію

Відносяться: атропін і інші холінолітики при отруєннях ФОС (хлорофос, дихлофос, зарин, зоман) і карбаматами (прозерин, байгон, діоксакарб і ін.); - галантамін, прірідостигмін, аміностигмин (оборотні інгібітори ХЕ) при отруєннях атропіном, скополаміном (холінолітиками, тріциклічними антидепресантами, деякими нейролептиками) - бензодіазепіни, барбітурати при інтоксикаціях ГАМК-літики (бікукуллін) - флюмазеніл (антагоніст ГАМКА-бензодіазепінових рецепторів) при інтоксикаціях бензодіазепінами - налоксон (конкурентний антагоніст опіоїдних μ-рецепторів) - антидот наркотичних аналгетиків

Антидоти, що модифікують метаболізм ксенобіотиків - прискорення метаболізму ксенобіотиків, що детоксикуються і пригнічення перетворення речовин, що піддаються біоактивації

Індуктори та інгібітори ферментів, активатори процесів кон'югації, речовини, що модифікують активність специфічно діючих ензимів

Прискорюють детоксикацію - тіосульфат натрію (отруєння ціанідами) - бензанал та інші індуктори мікросомальних ферментів (отруєння ФОС)

- ацетилцистеїн (отруєннях дихлоретаном, ацетамінофеном)

Інгібітори метаболізму - етиловий спирт, 4-метилпіразолу - (антидоти метанолу, етиленгліколю) - тіосульфат натрію (отруєння ціанідами)

Отруєння опіоїдами (морфін, кодеїн промедол)

1. налоксон
2. налтрексон
3. налмефен

Є антагоністами опіоїдних рецепторів, витісняють опіати зі специфічних рецепторів, швидко відновлюють пригнічене дихання і свідомість

Отруєння барбітуратами (гексенал, тіопентал натрій, фенобарбітал, циклобарбітал)

бемегрид

Виявляє стимулюючий вплив на ЦНС, стимулює дихальний центр

Отруєння бензодіазепінами (діазепам, сибазон)

Флумазеніл - конкурентний антагоніст бензодіазепінів

Отруєння метанолом, етиленгліколь

Етанол - знижує обмін метанолу та його токсичність

Отруєння бромідами (бромід натрію, калію)

Хлорид натрію - підвищує екскрецію бромідов з сечею

Отруєння сульфатом магнію, щавлевою кислотою, солями фтористої кислоти

кальцію хлорид - утворюються нетоксичні оксалат і фторид кальцію, що не дисоціюють

Отруєння солями важких металів

Тіолові та речовини, що утворюють комплекси (унітіол, ЕДТА), утворюють розчинні сполуки (хелати) з металами і прискорюють їх виділення

Унітіол (отруєння Hg, As, Sb, Co, Zn, Cr, Ni)

Динатрієва сіль етилендіамін тетраоцтової кислоти (ЕДТА) (отруєння Pb, Cd, Ni, Cr, Cu, Mn, Co)

Пеніцилламін (отруєння Cu, Hg, Pb)

Натрію тіосульфат (отруєння Hg, As Pb)

отруєння ціанідами прискорює метаболізм ксенобіотиків, що детоксикуються, утворює менш отруйні роданисті сполуки

Отруєння дихлоретаном, фенацетином, серцевими глікозидами

Ацетилцистеїн - вступає в реакцію алкілування з токсичною речовиною, попереджає блокування SH-груп білків, збільшує та прискорює виведення токсинів

Отруєння метанолом і етиленгліколем

Етиловий спирт - знижує обмін метанолу та утворення високотоксичних продуктів окислення

Отруєння ціанідами

ЕДТА - комплексоутворювач

метиленовий синій - ампули по 20 мл або флакони по 50 - 100 мл 1% розчину в 25% розчині глюкози ("хромосмон") - перетворює оксигемоглобін в метгемоглобін (у високих дозах)

Метиленовий синій (при отруєнні метгемоглобінутворюючими) - 0,1-0,15мл / кг 1% розчину - відновлює метгемоглобін в гемоглобін (в малих дозах)

Отруєння препаратами заліза

Дефероксамін- утворює комплекс з залізом, сприяє виведенню

Отруєння серцевими глікозидами

Панангін - антагоніст серцевих глікозидів, збільшує вміст калію

Унітіол - донатор сульфгідрильних груп

Динатрієва сіль етилендіамін тетраоцтової кислоти (ЕДТА) - утворює комплексну сполуку, сприяє виведенню

моновалентна антідигоксинова сироватка при отруєнні дигоксином

отруєння

ФОС - дипироксим - реактиватор холінестерази

мускарином - атропіну сульфат - блокує М-холінорецептори

опіоїдами - налоксон - антагоніст опіатних рецепторів

барбітуратами і наркозними - бемегрід - збуджує дихальний центр
бензодіазепінами - флумазеніл - антагоніст ГАМКА-бензодіазепінових рецепторів
недеполяризуючими міорелаксантами (тубокурарин) - прозерин - відновлює проведення нервового імпульсу в синапсі
прямими антикоагулянтами (гепарин) - протаміна сульфат - антагоніст гепарину
непрямими антикоагулянтами (неодикумарин, фенілін) - вікасол - прокоагулянт непрямої дії, бере участь в синтезі протромбінового комплексу (протромбіну, проконвертина і ін.)

Гостра серцева недостатність

лівошлуночкова (інтерстиціальний набряк легень або серцева астма і альвеолярний набряк легень)

правошлуночкова

Набряк легень (лівошлуночкова серцева недостатність)

зниження переднавантаження на серце - периферичні вазодилятатори або гангліоблокатори

- ❖ Нітрогліцерин - 1 т під язик з інтервалом 5-10 хв або в / в крапельно 1% р-р
- ❖ пентамін

пригнічення перезбудженого дихального центру -

- ➢ Наркотичні аналгетики (морфіну гідрохлорид)
- ➢ Нейролептики (дроперидол)

Транквілізатори (седуксен)

підвищення скорочувальної здатності міокарда - *глікозидні і неглікозидні кардіотоніки*

- ▪ допамін
- ▪ добутамін
- ▪ строфантин

зменшення об'єму циркулюючої крові - діуретики (салуретики)

- ▪ фуросемід

купірування гіпоксії і піногасіння - інгаляції кисню, пропущеного через піногасники (етиловий спирт)

піногасники - антифомсилан або 70-80 ° етиловий спирт

стабілізація підвищеної проникності клітинних мембран- глюкокортикоїди преднізолону гемісукцинат

Правошлункова серцева недостатність

Виникає при гострому інфаркті міокарда правого шлуночка або тромбоемболії легеневої артерії

усунення патологічних рефлекторних реакцій - нейролептаналгезія - дроперидол або таламонал

антикоагулянт і антисеротоніновий препарат - гепарин

купірування артеріоло- і бронхоспазма – ксантини (еуфілін), М-холіноблокатори (атропін), глюкокортикоїди (преднізолону гемисукцинат), купірування гіпоксії і піногасіння - інгаляції кисню, пропущеного через піногасники -антіфомсілан або 70-80 ° етиловий спирт

стабілізація підвищеної проникності клітинних мембран- глюкокортікоїди-преднізолону гемисукцинат
ліквідація тромбу (тромболітична терапія і
припинення подальшого тромбоутворення) -
Стрептокіназа, гепарін

Гостра судинна недостатність

1. надати горизонтальне положення з піднятим ножним кінцем
2. вдихання парів нашатирного спирту
3. адреноміметики - мезатон, ефедрин
4. аналептики - кофеїн
5. глюкокортикоїди - преднізолону гемісукцинат М-холіноблокатори - атропін (при вираженій гіпотонії та брадикардії)

Спазм гладенької мускулатури органів черевної порожнини (ниркова, печінкова, кишкова коліки)

1. холінолітики - атропін, платифілін
2. міотропні спазмолітики - ношпа, баралгін
3. ненаркотичні аналгетики - анальгін, кеторолак
4. наркотичні аналгетики – промедол
судомний синдром
1) барбітурати - тіопентал натрію
2) транквілізатори - реланіум, седуксен
3) розчин сульфату магнію
4) хлоралгідрат - (ректально)
5) нейролептики – клоназепам, аміназин
6) діуретики (при наявності ознак набряку мозку) лазикс, манітол
7) препарати калію (при масивній дегідратації)

Анафілактичний шок

1. усунення контакту з алергеном
2. десенсебілізуючі препарати- ГК преднізолон, гідрокортизон
3. стабілізатори клітинних мембран (кетотифен)
4. Н1-гістаміноблокатори - димедрол
5. пригнічуючі прояви алергії (функціональні антагоністи) – адреналін, еуфілін
6. купірування бронхоспастичного синдрому – еуфілін, атропін, сальбутамол
7. Гіпергликемічній (діабетичної) комі - корекція ацидозу, дегідратації застосуванням рідин (гідрокарбонат натрію, сольові розчини), інсулін ультракороткої і короткої дії в залежності від рівня гіперглікемії, кокарбоксилаза, солі калію.
8. Гіпоглікемічної коми - гіпертонічні розчини глюкози, адреналін, глюкокортикоїди.

3. Принципи комплексної терапії ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА:

1) *попередження і лікування тромбоутворення (реперфузійна терапія)* - фібринолітики (стрептокіназа, альтеплаза), прямі антикоагулянти (гепарин і низькомолекулярні гепарини), антиагреганти (АСК, клопідогрель);
2) *усунення больового синдрому - наркотичні аналгетики (морфін, промедол);* при неефективності: в / в β-адреноблокатори (пропранолол, метопролол), нітрати;
3) *усунення страху, емоційного збудження* - транквілізатори (діазепам), нейролептики (галоперидол);
4) *попередження блювання* — противблювотні (метоклопрамід);
5) *боротьба з гемодинамічними порушеннями*: при гіпотонії - адреноміметики (дофамін, мезатон), глюкокортикоїди; при гіповолемії – кровозамінники, при гіпертензії - β-адреноблокатори, інгібітори АПФ;
6) *боротьба з серцевою недостатністю (СН), кардіогенним шоком* - інтраназально кисень; в залежності від тяжкості СН, стану гемодинаміки і ін. чинників: нітрати, інгібітори АПФ, петльові діуретики (фуросемід), антагоністи альдостерону (спіронолактон, еплеренон), кардіотоніки (левосимендан, мілринон, добутамін, дофамін);
7) *усунення порушень ритму* - при тахікардії: лідокаїн, аміодарон, β-адреноблокатори, дігоксин*;*
8) *при брадіаритмії: атропін;обмеження некрозу* — нітрати, перорально β-адреноблокатори;

9) усунення порушень електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги - гідрокарбонат натрію, панангін і ін.

Питання для самоконтролю:

1. *У хворого зупинка серця. Для відновлення серцевої діяльності інтракардіально введено адреноміметик. Який це препарат?*

A. Адреналіну гідрохлорид
B. Метопролол
C. Клофелін
D. Нафазолін
E. Сальбутамол

2. *Хворій з нирковою колькою призначено препарат з групи М-холіноблокаторів. Назвіть засіб.*

A Папаверин
B Атропін
C Пірензепів
D Пропранолол
E Ізадрин

3. *Хворій при отруєнні ФОС призначено антидот. Назвіть засіб.*

A Бісопролол
B Прозерин

C Алоксим
D Бензогексоній
E Дитилін

4. *У хворого отруєння метиловим спиртом. Назвіть антидот.*

A Атропін
B Глюкоза
C Інсулін
D Адреналін
E Етиловий спирт

5. *Хворій з отруєнням діазепамом призначено антидот. Назвіть засіб.*

A Атропін
B Дефероксамін
C Ніфедипін
D Флумазеніл
E Прозерин

6. *У хворого кровотеча пов'язана з передозуванням гепарину. Назвіть антидот.*

A Атропін
B Дефероксамін
C Протаміну сульфат
D Вікасол
E Фібриноген

7. *У хворого серцева недостатність. Назвіть препарат для збільшення скоротливості серця.*

A Метопролол
B Анаприлін
C Верапаміл
D Кордарон
E Корглікон

8. *У хворого тахіаритмія. Назвіть препарат для купірування наступу.*

A Адреналін
B Добутамін
C Ізадрин
D Кордарон
E Атропін

Список використаних джерел:

Основна література:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.

2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.

3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.

4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література:

1.Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с

2.Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев’яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.

3.Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4.Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / 21 Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров’я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/

9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

Лекція №20

Тема: Лікарські засоби, що впливають на функції органів травлення.

Актуальність теми: Засоби, що впливають на функцію органів травлення - один з важливих розділів фармакології, що включає групи речовин, що забезпечують нормалізацію різних компонентів процесу травлення - апетиту, секреторної функції шлунка, підшлункової залози, печінки, а також моторики шлунково-кишкового тракту.

Мета: Метою цієї лекції є ознайомлення здобувачів з основними принципами та препаратами для лікування порушених функцій органів травлення, їх механізмом дії, показаннями до застосування, фармакокінетикою, можливими побічними ефектами. Основна увага приділяється правильному вибору та застосуванню лікарських засобів при захворюваннях органів травлення.

Основні поняття: захворювання органів травлення.

Зміст лекційного матеріалу:

1. Класифікація засобів, что впливають на органи травлення::
- Засоби,які впливають на апетит і травну функцію:
- Стимулюючі;
- Засоби,які понижують апетит (анорексигенні);

1) Засоби,які впливають на функцію слинних залоз;
2) Засоби,які застосовують при порушеннях секреторної функції шлунка:
   - стимулюючі;
   - пригнічувальні;
   - гастропротектори;
   - засоби, що поліпшують регенерацію слизової шлунка та дванадцятипалої кишки;
   - *блювотні, протиблювотні*;
3) Засоби,які впливають на моторику шлунково-кишкового тракту:
   - підсилюючі моторику і проносні, вітрогінні;
   - зменшують моторику і антидиарейні.
4) *гепатотропні*;
5) Засоби,які регулюютьі функцію підшлункової залози.

2. Засоби,які СТИМУЛЮЮТЬ АПЕТИТ:
   - ✓ рефлекторні стимулятори: а) гіркоти істинні і ароматичні (настої і настоянки гірких трав - золототисячника, кульбаби, полину, материнки, аїру та

ін); б) смакові та екстрактивні речовини (кориця, перець, часник, бульйони, овочеві відвари);

- ✓ центральні стимулятори: перитол (ципрогептадин).

Механізми дії. Показання до застосування. Небажані ефекти.

3. Засоби,які ЗМЕНШУЮТЬ АПЕТИТ (анорексигенні)*:

- ✓ серотоніноміметикі─ мазіндол, сибутрамін, фенфлурамин;
- ✓ адрено-, дофаміноміметики ─ похідні фенілалкіламінів (фепранон, дезопімон), дофаміноміметики ─ бромкриптин.

Механізми дії. Показання до застосування. Небажані ефекти.

4. Фармакологічна регуляція секреції слинних залоз: стимулятори - М-холіноміметики, антихолінестеразні засоби; інгібітори - М-холіноблокатори. Показання до застосування.

5. Засоби,які стимулюють секреторну функцію шлунку: для діагностики ─ пентагастрин, гістамін; для замісної терапії ─ сік шлунковий натуральний, ацидин-пепсин, абомин, панзинорм форте, вуглекислі мінеральні води. Показання до застосування.

6. Засоби, що пригнічують секреторну функцію (противиразкові):

1) Інгібітори Н +, К + -АТФази (протонної помпи): 1 покоління - омепразол; 2 покоління - пантопразол, рабепразол (парієт, контролок), езомепразол, лансопразол та ін.;
2) Н2-гістаміноблокатори: 1 покоління - циметідин; 2 покоління - ранітидин, 3 покоління - фамотидин, нізатідін, роксатідін та ін.;
3) M_1-холіноблокатори — гастроцепін;
4) Засоби, що ослабляють роздратування аферентних закінчень блукаючого нерва - антациди, адсорбенти, обволікаючі, в'яжучі, місцеві анестетики
5) речовини, що регулюють інтенсивність збудження ЦНС і вегетативних центрів - транквілізатори, псіхоседатівние, антидепресанти;
6) допоміжна терапія (за спеціальними показаннями)

- ✓ антихелікобактерні засоби - антибіотики (напівсинтетичні пеніциліни, макроліди, тетрациклін), синтетичні протимікробні засоби (метронідазол, препарати вісмуту);
- ✓ гастропротектори і засоби,що покращують регенерацію слизової;
- ✓ засоби,що нормалізують рухову функцію шлунка і 12-палої кишки - спазмолітики, прокінетики.

Сучасні підходи до лікування виразкової хвороби.

7. ЗАСОБИ, ЩО ПОСИЛЮЮТЬ ЗАХИСТ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ(ГАСТРОПРОТЕКТОРИ). Класифікація:

- ✓ засоби, які надають механічний захист слизової оболонки ─ сукральфат, препарати колоїдного вісмуту (вісмуту субцитрат колоїдний / де-нол /);
- ✓ засоби, які підвищують стійкість слизової до ушкоджувальних чинників ─ даларгин, аналоги простагландинів (мізопростол).

---

* До анорексігенних також відносяться засоби, що знижують всмоктування жирів (орлістат) і вуглеводів (бігуаніди) в кишечнику.

8. Засоби, які ПОКРАЩУЮТЬ РЕГЕНЕРАЦІЮ слизової шлунка і дванадцятипалої кишки ─ нестероїдні анаболічні (неробол, ретаболіл), нестероїдні анаболічні (метилурацил, рибоксин, оротат калію), вітамін U, Докса, гастрофарм, натрію оксіферріскарбон, даларгин..

9. БЛЮВОТНІ засоби

10. ПРОТИБЛЮВОТНІ засоби (антиеметики):

- центральної дії ─ нейролептики (етаперазин), дофаміноблокатори (метоклопрамід / церукал /, домперидон / мотилиум /), серотонін блокатори (гранісетрон, ондансетрон, тропісетрону); М-холіноблокатори (атропін, скополамін), Н1-гистаминоблокаторов (дипразин, димедрол); антагоніст рецепторів нейрокініна-1 (NK-1) субстанції Р (апрепітант);
- периферичної дії - ослабляють збудливість аферентних терміналей вагуса (анестезин, настоянка м'яти, ментол, обволікаючі, в'яжучі);
- антирегургітанти — цизаприд.

Показання до застосування.

11. Засоби, які ПОСИЛЮЮТЬ МОТОРИКУ шлунково-кишкового тракту:

- засоби, які підсилюють еферентну іннервацію - М-холіноміметики, антихолінестеразні засоби, серотонін- і дофаміноблокатори (метоклопрамід, дромперідон, цизаприд), натрію хлорид та ін.;
- проносні;
- вітрогінні - синтетичні (поверхнево активна речовина симетикон (Еспумізан); рослинні (настої фенхеля, кропу, кмину, м'яти, ромашки і ін.).

12. Засоби, які ПОСЛАБЛЮЮТЬ МОТОРИКУ шлунково-кишкового тракту:

- зменшують еферентної іннервацію: М-холіноблокатори, міотропної спазмолітики
- антидіарейні:

⇒*симптоматичні засоби:* обволікаючі, в'яжучі, адсорбуючі (Лигносорб, аттапульгит, смекта), спазмолітики, М-холіноблокатори, агоністи опіатних рецепторів кишечника - лоперамид (імодіум) і ін .;

⇒*при діареї, викликаної інфекційним процесом*: протимікробні (фталазол; тетрациклін, левоміцетин; интетрикс, ентеро-седив і ін.), Препарати, що регулюють кишковий біоценоз (пробіотики - біфідумбактерин, бактисубтил, лінекс, хілак і ін.)

Механізми дії. Показання до застосування.

13. ГЕПАТОТРОПНІ ЗАСОБИ. Основні принципи лікування захворювань печінки: терапія етіотропна (противірусні, протимікробні), патогенетична (гепатопротектори, що впливають на процеси тканинного обміну (антиоксиданти, Вітамінопрепарат, амінокислоти і гідролізат білків і ін.), Адсорбенти, антидоти, інгібітори та індуктори мікросомальних систем, що здійснюють метаболізм ксенобіотиків ; імуномодулятори; протизапальні, холелітолітична (хенофальк, урсофальк), жовчогінні).

Класифікація *гепатопротекторів*:

- на основі флавоноїдів - розторопші плямистої (гепабене, легалон, карсил, гепатофальк-планта, сілібор); інших рослин - хофитол, катерген (ціаніданол), Лів-52 (гепалів);
- органопрепарати тваринного походження - сирепар, гепатосан;
- містять есенціальні фосфоліпіди - есенціале, фосфоглів, Есслівер, еплір;
- препарати різних груп - бемітил, адеметионин (гептрал), кислота ліпоєва (тіоктацід, берлітіон), гепа-мерц (орнітин) і ін.

14. Засоби, що регулюють функцію ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ:

- стимулятори - гіркоти, кислоти;
- інгібітори - інгібітори протеолізу: апротинін (контрикал, гордокс); фітопрепарати;
- замісна терапія - поліферментні препарати тваринного і рослинного походження (панкреатин, мезим-форте, фестал, панзітрат, панзинорм, бетаїн);

які нормалізують функцію - антигомотоксические препарати (момордика композитум, гепар композитум та ін.), анти-оксиданти і ін.

ІНГІБІТОРИ Н +, К + -АТФАЗИ (ПРОТОННОЇ ПОМПИ): 1 покоління - омепразол; 2 покоління - пантопразол, рабепразол (парієт, контролок), езомепразол, лансопразол та ін.;

Фармакологічні властивості**.** Омепразол пригнічує фермент H^+/K^+-АТФазу, відповідальний за секрецію соляної кислоти кислотними клітинами шлунка. Черезтаку вибіркову внутрішньоклітинну дію, незалежну від мембранних рецепторів, омепразол належить до незалежного класу інгібіторів секреції соляної кислоти, які блокують кінцеву фазу секреторного процесу.

Завдяки своєму механізму дії, Омепразол зменшує не тільки базальну секрецію кислоти, але й ту секрецію, яка може бути стимульована, незалежно відвиду стимулятора; він підвищує величину pH і зменшує секреторний об'єм. Якслабка основа омепразол забезпечує збагачення кислотного середовища кислотної клітини і стає ефективним як інгібітор ферменту тільки після приєднання протону.

При pH<4 омепразол зазнає про тонування з утворенням активнішоїсполуки, а саме омепразолу сульфенаміду. Час, доки він залишається в клітині, єтривалішим, ніж період напів виведення основи омепразолу з плазми. Адекватнонизьку величину pH можна виявити тільки в кислотній клітині. Цим пояснюєтьсявисока специфічність омепразолу. Омепразол сульфенамід зв'язується з ферментомі у такий спосіб інгібує його активність.

Коли система ферменту блокується і величина pH зростає, менше препарату накопи чується або перетворюється на активний метаболіт, тому що накопичення омепразолу регулюється механізмом типу зворотного зв'язку.

Фармакокінетика. Омепразол призначають у вигляді гранул зентеросолюбільним покриттям, що містяться у желатиновій капсулі. Після перорального прийому омепразол всмоктується в тонкій кишці. Максимальні концентрації в

плазмі досягаються через 1-3 год після прийому. Кінцевий періоднапів виведення з плазми становить приблизно 40 хв, а кліренс плазми – 0,3-0,6л/хв. У деяких пацієнтів спостерігалась зменшена елімінація: періоднапів виведення зріс втричі, площа під фармакокінетичною кривою залежності концентрації в плазмі від часу (AUC) зросла у десять разів.

Омепразол має відносно невеликий об'єм розподілу (0,3 л/кг маси тіла), що відповідає об'єму позаклітинної води. Зв'язування з білками сягає приблизно 90 %.

Як слабка основа, омепразол накопичується в кислотному середовищі системи внутрішньоклітинних каналів парієтальної клітини. В цьому кислотному середовищі омепразол приєднує протон і перетворюється на дійсно активну сполуку– сульфенамід. Ця активна сполука ковалентно зв'язується з протонним насосом (H^+/K^+АТФазою) секреторної мембрани і пригнічує її активність. Таким чином, ефект блокування кислоти є значно тривалішим, ніж час присутності основи омепразолу вплазмі. Активність пригнічення кислоти не залежить від концентрації в плазмі вжодний момент, але корелює з площею під кривою залежності концентрації в плазмівід часу (AUC).

Показання для застосування.

Дуоденальна виразка; виразка шлунка; рефлюкс-езофагіт; для ерадикації *Helicobacter pylori* (у складі комбінованої терапії), синдром Золінгера-Елісона; тривала профілактика рецидивів при тяжких формах рефлюкс-езофагіту; профілактика та лікування виразок шлунка і дванадцяти палої кишки, спричинених не стероїднимипротизапальними препаратами (ацетил саліцилова кислота, протиревматичні препарати).

Побічна дія.

Шлунково-кишковий тракт.

Інколи можливі діарея, запор, метеоризм (можливо з абдомінальним болем) або нудота і блювання. У більшості випадків ці симптоми зменшуються при продовженні лікування.

Дуже рідко повідомлялося про сухість у роті, запалення слизової оболонки рота, кандидоз чи панкреатит. Причинний зв'язок з прийомом Омепразолуне встановлено.

У разі одночасного прийому кларитроміцину інколи спостерігалосьзабарвлення язика в коричнево-чорний колір. Після закінчення курсу лікування цеявище зникало.

Спостерігались надзвичайно рідкісні випадки формування кісти залозистого тіла. Вона була доброякісною і зникала після припинення лікування.

Шкіра, волосся, нігті наруках і ногах.

Інколи спостерігалися свербіж, висипання на шкірі, випадіння волосся, багато формна еритема, фото чутливість, а також гіпергідроз.

Зрідка спостерігались синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз.

Печінка.

Інколи можуть мати місце тимчасові зміни показників функції печінки, які минають після закінчення лікування.

В окремих випадках у пацієнтів з вже існуючою хворобою печінки спостерігалися гепатит з жовтяницею або без неї, печінкова недостатність, атакож енцефалопатія.

Органи чуття.

Інколи можуть траплятися розлади зору (туман перед очима, нечітке бачення, втрата гостроти зору і дефекти поля зору) і слухові розлади (наприклад, шум у вухах) або зміна смакових відчуттів. Як правило, ці розлади є оборотними.

Реакції гіпер чутливості.

Спостерігались в окремих випадках: кропив'янка, підвищення температури, ангіо невротичний набряк, констрикція дихальних шляхів, анафілактичний шок, алергічний васкуліт і лихоманка.

Центральна та периферична нервові системи.

Інколи спостерігались підвищена стомлюваність, розлади сну, запаморочення і головний біль. Як правило, ці симптоми зменшувались при продовженні лікування.

В окремих випадках повідомлялося про сплутаність свідомості і галюцинації, здебільшого у тяжкохворих пацієнтів або пацієнтів похилого віку, ав дуже поодиноких випадках – також про депресивні чи агресивні реакції.

Інші побічні ефекти.

Під час лікування інколи спостерігались периферичні набряки, але вони зникали після закінчення терапії.

Слабкість м'язів та/або біль у м'язах чи суглобах, а також онімінняспостерігались зрідка.

Описані окремі випадки гіпонатріємії, інтерстиціального нефриту тагінекомастії.

Н2-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ: 1 покоління - ціметідин; 2 покоління - ранітидин, 3 покоління - фамотидин, нізатідін, роксатідін

Фамотидин

Фармакодинаміка.

Фамотидин належить до III покоління блокаторів гіста мінових H_2-рецепторів. За структурою та фармакологічною дією подібний до циметидину та ранітидину, але сильніше пригнічує секрецію соляної кислоти і має меншу кількість побічних дій. Пригнічує базальну та стимульовану секрецію соляної кислоти; заглушує активність пепсину, підвищуючи тим самим pH шлункового соку. Поряд з цим, препарат збільшує кровотік у слизовій оболонці, збільшує продукціюгідро карбонату, активує синтез простагландинів, сприяє прискоренню репаративних процесів у ділянці ерозивно-деструктивних осередків.

Фармакокінетика. Із травного тракту абсорбується не повністю, біодоступність становить 40 - 45 %, підвищується під впливом їжі.Зв¢ язування з білками плазми -15 - 20 %. Максимальна концентрація досягається через 1 - 3 години. Метаболізується в печінці (30 - 35 %) з утворенням S-оксиду.

Після прийому внутрішньо дія починається через 1 годину, досягає максимуму протягом 3 годин та триває 10- 12 годин. Тривалість дії при одноразовому прийомі - від 12 до 24 годин.

Виводиться нирками шляхомклуб очкової та канальцевої секреції. В сечі у незміненому вигляді виявляється 25 - 30 % дози, що була прийнята внутрішньо. Період напів виведення становить 2,5 - 3 години. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю він збільшується до 20 годин.

Показання для застосування.Виразкова хвороба шлунка та дванадцяти палої кишки (лікування та профілактика загострень), симптоматичні виразки, ерозивний езофагіт, рефлюкс-езофагіт, синдромЗоллінгера-Еллісона, профілактика ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту на фоні прийому не стероїдних протизапальних засобів та глюкокортикоїдів, для запобігання аспірації шлункового вмісту при проведенні загальногознеболю вання.

Побічна дія.

Препарат взагалі добре переноситься. Однак можливі:

- *з боку травної системи:* сухість у роті, відсутність апетиту, розлад смакових відчуттів, нудота, блювання, здуття живота, діарея абозапор; в окремих випадках - розвиток холестатичної жовтяниці, підвищення рівнятрансаміназ у сироватці крові;

- *з боку ЦНС*: головний біль, підвищена стомлюваність, шум у вухах;

- *з боку кістково-м'язової системи:* м'язовий біль, біль у суглобах;

- *алергічні реакції:* свербіж, набряк, гарячка, бронхоспазм

ГЕПАТОПРОТЕКТОРИ

Гепатопротектори (грец. *hepar* — печінка + лат. *protector* — захисник) — ЛП, які підвищують стійкість печінки до впливу патологічних факторів та відновлюють її функції при різних пошкодженнях.

Мають здатність інгібувати процеси вільнорадикальної деструкції гепатоцитів (антиоксидантна дія). Стабілізуючи мембранні структури, зменшують явища цитолізу (мембраностабілізувальна дія), посилюють процеси детоксикації за рахунок покращення функціонування монооксигеназних систем гепатоцитів та посилення процесів кон'югації. Можуть зменшувати явища мезенхімального клітинного запалення за рахунок впливу на імунологічні та біосинтетичні процеси в тканинах печінки. Нормалізують процеси тканинного дихання (переважно за рахунок системи цитохромів) та окисного фосфорилювання. Есенціальні фосфоліпіди забезпечують оновлення структури та функції клітинних і субклітинних мембран і, таким чином, усувають дефекти в їх мембранах, викликані гепатотоксинами.

Фармакологічні ефекти: гепатопротекторний, антитоксичний, антиоксидантний, мембраностабілізувальний, жовчогінний, регенеруючий, спазмолітичний, протизапальний, холелітолітичний, імуномодулюючий та гіпоамоніємічний.

З*астосовують* при гострому та хронічному гепатиті, цирозі печінки, хронічному холециститі, печінковій комі та печінковій енцефалопатії, дискінезії жовчних шляхів та жовчного міхура.

Побічні реакції

Алергічні реакції, диспептичні явища; дискомфорт у ділянці епігастрія, нудоту, діарею.

Антраль

Сприяє зменшенню астеновегетативних порушень, покращує апетит, сон, знижує диспептичні прояви. При курсовому застосуванні нормалізує вміст білірубіну, гамма-глобулінів, холестерину в крові, протромбіновий індекс, активність трансаміназ та лужної фосфатази. Йому властива пролонгована протизапальна, знеболювальна, жарознижувальна дія, а також імунокоригувальна здатність, противірусна відносно збудників гепатитів А, В та Е. Доклінічними дослідженнями встановлено, що в умовах гострого, підгострого та хронічного ушкодження печінки різними ксенобіотиками та їх комбінаціями А. сприяє послабленню наслідків дії гепатотоксинів, активізації репаративних процесів у гепатоцитах та практичній нормалізації показників структурно-функціонального стану печінки у дорослих, молодих і статевозрілих тварин. Препарат інгібує процеси перекисного окиснення ліпідів у крові і тканинах, підтримує активність антиоксидантних систем організму, зумовлює стабілізацію структури печінки та мембран гепатоцитів. Будучи відносно нешкідливим, він не порушує функції органів і систем організму. У нього відсутні кумулятивні властивості, імунотоксична, місцевоподразнювальна, алергенна, ульцерогенна, ембріотоксична і тератогенна дія. Максимальне накопичення препарату в крові відзначається через 180–250 хв, $T_{½}$ — 240–300 хв (із сечею та калом).

Показання. Дорослим для лікування гострих та хронічних гепатитів різного генезу, у т.ч. вірусної етіології, та цирозів печінки. У педіатричній практиці препарат рекомендований для лікування хронічних гепатитів з помірною та високою активністю, постгепатитних цирозів. Застосовується у комплексній терапії виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічного панкреатиту із супутніми захворюваннями гепатобіліарної системи, при лікуванні ангіни, пневмонії, кору та його складних форм, тяжких і затяжних форм черевного тифу, краснухи, ендемічного паротиту, бешихи і вітряної віспи. Не слід застосовувати при порушенні видільної функції нирок та індивідуальній підвищеній чутливості до компонентів препарату. Препарат добре переноситься хворими. У поодиноких випадках при тривалому застосуванні можливі диспептичні прояви, які зникають із відміною препарату.

Вирішити тести:

1. *У хворого, який звернувся до лікаря діагностували анацидний гастрит. Для покращення роботи шлунку хворому призначили таблетки ацидин-пепсину. Який вид лікування був призначений?*

A. Замісна терапія
B. Симптоматична терапія
C. Профілактичне застосування
D. Етіотропна терапія
E. Каузальна терапія

2. *У стаціонар поступив хворий з діагнозом "Виразкова хвороба 12-палої кишки в фазі загострення." Аналіз шлункового соку показав підвищення секреторної і кислотоутворюючої функції шлунку. Виберіть препарат, який знизить секреторну функцію залоз шлунку за рахунок блокади Н2-рецепторів*.

A Метацин
B Екстракт красавки сухий
C Атропін
D Фамотидин
E Платифілін

3. *Юнакові з діагнозом виразкова хвороба шлунку призначено лікарський засіб з групи блокаторів Н+К+-АТФ-ази. Назвіть препарат.*

A Гастроцепін
B Омепразол
C Метацин
D Фамотидин
E Атропін

4.*Хворому призначено противиразковий засіб, який за механізмом дії пригнічує виділення соляної кислоти. Назвіть препарат.*

A Гастроцепін
B Омепразол
C Метацин
D Фамотидин
E Атропін

5. *Хворій на хронічний гепатит призначено гепатопротектор. Який препарат треба їй призначити з метою найбільш ефективного лікування?*

A Метацин
B Екстракт красавки сухий
C Атропін
D Гепабене
E Платифілін

Список використаних джерел:

Основна література:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.

2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.

3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.

4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література:

1.Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с

2.Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.

3.Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4.Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5.Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / 21 Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

Електронні ресурси:

1. http://moz.gov.ua
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini
3. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
4. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/
5. Державний Експертний Центр МОЗ України http:// https://www.dec.gov.ua/
6. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" http://sphu.org/
7. Національна наукова медична бібліотека України http://library.gov.ua/
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського http://www.nbuv.gov.ua/
9. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснований на інструкціях FDA, на англ.) URL: http://www.drugs.com
10. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: http://www.medscape.org

ЗМІСТ

Лекція 1.	Загальна фармакологія…….	3
Лекція 2.	Фармакологія лікарських засобів, що впливають на еферентну іннервацію. Лікарські засоби, що впливають на холінорецептори (холіноміметики, холіноблокатори)…..	25
Лекція 3.	Фармакологія лікарських засобів, що впливають на адренорецептори (адреноміметики, адреноблокатори)……..	52
Лекція 4.	Лікарські засоби, що впливають на ЦНС. Снодійні та протисудомні засоби…….	82
Лекція 5.	Ненаркотичні аналгетики. НПЗЗ. Антипіретики. Наркотичні аналгетики……..	110
Лекція 6.	Фармакологія психотропних засобів пригнічувальної дії (нейролептики, транквілізатори, психоседативні)……	135
Лекція 7.	Фармакологія психотропних засобів стимулюючої дії (антидепресанти, психостимулятори)……	156
Лекція 8.	Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіотонічні та протиаритмічні засоби…….	169
Лекція 9.	Антиангінальні засоби. Комплексна терапія інфаркту міокарду……..	184
Лекція 10.	Діуретичні засоби. Комплексна терапія хронічної серцевої недостатності……..	200
Лекція 11.	Антигіпертензивні та гіпертензивні засоби. Сучасні принципи лікування гіпертонічної хвороби…….	218
Лекція 12.	Засоби, що впливають на кровообіг і мікроциркуляцію..	239
Лекція 13.	Гормональні засоби, їх синтетичні замінники і антагоністи……	251
Лекція 14.	Імунотропні та протиалергічні засоби…….	264
Лекція 15.	Загальні принципи хіміотерапії. Антибіотики. Сульфаніламідні препарати та протимікробні засоби різної хімічної структури. ……..	280
Лекція 16.	Сульфаніламідні препарати. Протимікробні різної хімічної структури……	295
Лекція 17.	Протитуберкульозні, протипротозойні, антигельмінтоз-	310

	ні, протимікозні та противірусні лікарські засоби……	
Лекція 18.	Фармакотоксикодинаміка. Класифікація небажаних ефектів лікарських засобів…….	329
Лекція 19.	Засоби невідкладної терапії при екстремальних станах. Основні принципи лікування гострих отруєнь……	336
Лекція 20.	Лікарські засоби, що впливають на функції органів травлення……..	346