

# ФАРМАКОЛОГІЯ

Висоцький І.Ю.  
Храмова Р.А.



Міністерство охорони здоров`я України  
Міністерство освіти і науки України

**Висоцький І.Ю., Храмова Р.А.**

# **ФАРМАКОЛОГІЯ**

**У трьох частинах  
Частина 2**

*Рекомендовано вченою радою Сумського державного  
університету як навчальний посібник*

Суми  
Видавництво СумДУ  
2009

**ББК 52.81я73**

**В 53**

**УДК 615 (075.8)**

Рекомендовано до друку вченою радою Сумського державного  
університету

(протокол № 8 від 12.03.2009 р.)

Рецензенти:

д-р мед. наук, проф. О.І. Сміян  
(Сумський державний університет);  
д-р мед. наук, проф. М.Д. Чемич  
(Сумський державний університет)

**Висоцький І.Ю., Храмова Р.А.**

**В 53** Фармакологія: Навчальний посібник: У трьох частинах. - Суми:  
Вид-во СумДУ, 2009. – Ч. 2. - 252 с.

Матеріал посібника викладено відповідно до навчальної програми з фармакології та медичної рецептури. На сучасному рівні висвітлені питання загальної і спеціальної фармакології. Представлені механізми дії, фармакокінетика, фармакодинаміка, показання і протипоказання до застосування та побічна дія основних груп лікарських засобів. До посібника вміщені нові лікарські препарати. Основна увага приділяється відомостям, які мають фундаментальне значення для підготовки майбутнього лікаря.

Для студентів вищих медичних навчальних закладів освіти III-IV рівнів акредитації.

**ББК 52.81я73**

© І.Ю. Висоцький, Р.А. Храмова, 2009

© Вид-во СумДУ, 2009

# ЗМІСТ

<b>ПЕРЕДМОВА</b> .....	3
<b>Розділ IV. ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ</b>	
Засоби для наркозу (загальні анестетики).....	5
Засоби для інгаляційного наркозу.....	6
Засоби для неінгаляційного наркозу.....	9
Снодійні засоби.....	11
Похідні барбітурової кислоти.....	13
Похідні бензодіазепіну.....	16
Похідні ГАМК.....	17
Похідні аліфатичного ряду.....	17
Спирт етиловий.....	19
Наркотичні аналгетики.....	22
Ненаркотичні аналгетики (неопіоїди).....	30
Похідні саліцилової кислоти.....	35
Похідні піразолону.....	38
Похідні аніліну.....	39
Похідні індолу.....	39
Похідні фенілоцтової кислоти.....	40
Похідні фенілпропіонової кислоти.....	40
Похідні антранілової кислоти.....	41
Похідні оксикамів.....	41
Похідні сульфонанлідів.....	42
Похідні ізонікотинової кислоти.....	42
Протисудомні засоби.....	44
Засоби симптоматичної терапії судом.....	44
Протиепілептичні засоби.....	45
Лікарські засоби для лікування м'язової спастичності.....	49
Протипаркінсонічні засоби.....	50
Психотропні лікарські засоби.....	53
Нейролептики.....	54
Антидепресанти.....	60
Засоби для лікування маній.....	62
Транквілізатори.....	64
Транквілізатори – похідні бензодіазепіну.....	64
Агоністи серотонінових рецепторів.....	67
Транквілізатори різної хімічної будови.....	67

Денні транквілізатори.....	67
Седативні засоби.....	68
Психостимулювальні засоби.....	70
Фенілалкіламіни.....	70
Похідні сидноніміну.....	71
Похідні пурину.....	72
Ноотропні засоби.....	74
Лікарські засоби, які застосовують при порушенні мозкового кровообігу.....	76
Засоби, що підвищують мозковий кровотік і резистентність мозку до гіпоксії.....	77
Препарати для лікування мігрені.....	79
Адаптогени та загальнотонізуючі засоби.....	81
Актопротектори.....	82
<b>Розділ V. ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІЇ ВИКОНАВЧИХ ОРГАНІВ</b>	
Засоби, що впливають на органи дихання.....	83
Засоби, що застосовують при синдромі бронхіальної обструкції.....	83
Бронхолітики (бронходилататори).....	84
<i>Препарати, які стимулюють <math>\beta</math>-адренорецептори бронхів.....</i>	84
<i>M-холіноблокатори.....</i>	88
Спазмолітики міотропної дії.....	90
Блокатори $\alpha$ -адренорецепторів.....	92
Блокатори кальцієвих каналів (БКК).....	92
Блокатори лейкотрієнових рецепторів.....	93
Засоби, що усувають набряк слизової оболонки бронхів.....	94
Глюкокортикоїди.....	94
Стабілізатори мембран тучних клітин.....	95
Відхаркувальні засоби.....	97
Відхаркувальні засоби прямої дії.....	98
Відхаркувальні засоби рефлекторної дії.....	98
Муколітичні засоби.....	99
Протикашльові засоби.....	100
Стимулятори дихання (аналептики).....	102
Лікарські засоби, які застосовують для лікування набряку легень.....	106
Кардіотонічні засоби.....	107
Серцеві глікозиди.....	107

Кардіотонічні засоби неглікозидної природи.....	115
Антигіпертензивні засоби.....	117
Основні антигіпертензивні засоби.....	118
$\beta$ -Адреноблокатори.....	118
Блокатори кальцієвих каналів.....	122
Блокатори ангіотензинперетворювального ферменту.....	124
Блокатори ангіотензинових рецепторів.....	127
Інгібітори вазопептидаз.....	128
Діуретики.....	129
Допоміжні гіпотензивні засоби.....	130
$\alpha$ -Адреноблокатори.....	130
Центральні $\alpha_2$ -адреноміметики.....	131
Гангліоблокатори.....	133
Симпатолітики.....	134
Активатори калієвих каналів.....	135
Донатори оксиду азоту.....	136
Різні міотропні засоби.....	136
Агоністи імідазолінових рецепторів.....	138
Принципи комбінації антигіпертензивних засобів.....	138
Лікарські засоби для купірування гіпертензивних кризів.....	140
Гіпертензивні засоби.....	140
Стимулятори дофамінових рецепторів.....	141
Гіпертензивні препарати периферичної дії.....	142
Засоби, які збільшують об'єм циркулюючої крові.....	142
Засоби для лікування ішемічної хвороби серця (антиангінальні засоби).....	143
Засоби, що зменшують потребу міокарда в кисні і покращують його кровопостачання.....	144
Органічні нітрати.....	144
Блокатори кальцієвих каналів.....	147
Активатори калієвих каналів.....	148
Різні засоби.....	149
Засоби, що зменшують потребу міокарда в кисні.....	150
$\beta$ -Адреноблокатори.....	150
Брадикардичні препарати.....	151
Засоби, що збільшують доставку кисню.....	152
Міотропні коронаролітики.....	152
Коронаролітики рефлекторної дії.....	153
Енергозабезпечувальні засоби.....	153

Принципи комплексної терапії інфаркту міокарда.....	154
Протіаритмічні засоби.....	155
Мембраностабілізуючі засоби.....	158
Протіаритмічні засоби ІА групи (хінідиноподібні засоби).....	158
Протіаритмічні засоби ІВ групи.....	160
Протіаритмічні засоби ІС групи.....	161
β-Адреноблокатори.....	162
Препарати, які уповільнюють реполяризацію.....	163
Блокатори кальцієвих каналів.....	164
Різні засоби, що проявляють протиаритмічну активність.....	165
Засоби для лікування брадіаритмій.....	166
М-холіноблокатори.....	167
Адреноміметики.....	167
Глюкагон.....	167
Засоби, що впливають на функції органів травлення.....	169
Засоби, які використовують при гіпофункції травних залоз.....	169
Препарати, які використовують при гіпосекреції залоз шлунка.....	169
Препарати, що використовують при гіпофункції підшлункової залози.....	171
Препарати, що пригнічують секрецію підшлункової залози.....	172
Препарати, що поліпшують функції печінки (гепатотропні препарати).....	172
<i>Засоби, які стимулюють утворення жовчі.....</i>	173
<i>Препарати, які сприяють виведенню жовчі.....</i>	174
<i>Гепатопротекторні засоби.....</i>	175
<i>Холелітичні препарати.....</i>	177
Засоби, що впливають на моторику кишечника.....	178
Засоби, які стимулюють моторику кишечника (прокінетики).....	178
Засоби, які пригнічують моторику і перистальтику та знижують спазм гладеньких м'язів кишечника.....	178
Протипроносні (антидіарейні) засоби.....	178
Вітрогінні засоби.....	180
Засоби, що використовують при підвищеній секреторній функції слизової оболонки шлунка, порушеннях її трофіки та регенерації.....	181

Засоби, що зменшують секреторну активність залоз шлунка.....	182
<i>M</i> -холіноблокувальні засоби.....	182
<i>H</i> <sub>2</sub> -гістаміноблокатори.....	184
Блокатори протонної помпи.....	186
Гастропротектори.....	187
<i>Препарати, які створюють механічний захист на слизовій оболонці.....</i>	188
<i>Препарати, які підвищують захисну функцію слизового бар'єра і стійкість слизової оболонки.....</i>	189
Антацидні засоби.....	190
Засоби, що впливають на моторну функцію шлунково-кишкового тракту.....	192
Блювотні засоби.....	192
Протиблювотні засоби.....	193
Проносні засоби.....	195
<i>Сольові проносні засоби.....</i>	195
<i>Рослинні олії.....</i>	195
<i>Рослинні препарати, що містять антраглікозиди.....</i>	196
<i>Синтетичні проносні засоби.....</i>	197
Засоби, що впливають на апетит.....	197
Засоби, що стимулюють апетит.....	198
Засоби, що пригнічують апетит (анорексигенні засоби).....	198
Сечогінні засоби.....	200
Препарати, які діють на рівні епітеліальних клітин ниркових каналців.....	203
Похідні антранілової кислоти.....	203
Похідні бензотіадіазепіну.....	205
Похідні дихлорфеноксіоцтової кислоти.....	206
Інгібітори карбоангідрази.....	206
Засоби, що впливають на рівні апікальної мембрани.....	207
Препарати, які блокують білки-переносники.....	207
Антагоністи альдостерону.....	207
Осмотичні діуретики.....	208
Засоби, що підвищують кровопостачання нирок.....	209
Сечогінні засоби рослинного походження.....	209
Принципи комбінованого застосування сечогінних препаратів.....	210
Лікарські засоби, що впливають на міометрій.....	211



Засоби, які стимулюють пологову діяльність.....	212
Препарати окситоцину.....	212
Препарати простагландинів.....	213
Препарати естрогенів.....	214
$\beta$ -Адреноблокатори.....	214
Різні препарати.....	214
Засоби, які зменшують тонус матки і її скоротливу активність (токолітичні засоби).....	215
Препарати, які підвищують тонус міометрію і прискорюють його інволюцію у післяпологовому періоді.....	216
Засоби, які зменшують тонус шийки матки.....	217
Лікарські засоби, що впливають на кровотворення.....	218
Засоби, які впливають на еритропоез.....	219
Препарати, які стимулюють еритропоез.....	219
<i>Препарати для лікування гіпсохромних анемій.....</i>	219
<i>Препарати, які застосовують при гіперхромних анеміях.....</i>	221
<i>Фітотерапевтичні лікарські засоби та засоби тваринного походження, які використовують при анемічних станах.....</i>	222
Засоби, які пригнічують еритропоез.....	223
Засоби, що впливають на лейкопоез.....	223
Засоби, які стимулюють лейкопоез.....	223
Препарати, що впливають на зсідання крові.....	224
Препарати для профілактики і лікування тромбозів.....	225
Засоби, які зменшують зсідання крові (антикоагулянти).....	225
<i>Антикоагулянти прямої дії.....</i>	226
<i>Антикоагулянти непрямої дії.....</i>	229
Засоби, що активують фібриноліз.....	231
Засоби, що пригнічують агрегацію тромбоцитів (антиагреганти).....	232
<i>Препарати, які пригнічують активність системи тромбоксанів.....</i>	233
<i>Препарати, які підвищують активність простацикліну.....</i>	234
Засоби, які пригнічують зв'язування фібриногену з рецепторами тромбоцитів.....	234
Засоби різного типу дії.....	235
Засоби, які сприяють припиненню кровотеч (гемостатики).....	236
Засоби, які підвищують зсідання крові (прокоагулянти).....	236
<i>Препарати вітаміну К.....</i>	237

<i>Фактори зсідання крові VIII і IX.....</i>	238
<i>Лікарські рослини з кровоспинними властивостями.....</i>	239
Засоби, що інгібують фібриноліз.....	239
Засоби, які сприяють агрегації тромбоцитів.....	241
Венотропні лікарські засоби.....	242
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	243

# ПЕРЕДМОВА

У наш час для лікування і профілактики різних захворювань використовують велику кількість лікарських засобів. Здатність добре орієнтуватися в них з метою правильного призначення пацієнтам тих чи інших препаратів дуже важлива для лікарів будь-якої спеціальності. У зв'язку з цим виникає необхідність у високій підготовці студентів медичних ВНЗ із фармакології, знання якої є базовими, поєднуючими теоретичні і клінічні дисципліни. Фармакологія завершує теоретичну підготовку майбутніх лікарів і є логічним продовженням курсів нормальної і патологічної фізіології, біохімії, мікробіології та анатомії. У зв'язку з цим під час викладання матеріалу автори вважали за необхідне торкнутися фізіологічних, біохімічних, імунологічних і анатомічних положень, необхідних для розуміння фармакодинаміки лікарських засобів і механізмів їх дії.

Пропонований посібник містить основні правила правопису різних лікарських форм, відомості із загальної та спеціальної фармакології.

Ураховуючи великий обсяг інформації з предмета, який повинен бути засвоєний студентами за час їх навчання, у посібнику зроблений акцент на групові властивості лікарських засобів і даний опис основних препаратів. Причому одні й ті самі препарати, які застосовуються за різними показаннями, згадуються в посібнику в різних розділах (наприклад,  $\beta$ -адреноблокатори зустрічаються в розділах: адренергічні засоби, засоби для лікування гіпертонії, ішемічної хвороби серця та аритмій).

Основні відомості про препарати наведені в одному розділі, а додаткові – в інших. Про кожен препарат, а за необхідності й про кожен лікарський засіб подані дані з фармакодинаміки, фармакокінетики, показань до застосування, побічних ефектів.

Пропонований посібник написаний з деякими елементами клінічної фармакології. Він призначений для студентів 3-го курсу вищих медичних закладів освіти і за структурою та змістом відповідає програмі з фармакології (2006 р.), ухваленій на міжкафедральній нараді завідувачів однопрофільних кафедр ВМНЗ та на засіданні Комісії з медицини Науково-методичної ради Міністерства освіти і науки України. Даний посібник пропонується студентам як джерело додаткової інформації до основного підручника з фармакології під редакцією І.С. Чекмана, що дозволить краще розібратися в навчальному матеріалі.

лі. Повний перелік препаратів, які належать до тієї чи іншої групи, а також відомості про специфіку кожного препарату можна знайти у відповідних довідниках.

Вважаємо своїм обов'язком висловити щиро вдячність співробітнику кафедри А.А. Качановій за постійну участь в обговоренні біохімічних, фізіологічних та інших аспектів посібника і технічне оформлення рукопису.

Автори будуть вдячні за будь-які зауваження та побажання і врахують їх у подальшій роботі над посібником.

# ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

## ЗАСОБИ ДЛЯ НАРКОЗУ (ЗАГАЛЬНІ АНЕСТЕТИКИ)

Засоби для наркозу (загальні анестетики) - це лікарські засоби, введення яких у організм супроводжується зворотною втратою свідомості, всіх видів чутливості, зниженням тонуусу і рефлекторної активності на фоні збереження життєво важливих функцій організму.

Засоби для наркозу пригнічують синаптичну передачу збудження в ЦНС (центральна нервова система) шляхом взаємодії з мембранами клітин. Загальні анестетики включаються у фосфоліпідний бішар і гідрофобні зони білків клітинних мембран, що супроводжується зміною структурно-функціонального стану останніх. У результаті порушується робота кальцієвих і натрієвих каналів. Зменшення потоку іонів натрію у клітину супроводжується зниженням збудливості нейронів. Зменшення вхідного потоку кальцію є причиною порушення виділення медіаторів із пресинаптичної мембрани. У ЦНС при цьому знижується активність адренергічної й одночасно підвищується активність ГАМК-ергічної та опіатергічної передач нервових імпульсів.

### Класифікація препаратів

#### I Засоби для інгаляційного наркозу

##### 1 Леткі рідини:

- ефір для наркозу;
- фторотан;
- енфлуран;
- ізофлуран.

##### 2 Газоподібні речовини:

- закис азоту.

#### II Засоби для неінгаляційного наркозу

##### 1 Похідні барбітурової кислоти:

- тіопентал-натрій;
- гексенал.

##### 2 Небарбітурові препарати:

- кетамін (кеталар, каліпсол);

- предіон;
- пропанідид;
- натрію оксибутират.

## **Засоби для інгаляційного наркозу**

*Ефір для наркозу.* Висока активність діетилового ефіру при відносно незначній токсичності дозволяє досягти необхідної глибини наркозу і розслаблення скелетних м'язів за достатнього вмісту кисню у суміші, яка вдихається пацієнтом. Ефірним наркозом легко керувати.

При застосуванні ефіру чітко виражені всі стадії наркозу.

Стадія аналгезії триває 1-3 хвилини. Вона характеризується поступовою втратою больової чутливості й частковим збереженням інших видів чутливості й свідомості. Однак у подальшому у хворого розвивається амнезія на події, які відбуваються в цьому періоді.

Стадія збудження триває 10-20 хвилин. Вона проявляється у вигляді рухового неспокою, мовного збудження, порушення ритму дихання, імпульсивними спробами встати з операційного столу та ін. Свідомість повністю втрачена. Всі рефлекси активовані. Дихання часте. Відмічаються тахікардія, коливання артеріального тиску. У зв'язку з подразливою дією ефіру можуть виникнути кашель, гіперсекреція бронхіальних і слинних залоз; а при потраплянні ефіру в шлунок - блювання. При подразненні верхніх дихальних шляхів можливе зменшення частоти дихання до апное та серцевого ритму до зупинки серця. Ці ефекти попереджають введенням атропіну.

Стадія хірургічного наркозу. На фоні ефіру пригнічення міжнейронної передачі імпульсів у ЦНС зростає. Свідомість відсутня, рефлекси пригнічені, больова чутливість відсутня. Вегетативні рефлекси пригнічені не повністю. Артеріальний тиск стабілізується, дихання стає ритмічним. Для ефірного наркозу характерна добра релаксація м'язів.

При застосуванні ефіру активуються центральні ланки симпатoadреналової системи. Це супроводжується підвищеним викидом адреналіну із надниркових залоз. На функцію печінки і міокарда ефір не впливає. Функція нирок знижується. У випадку глибокого наркозу розвивається ацидоз.

Пробудження після наркозу ефіром відбувається поступово (протягом 30 хвилин), для повного відновлення головного мозку необхід-

но кілька годин. У післянаркозному періоді зберігається аналгезія. Можливе блювання.

При передозуванні ефіру настає агональна стадія.

Ефір суттєво не пригнічує дихання, крім того, на 1-2 рівнях хірургічного наркозу дихання активується за рахунок подразнювальної дії наркозу на легеневі рецептори. У випадку передозування розвиваються розлади дихання аж до зупинки (результат паралічу дихального центру).

На серцево-судинну систему ефір впливає незначною мірою. Це зумовлено прямою пригнічувальною дією ефіру на серце і судинний тонус й одночасною стимулювальною дією на симпатoadреналову систему.

Гепатотоксичність ефіру небезпечна для пацієнтів із захворюваннями печінки, у здорових людей можливі функціональні розлади, які зникають на 5-7-й день після наркозу.

Функція нирок, як правило, нормалізується також самостійно.

Після наркозу спостерігаються підвищення рівня цукру, молочної і піровиноградної кислот у крові, рН крові зміщується в бік ацидозу.

Недоліками ефіру є виражена стадія збудження і сильна подразнювальна дія на слизові оболонки дихальних шляхів, що призводить до відчуття задухи, значної секреції бронхіальних залоз, що може бути причиною закупорки бронхів (для попередження вводять атропін). Подразнення слизових шлунка часто може провокувати блювання. Таким чином, ефір є далеко не ідеальним анестетиком. Крім того, він небезпечний у пожежному відношенні.

*Фторотан* характеризується високою наркотичною активністю, яка в 3-4 рази вища, ніж у ефіру. Наркоз настає через 3-5 хвилин. Введення в наркоз проходить спокійно, практично без стадії збудження. Фторотан не подразнює слизових оболонок, не посилює секреції бронхіальних залоз і не викликає ларингоспазми. Фторотановим наркозом легко керувати. Після припинення вдихання наркотичної речовини хворий пробуджується через 5-10 хвилин. Післядія, як правило, відсутня. Наркоз супроводжується задовільним м'язовим розслабленням. Фторотан потенціює дію курареподібних засобів. Цей препарат певною мірою пригнічує центр дихання. Але цей ефект швидко зникає після припинення інгаляції та активної вентиляції легенів.

Під дією фторотану послаблюється сила серцевих скорочень, зменшуються ударний та хвилинний об'єми серця, знижується артеріальний тиск. Гіпотензія зумовлена пригніченням судинорухового центру, симпатичних гангліїв, прямою міотропною дією фторотану на судини, а також зниженням серцевої діяльності.

Фторотан підвищує чутливість серця до адреналіну, що може стати причиною аритмій і навіть фібриляції шлуночків. Тому застосування адреналіну, норадреналіну та ефедрину при фторотановому наркозі протипоказане. За необхідності підвищення артеріального тиску перевагу віддають введенню мезатону.

Фторотан пригнічує секрецію слинних, бронхіальних та шлункових залоз. На функцію печінки за відсутності її патології практично не впливає. Однак захворювання печінки є протипоказанням для фторотанового наркозу. Препарат дещо зменшує нирковий кровотік і виділення сечі. Ці зміни минають самостійно після припинення наркозу.

Фторотан, на відміну від ефіру, безпечний у пожежному відношенні.

*Закис азоту.* Цей загальний анестетик забезпечує майже миттєвий розвиток аналгезії. Стадія збудження, як правило, відсутня. Закис азоту не проявляє подразливої дії і негативного впливу на паренхіматозні органи. Післянаркозний період характеризується дуже швидким пробудженням. Закис азоту проявляє слабку наркотичну активність і не спричиняє достатнього розслаблення скелетних м'язів. Для достатнього наркотичного ефекту необхідний високий вміст препарату (близько 95%) у повітрі, яке вдихає хворий. Використовувати такі концентрації неможливо, оскільки це супроводжується вираженою гіпоксією (вміст кисню становить лише 5%). В анестезіології, як правило, застосовують суміш 80% закису азоту і 20% кисню. Така комбінація дає змогу досягти початкового рівня стадії хірургічного наркозу. Для поглиблення наркозу і релаксації м'язів використовують закис азоту в комбінації із сильними анестетиками (ефір для наркозу, фторотан, барбітурати та ін.) і міорелаксантами.

Використовують закис азоту не лише для інгаляційного наркозу при хірургічних втручаннях, а й при інфаркті міокарда, травмах, пологах і післяопераційних болях. Раннє застосування закису азоту в пацієнтів із тяжкими травмами попереджає розвиток шоку. Необхідно враховувати, що тривала інгаляція (більше доби) закису азоту може



стати причиною лейкопенії, мегалобластичної анемії, тромбоцитопенії, нейтропенії.

Закис азоту не горить, але підтримує горіння.

## **Засоби для неінгаляційного наркозу**

Засоби для неінгаляційного наркозу, як правило, вводять парентерально, рідко - ентерально.

Класифікують ці препарати за тривалістю дії:

1 Препарати короткої дії (тривалість наркозу до 15 хвилин):

- *пропанідид*;

- *кетамін*.

2 Препарати середньої тривалості дії (20-30 хвилин):

- *тіопентал-натрій*;

- *гексенал*.

3 Препарати тривалої дії (60 хвилин і більше):

- натрію оксибутират.

*Пропанідид (сомбревін)* використовують для внутрішньовенного введення. Препарат має надкоротку тривалість дії. Ефект настає через 20-40 секунд після введення без стадії збудження і триває 4-8 хвилин. Короткочасність дії пояснюється швидким гідролізом сомбревіну під дією холінестерази плазми крові. Після наркозу пригнічення функцій ЦНС не спостерігається. Наркозу може передувати гіпервентиляція легенів з короткочасним апное. Потім дихання нормалізується. Можливі незначні тахікардія та підвищення артеріального тиску. Препарат проявляє подразнювальну дію на місці введення, що є причиною гіперемії та больових відчуттів по ходу вени. Можливе тромбоутворення. Використовують пропанідид для ввідного наркозу і під час проведення короткочасних операцій.

*Кетамін (кеталар, каліпсол)*. Це найбільш широко використовуваний засіб в анестезіології. Вводять препарат внутрішньовенно і внутрішньом'язово. Ефект при введенні у вену розвивається через 30-60 секунд і триває 5-10 хвилин, а у м'яз - через 2-6 хвилин і триває 15-30 хвилин. Кетаміновий наркоз називають "дисоціативним", оскільки він пригнічує одні структури в ЦНС, не впливаючи на інші. Функції кори і стовбура мозку каліпсол безпосередньо не пригнічує, їх зміни мають вторинний характер. Під час кетамінового наркозу

спостерігаються виражена аналгезія, легкий снодійний ефект із частковою втратою свідомості. М'язовий тонус дещо зростає, глотковий і кашльовий рефлекс збережені. Артеріальний тиск підвищується, збільшується частота скорочень серця. Можуть спостерігатися гіперсаливація, незначне підвищення внутрішньочерепного тиску. Дихання суттєво не змінюється. Кетамін проявляє помірну бронхолітичну дію. Після наркозу виникають яскраві, але часто неприємні сновидіння, галюцинації, дезорієнтація, збудження.

Застосовують кетамін для наркозу при короточасних втручаннях (обробка опікових ран, перев'язки, аборти). У поєднанні з психоседативними засобами (сибазон, дроперидол) його можна використовувати для більш тривалого наркозу.

*Тіопентал-натрій* при внутрішньовенному введенні викликає розвиток наркозу через 1 хвилину без стадії збудження. Тривалість наркозу - 20-30 хвилин. Аналгезія слабо виражена. Тіопентал-натрій більшою мірою, ніж ефір для наркозу, пригнічує центр дихання. Зменшується як частота, так і глибина дихальних рухів. Препарат також знижує тонус судинорухового центру, пригнічує роботу серця, знижує артеріальний тиск. Швидке введення тіопентал-натрію може стати причиною колапсу. Препарату властива місцева подразнювальна дія. Застосовують тіопентал-натрій для ввідного наркозу і під час проведення короточасних оперативних втручань.

*Гексенал* своїми властивостями близький до тіопентал-натрію (обидва препарати є похідними барбітурової кислоти). Однак необхідно зазначити, що гексенал проявляє більш виражену депресивну дію роботи серця. Він частіше провокує судоми. Застосовують за тими самими призначеннями, що й попередній препарат.

*Натрію оксибутират* є метаболітом гальмівного медіатору ЦНС -  $\gamma$ -аміномасляної кислоти. Препарат добре проникає до ЦНС. Проявляє седативну, снодійну, наркотичну та антигіпоксичну дії. Анальгетична дія натрію оксибутирату незначна. Препарат викликає виражену релаксацію м'язів, підвищує стійкість тканин мозку і серця до гіпоксії. Наркотична активність у нього незначна, тому для наркозу натрію оксибутират вводять у великих дозах. Стадія збудження відсутня. При внутрішньовенному введенні стадія хірургічного наркозу розвивається через 30-40 хвилин, а при прийманні всередину - через 40-60 хвилин. Тривалість наркозу - 1,5-3 години. Введення препарату

супроводжується незначним зменшенням частоти й одночасним збільшенням глибини дихання. Нерідко спостерігаються брадикардія і незначне підвищення артеріального тиску. Можливе блювання. Застосовують оксибутират натрію лише у комбінації із активними анальгетиками та іншими загальними анестетиками для ввідного та базисного наркозів, знеболювання пологів, при гіпоксичному набряку мозку; як протишоковий засіб. Крім того, препарат використовується як заспокійливий та снодійний засіб.

## СНОДІЙНІ ЗАСОБИ

Снодійні засоби - лікарські препарати, які сприяють засинанню і забезпечують необхідну тривалість і глибину сну.

Згідно зі статистичними даними порушенням сну страждають мільйони людей.

Відсутність сну протягом 5-7 днів може призвести до галюцинацій, психозу та інших, у тому числі й соматичних (інфаркт міокарда, виразка шлунка та ін.) захворювань.

Сон не є однорідним процесом. У ньому виділяють дві фази: синхронізованого (ортодоксального, повільного, передньомозкового) сну та фазу десинхронізованого (парадоксального, швидкого, задньомозкового) сну.

*Фаза повільного сну* складається з кількох стадій (рівнів глибини). Перша стадія - перехід від стану неспання до сонливості, друга - дрімота, третя - поверхневий сон, четверта - глибокий сон. Фаза повільного сну триває близько 1,5 години, після чого відбувається різкий перехід до фази швидкого сну. Під час повільного сну відбувається синхронна робота нейронів кори з реєстрацією на ЕЕГ повільної високовольтної активності. В цей час процеси обміну уповільнюються, знижуються температура тіла та артеріальний тиск, підвищуються тonus блукаючого нерва і скелетних м'язів, спостерігаються мимовільні рухи тіла. На частку цієї фази припадає близько 75% від тривалості всього сну.

*Фаза швидкого сну* характеризується підвищенням тonusу симпатичної нервової системи, зниженням м'язового тonusу.

Під час цієї фази спостерігаються сновидіння й активна переробка інформації; глибина сну збільшується, хоча на ЕЕГ реєструється картина, типова для стану неспання. Для парадоксального сну харак-

терні швидкі рухи очних яблук, збільшення частоти дихання, пульсу, поодинокі м'язові скорочення. Ця фаза сну періодично повторюється і становить приблизно 25% загальної тривалості сну.

Недостатня тривалість фази синхронізованого сну супроводжується відчуттям хронічної втоми, пригніченості, тривоги; соматичним дискомфортом і руховою неврівноваженістю. “Дефіцит” десинхронізованого сну супроводжується значними змінами особистості, галюцинаціями, психозами.

### Класифікація препаратів

#### 1 Похідні барбітурової кислоти:

- *фенобарбітал*;
- *етамінал-натрій*;
- *естімал*.

#### 2 Похідні бензодіазепіну:

- *нітразепам*;
- *нозепам (оксазепам)*;
- *діазепам*;
- *феназепам*;
- *тріазолам*;
- *мідазолам*.

#### 3 Похідні ГАМК:

- *натрію оксибутират*;
- *фенібут*.

#### 4 Похідні аліфатичного ряду:

- *хлоралгідрат*;
- *бромізовал*.

#### 5 Похідні циклопіролону:

- *зоніклон (імован)*.

#### 6 Похідні імідазопіридину:

- *золпідем (івадал)*.

#### 7 Похідні етаноламіну:

- *донорміл*.

Крім вищезазначених снодійних засобів, для лікування безсоння за спеціальними показаннями можна використовувати препарати інших фармакологічних груп: нейролептики в малих дозах, антидепресанти з седативним ефектом, заспокійливі та антигістамінні засоби.

Необхідно зазначити, що з усього арсеналу снодійних засобів лише два препарати можуть викликати сон, близький за структурою до фізіологічного, – натрію оксибутират та хлоралгідрат.

Виділяють три форми порушення сну.

У людей (частіше у молодих) з явищами неврастенії або перевтоми порушується процес засинання. Для того щоб заснути, хворому потрібно кілька годин. Після цього настає глибокий і досить тривалий сон. При лікуванні такої форми безсоння перевагу віддають снодійним препаратам короткої або середньої тривалості дії.

У значної частини хворих порушується не тільки процес засинання, а й сон у цілому. Мають місце часті пробудження, сон поверхневий, неспокійний. Співвідношення повільного і швидкого сну змінене на користь останнього. В цьому випадку потрібно призначати снодійні засоби тривалої дії.

Для людей похилого віку з явищами склерозу судин головного мозку типові порушення засинання і короткочасний сон, який триває всього 2-5 годин (“сон старих”). В цьому випадку рекомендується приймати снодійні засоби короткої дії в момент пробудження вночі або препарати тривалої дії ввечері.

Зважаючи на велику кількість снодійних препаратів, не можна говорити про єдиний механізм їх снодійної дії. Під впливом багатьох снодійних засобів змінюється співвідношення синхронізованої і десинхронізованої фаз сну на користь синхронізованої. При цьому деякі снодійні (барбітурати) проявляють пригнічувальний вплив на активуючу ретикулярну формацію стовбура мозку. Інші препарати (транквілізатори бензодіазепінового ряду) сприяють розвитку сну за рахунок дії на лімбічну систему.

Останнім часом увага спеціалістів прикута до препаратів, які здатні стимулювати утворення в тканинах мозку речовин зі снодійною активністю (пептиди  $\delta$ -сну).

## **Похідні барбітурової кислоти**

Останнім часом із цієї групи застосовують лише три препарати: барбітурат середньої тривалості дії (4-6 годин) - *циклобарбітал* та барбітурати тривалої дії (6-8 годин) - *естимал* і *фенобарбітал*.

Барбітурати мають значну кількість “точок прикладання” в ЦНС. Вони посилюють гальмівний вплив  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) в ЦНС за рахунок взаємодії зі специфічними барбітуратними рецепторами, які модулюють активність ГАМКА-рецепторів. Крім цього, барбітурати блокують дію активуючих амінокислотних медіаторів (глутамату, аспартату). Снодійний ефект їх обумовлений пригнічувальною дією на висхідну активуючу систему стовбура мозку. В результаті потік тонізуючих імпульсів до кори зменшується, її функціональна активність зменшується і настає сон.

Барбітурати скорочують період засинання, зменшують частоту пробуджень, збільшують загальну тривалість сну і частку повільного сну. Препарати цієї групи скорочують фазу швидкого сну. Снодійний ефект настає через 30-40 хвилин після приймання препаратів і триває в середньому 6-8 годин.

У зв'язку з такою дією барбітурати потрібно застосовувати при порушеннях сну в цілому, коли явно переважає фаза швидкого сну. Циклобарбітал у зв'язку з тривалістю дії 4-6 годин можна призначати також і при порушеннях процесу засинання.

На тривалість дії снодійних впливають різні фактори. Це перш за все мікросомальне окиснення у печінці. Барбітурати спричиняють індукцію мікросомальних ферментів, що є причиною зростання швидкості їх метаболізму при повторному застосуванні.

Тривалість дії снодійних залежить також від швидкості їх виведення через нирки, від здатності препаратів перерозподілятися в організмі. Ліпофільні сполуки можуть депонуватися у жировій тканині. Для цих препаратів характерна матеріальна кумуляція. Найбільше виражена вона у фенобарбіталу.

Недоліками барбітуратів є:

- мала терапевтична широта: доза барбітуратів, яка перевищує снодійну в 5-10 разів, спричиняє стан глибокого наркозу;

- порушення структури сну з тяжким синдромом “віддачі” після відміни препарату, який характеризується збільшенням загальної тривалості фази швидкого сну після відміни снодійних (оскільки під час цієї фази підвищуються вегетативні й гормональні функції організму, то зростає небезпека розвитку інсультів та інфарктів міокарда);

- швидкий розвиток лікарської залежності, яка супроводжується тяжкими психічними і фізичними порушеннями (синдром абстиненції): неспокій, роздратування, страх, блювання, порушення зору, су-

доми, ортостатична гіпотензія (лікарська залежність може розвинути-ся після 1-3 місяців приймання снодійних);

- звикання: барбітурати є індукторами ферментів мікросомальної системи печінки (звикання до барбітуратів проявляється через 2 тижні від початку регулярного приймання);

- післядія – відчуття в'ялості, розбитості, порушення психомото-рних реакцій, уваги (чим повільніше виводиться препарат, тим більш виражена післядія).

У дозах порядку 1/2-1/3 снодійної барбітурати проявляють за-спокійливий ефект. Високі дози барбітуратів діють протисудомно.

Передозування препаратів барбітурової кислоти супроводжується загальним пригніченням ЦНС, зниженням вентиляції легенів, падін-ням артеріального тиску. В тяжких випадках розвивається коматозний стан. Гіпотензія зумовлена не тільки пригніченням центрів довгастого мозку, але і впливом препаратів на серце, ганглії, а також прямою су-динорозширювальною дією. Крім того, препарати порушують функ-цію нирок.

При отруєннях барбітуратами проводять такі заходи.

1 Прискорення виведення отрути (промивання шлунка, форсова-ний діурез, введення лужних розчинів, гемодіаліз).

2 Відновлення дихання і кровообігу.

3 Введення антитоту - бемегриду можливе лише при легкій формі отруєння, оскільки при тяжких отруєннях препарат може навіть погіршити стан пацієнта.

4 У випадку колапсу вводять кровозамінники і норадреналін.

5 При нирковій недостатності показаний гемодіаліз.

Необхідно пам'ятати, що при отруєнні барбітуратами можливий розвиток пневмонії.

Хронічні отруєння частіше розвиваються під час приймання бар-бітуратів з високою здатністю до кумуляції. Проявляється хронічне отруєння сонливістю, апатією, слабкістю, порушеннями рівноваги, нерозбірливою мовою, запамороченням. Можливі галюцинації, пси-хомоторне збудження, судоми. Також порушуються функції нирок, печінки. Погіршується травлення.

У випадку розвитку лікарської залежності дозу барбітуратів зни-жують поступово до повної відміни (для попередження абстинентного

синдрому). Одночасно проводять симптоматичне лікування залежності та психотерапію.

## Похідні бензодіазепіну

Препарати цієї групи проявляють протитривожну, снодійну, протисудомну дію. Ці препарати є високоефективними у хворих з безсонням, що зумовлене невротичними порушеннями. Крім того, дана група снодійних порівняно з барбітуратами меншою мірою порушує структуру сну.

Як снодійні засоби частіше застосовують бензодіазепіни середньої тривалості дії (*нітразепам, флунітразепам, тріазолам*) і бензодіазепіни тривалої дії (*сибазон, хлорзепід, феназепам*).

Снодійний ефект бензодіазепінів зумовлений впливом на структури лімбічної системи мозку. Препарати взаємодіють із специфічними бензодіазепіновими рецепторами, які є складовою частиною ГАМКА-рецепторів і підвищують чутливість останніх до ГАМК. При активації ГАМКА-рецептора відкривається хлорний канал, посилюється вхід в клітину іонів Cl<sup>-</sup>, що супроводжується підвищенням потенціалу мембрани (розвивається гіперполяризація). При цьому активність нейронів у багатьох відділах мозку зменшується. Крім того, похідні бензодіазепінів сприяють підвищенню рівня ГАМК у тканинах мозку. Це відбувається, головним чином, за рахунок пригнічення активності ферменту ГАМК-трансамінази.  $\gamma$ -Аміномасляна кислота є гальмівним медіатором і поряд із серотоніном та пептидом “дельта-сну” відповідає за розвиток фази повільного сну.

Бензодіазепіни скорочують період засинання, зменшують частоту нічних пробуджень, збільшують загальну тривалість сну. При їх застосуванні переважає неглибока стадія повільного сну. Фазу швидкого сну препарати змінюють несуттєво. Ефект розвивається через 20-30 хвилин після приймання препарату, тривалість дії - 6-8 годин (у мідазоламу - 2-4 години).

Препарати цієї групи рекомендують при порушеннях засинання, а також сну в цілому, при короткочасному сні у людей похилого віку.

Після пробудження відзначається синдром післядії: в'ялість, м'язова слабкість, сонливість, порушення уваги, пригнічений настрій, погіршення пам'яті. З цієї причини нітразепам (і тим більше сибазон, феназепам та інші препарати тривалої дії) не можна призначати як



снодійні засоби водіям транспорту та людям професій, що потребують пильної уваги.

При порушенні засинання і також у момент пробудження при короткочасному сні перевагу віддають мідазоламу. Також цей препарат призначають у випадках, коли необхідно проводити довготривалу терапію безсоння.

Тривале приймання бензодіазепінів супроводжується розвитком звикання, лікарської залежності та синдрому “віддачі”. Алкоголь значно потенціює пригнічувальний вплив цих препаратів на ЦНС, тому така комбінація може стати причиною розвитку дихальної недостатності.

## Похідні ГАМК

*Натрію оксibuтират* у снодійній дозі пролонгує глибокі стадії фази повільного сну за відсутності помітного впливу на швидкий сон. Феномен “віддачі” після відміни препарату згладжений і значно менше виражений, ніж у похідних барбітурової кислоти. Післядія практично відсутня. Як снодійний засіб натрію оксibuтират призначають у вигляді 5% сиропу по 2-3 столові ложки. Ефект розвивається через 30-40 хвилин. Тривалість дії коливається від 2 до 6-8 годин.

*Фенібут* як снодійний засіб менш активний і застосовується в основному як “денний” седативний засіб. Препарат не впливає на структуру сну.

## Похідні аліфатичного ряду

Із цієї групи як снодійний засіб іноді застосовують *хлоралгідрат*. Він проявляє місцеву подразнювальну дію, тому його призначають з оболікаючими засобами, частіше - у вигляді клізми. Сон настає через 30-60 хвилин і триває до 6-8 годин. Після пробудження спостерігається післядія. Крім того, препарат проявляє гепато-, нефро- та кардіотоксичну дію.

Ще значно рідше використовують *бромізовал*, снодійна дія якого незначна і ненадійна.

Останніми роками були синтезовані снодійні засоби, які за хімічною будовою не є бензодіазепінами, але проявляють спорідненість до бензодіазепінових рецепторів. Ці препарати також активують

ГАМКА-рецептори, відкривають хлорні канали і спричиняють гіперполяризацію. До таких препаратів відносять *золпідем* і *зопіклон*.

*Зопіклон* є похідним циклопіролону. Препарат, крім снодійної дії, проявляє седативну, протисудомну, анксиолітичну та амнестичну активність, є центральним міорелаксантом. Зопіклон швидко всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Препарат скорочує час засинання, зменшує кількість нічних пробуджень, збільшує загальну тривалість сну. Явища післядії відсутні. Зопіклон не кумулює в організмі. Тривалість курсу лікування зопіклоном не повинна перевищувати 4 тижнів. Із побічних ефектів спостерігаються металічний або гіркий смак, іноді – нудота, блювання, головний біль, запаморочення, алергічні реакції, галюцинації, кошмарні сновидіння, порушення координації. Феномен «віддачі» виражений незначною мірою. При передозуванні зопіклому як антагоніст використовують флумазеніл.

*Золпідем* є похідним імідазопіридину. Препарат проявляє снодійну, седативну, анксиолітичну, м'язово-розслаблюючу, протисудомну амнестичну дії. Золпідем швидко і повно всмоктується із шлунково-кишкового тракту (біодоступність близько 70%). 2/3 введеної дози виводиться через нирки, а 1/3 – через кишечник. Із побічних ефектів можливі алергічні реакції, гіпотензія, збудження, галюцинації, диспепсія, сонливість вдень, головні болі. При тривалому застосуванні (більше 4 тижнів) розвиваються звикання і лікарська залежність. Антагоністом золпідему є флумазеніл.

*Донорміл (доксиламін)* є похідним етаноламіну. Препарат блокує H<sub>1</sub>-гістамінові рецептори і M-холінорецептори. Проявляє седативну, снодійну, протиалергічну і периферичну M-холіноблокувальну дії. Застосовується донорміл при безсонні, алергічних захворюваннях, простудних болях і при кашлі. Як снодійний препарат скорочує час засинання, збільшує тривалість і якість сну, не порушує структуру сну, практично не проявляє післядії. Із побічних ефектів можливі в'ялість, сухість у роті, запори, порушення акомодатії, утруднене сечовипускання. Не можна призначати препарат водіям транспорту та людям, професія яких вимагає швидких психічних і рухових реакцій.

## СПИРТ ЕТИЛОВИЙ

*Спирт етиловий* – це речовина з наркотичним типом дії. Він викликає загальне пригнічення ЦНС. При місцевому застосуванні спирт етиловий спричиняє денатурацію і дегідратацію білків, у тому числі білків мікробних клітин, що є основою його антисептичного ефекту. Даний ефект використовується для знезараження шкіри під час підготовки операційного поля, обробки рук хірурга і стерилізації інструментів. При обробці шкіри максимальний протимікробний ефект забезпечує використання 70% спирту. Більш високі концентрації спирту чинять менш виражений протимікробний ефект, оскільки швидка денатурація білка на поверхні шкіри перешкоджає проникненню спирту до глибоких шарів шкіри. Для стерилізації інструментів використовують 90-96% спирт.

Спирт етиловий у концентрації 40% виявляє місцеву подразнювальну дію, завдяки чому застосовується для розтирань і компресів. Також етиловий спирт використовують у медицині як консервант тканин, органів та ін. Він застосовується як розчинник і екстрагуюча речовина під час виготовлення настоек і екстрактів.

При вживанні всередину спирт етиловий чинить подразнювальну дію на слизові оболонки рота і шлунка, що посилює їх секреторну активність. Секреція шлунка і перетравлювальна здатність шлункового соку залежить від концентрації прийнятого алкоголю. Так, низькі концентрації спирту (до 10%) посилюють секрецію шлункових залоз. Через це для підвищення апетиту і збільшення секреції залоз шлунка можна застосовувати слабкі розчини алкоголю (сухі вина, пиво, кумис). Розчини з концентрацією вищою за 20% пригнічують продукцію пепсину і значно знижують перетравлювальну здатність шлункового соку. Це є причиною частого розвитку хронічного гастриту у людей, які постійно зловживають алкоголем.

Усмоктування спирту етилового відбувається як у шлунку, так і в кишечнику. Причому розчини з концентрацією 10-20% всмоктуються швидко, а от абсорбція концентрованих розчинів повільна і триває до 2-6 годин. Іноді концентровані розчини спирту етилового спричиняють пілороспазм. Спирт етиловий легко проникає через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри. Діти, які народжуються від матерів, що зловживають алкоголем, часто відстають у психічному розвитку.

Близько 90% прийнятої дози алкоголю окислюється в печінці за участі ферменту алкогольдегідрогеназа. В результаті утворюється

ацетальдегід, подальше перетворення якого відбувається дуже повільно. Саме накопичення ацетальдегіду зумовлює розвиток вираженої інтоксикації (похмілля): головний біль, порушення роботи серця та ін. При захворюваннях печінки метаболізм спирту етилового уповільнюється.

Тривале застосування спирту етилового призводить до розвитку виражених психічних порушень (біла гарячка).

Спирт етиловий має високу енергетичну цінність: при згоранні 1 г спирту виділяється 7 ккал. Ця властивість іноді використовується для лікування хворих з лихоманкою, при якій відбувається розпад білків організму. Спирт може призначатися виснаженим хворим як енергетичний засіб (після операцій на шлунково-кишковому тракті, тривалому блюванні та ін.). У таких випадках невелику кількість спирту етилового (50-70 г) додають до розчинів для внутрішньовенних крапельних введень.

Спирт етиловий значно впливає на теплорегуляцію. Під його впливом значно зростає теплопродукція й одночасно підвищується тепловіддача. У зв'язку з розширенням шкірних судин створюється відчуття тепла, однак алкоголь не можна рекомендувати для зігрівання під час перебування на холоді, оскільки висока тепловіддача створює небезпеку переохолодження.

Сечогінна дія спирту зумовлена зниженням продукції антидіуретичного гормону задньою часткою гіпофізу.

Спирт етиловий чинить в основному пригнічувальну дію на центральну нервову систему. В дії спирту можна виділити чотири стадії: анальгезія, збудження, наркоз, агональна стадія. Найчастіше алкогольне сп'яніння проявляється збудженням, яке не є результатом посилення збуджувальних процесів у ЦНС і розвивається внаслідок пригнічення гальмівних процесів. Це супроводжується порушенням диференціювання, втратою критичного ставлення до своїх вчинків і оточуючих. Великі дози спирту етилового чинять пряму пригнічувальну дію на кору.

Вузька наркотична широта, а також виражена стадія збудження не дозволяють використовувати спирт як наркозний засіб. Однак завдяки вираженим анальгетичним властивостям спирт іноді застосовується як протишоковий засіб при тяжких травмах.

Приймання алкогольних напоїв може стати причиною гострого отруєння. Ступінь отруєння спиртом етиловим залежить від його кон-

центрації у крові: концентрація 1-2 г/л викликає сп'яніння, 3-4 г/л – інтоксикацію, 5-8 г/л – смерть. У токсичних дозах спирт етиловий пригнічує життєво важливі центри довгастого мозку. Розвивається втрата свідомості, шкіра бліда, температура тіла знижена. Спостерігаються також м'язове розслаблення, пригнічення дихання і серцевої діяльності. Смерть може настати в результаті паралічу дихального центру. При лікуванні алкогольної коми перш за все необхідно налагодити адекватне дихання. Проводять очищення ротової порожнини, очищають верхні дихальні шляхи. Для зменшення секреції слинних і бронхіальних залоз вводять атропін. Призначають інгаляції кисню. За необхідності проводять штучну вентиляцію легенів. Доцільно вводити аналептики (кордіамін, кофеїн та ін.). При гемодинамічних порушеннях проводять симптоматичну терапію. Пацієнту роблять промивання шлунка. Для корекції кислотно-лужної рівноваги внутрішньовенно вводять гідрокарбонат натрію. При нудоті і блюванні вводять протиблювотні засоби (церукал та ін.). Пацієнт повинен знаходитися у теплом приміщенні у зв'язку з порушенням терморегуляції. У тяжких випадках проводять гемодіаліз.

Хронічне отруєння алкоголем (алкоголізм) характеризується різнобічною симптоматикою. Ознакою алкоголізму є хвороблива потреба похмелитися. Значних змін зазнає вища нервова діяльність. Хворі роздратовані, мають нестійкий настрій, порушення сну та травлення. Контроль над своїми вчинками втрачається, зникають відчуття обов'язку та сорому. Знижуються увага, розумова і фізична працездатність. У подальшому у хворого можуть розвиватися алкогольні психози, порушення з боку периферичної нервової системи (неврити, поліневрити та ін.). Алкоголізм супроводжується тяжкими враженням внутрішніх органів (хронічний гастрит, ожиріння серця, цироз печінки, дистрофія нирок).

Лікування хворих на алкоголізм проводять у спеціальних закладах. Поряд із медикаментозною терапією широко застосовують психотерапію і гіпноз. Одним із препаратів для лікування алкоголізму є *тетурам*. Призначають його у поєднанні з невеликими порціями алкоголю. Тетурам пригнічує альдегіддегідрогеназу і сприяє накопиченню ацетальдегіду в організмі, що супроводжується токсичними ефектами (болі в ділянці серця, відчуття страху, головний біль, гіпотензія, значне потовиділення, нудота, блювання, відчуття задухи). Лікуванням тетурамом сприяє виробленню у пацієнтів умовного негатив-

ного рефлексу на спирт етиловий. Лікування проводять обережно, в умовах стаціонару під контролем лікаря. Пацієнта попереджають про те, що навіть незначне перевищення дози спирту на фоні тетураму може призвести до смерті. Препарат не рекомендують пацієнтам старше 50 років, при захворюваннях серцево-судинної системи, печінки, нирок і порушенні обміну речовин. Препарат тетураму пролонгованої дії має назву *еспераль (радомтер)*. Таблетки еспералю імплантують під шкіру.

## НАРКОТИЧНІ АНАЛГЕТИКИ

Наркотичні аналгетики - це лікарські засоби природного, синтетичного і напівсинтетичного походження, які впливають на ЦНС і проявляють виражену болезаспокійливу активність. Препарати цієї групи викликають розвиток психічної і фізичної залежності.

### Класифікація препаратів

#### I Агоністи опіатних рецепторів

##### 1 Препарати рослинного походження:

- *морфін*;
- *кодеїн*;
- *омнопон*;
- *порошок і екстракт опію*.

##### 2 Препарати тваринного походження:

похідні енкефалінів і ендорфінів.

##### 3 Синтетичні і напівсинтетичні засоби:

- *етилморфін*;
- *меперидин*;
- *промедол*;
- *фентаніл*;
- *трамадол*;
- *піритрамід*.

#### II Синергоантагоністи:

- *пентазоцин*;
- *налорфін*;
- *бупренорфін*;
- *буторфанол*.

#### III Антагоністи:

- *налоксон*;
- *налтрексон*.

Опій - це молочний сік незрілих головок снодійного маку, який застиг на повітрі. До його складу належить близько 20 алкалоїдів, із них близько 10-20% морфіну. Приблизно стільки ж складають інші алкалоїди (кодеїн, папаверин, наркотин та ін.). Морфін уперше був виділений у кристалічному вигляді в 1803 році фармацевтом Сертюртром. Промисловий синтез цього алкалоїду виявився нерентабельним і тому й зараз його отримують із опію. Крім того, фармацевтична промисловість випускає очищений від баластних речовин препарат опію - омнопон, який містить близько 50% морфіну.

Усі алкалоїди опію за хімічною будовою поділяють на дві групи: похідні фенантрени (морфін, кодеїн, тебаїн) і похідні ізохіноліну (папаверин, наркотин, носкапин). Похідні фенантрени характеризуються вираженою нейротропністю, знеболювальним і протикашльовим ефектами, розвитком наркоманії. Для похідних ізохіноліну характерна спазмолітична дія на гладенькі м'язи.

Біль сприймається спеціальними ноцицептивними (больовими) рецепторами - ноцицепторами, які утворені закінченнями аферентних нервових волокон, що розміщені в шкірі, м'язах, суглобових капсулах, внутрішніх органах і т.п. Спричинені больовими подразненнями імпульси надходять по мієлінізованих волокнах групи А (поверхневий біль) і по безмієлінових волокнах групи С (глибокий біль) до задніх рогів спинного мозку, де передаються на "вставні" нейрони. Звідси у складі спинномозково-таламічного шляху протилежного боку імпульси досягають таламуса, де формується відчуття болю. Подальший шлях проведення больових імпульсів - довгастий мозок, середній мозок, ретикулярна формація, гіпоталамус, таламус, лімбічна система, кора головного мозку. Кінцеве формування больової реакції відбувається у вищих центрах кори головного мозку. Активація лімбічної системи надає негативного емоційного забарвлення болю. Формування больової реакції в організмі людини контролює так звана антиноцицептивна система. Ця система дозволяє «відстрочити» переживання, пов'язані з болем, і дозволяє виграти деякий час для врятування організму (продовжити боротьбу, втечу та ін.). Доведено, що активація центральної речовини середнього мозку, ядер шва, гігантоклітинного ядра ретикулярної формації і соматосенсорної зони кори великого мо-

зку призводить до зниження больової чутливості. Ці структури здійснюють гальмівний вплив на рівні вставних нейронів спинного мозку за участю серотонінергічних і пептидергічних (енкефалінергічних та ін.) нейронів.

Існує велика кількість ендогенних речовин, що проявляють знеболювальну дію. До них відносять ендорфіни, енкефаліни, динорфіни, ендоморфіни. Ці сполуки взаємодіють зі специфічними так званими «опіатними» рецепторами, збуджуючи їх. Локалізовані ці рецептори в ділянках мозку, які беруть участь у проведенні і сприйнятті болю (спинний мозок, стовбур мозку, таламус, гіпоталамус, лімбічна система, гіпокамп, кора головного мозку). Опіатні рецептори локалізуються переважно на пресинаптичних мембранах. Установлена така їхня локалізація на постсинаптичних мембранах поза синапсами. Виділяють 4 основні типи опіатних рецепторів:  $\mu$ - (мю),  $\delta$ - (дельта),  $\kappa$ - (капа) і  $\sigma$ - (сигма). Активаторами цих рецепторів відповідно є: мет-енкефалін, лей-енкефалін, динорфіни і невстановлені сполуки. Посилений викид ендогенних антиноцицептивних пептидів спостерігається тільки при виникненні сильних больових відчуттів.

Функціональне значення опіатних рецепторів:

- $\mu$ -рецептори гальмують проведення болю на супраспинальному рівні, підвищують тонус гладеньких м'язів, викликають міоз, седацию, ейфорію і психічну залежність;

- $\mu_2$ -рецептори пригнічують дихання, спричиняють розвиток фізичної залежності;

- $\delta$ -рецептори регулюють проведення больових імпульсів, емоційну поведінку, активність судинорухового центру;

- $\kappa$ -рецептори гальмують проведення болю на рівні спинного мозку, спричиняють седацию, слабкий міоз, а також беруть участь у розвитку лікарської залежності;

- $\sigma$ -рецептори спричиняють розвиток дисфорії, галюцинацій, стимулюють дихання, серцево-судинну систему і гладенькі м'язи шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, у організмі існує складна антиноцицептивна система. Однак при надмірно виражених больових відчуттях доводиться застосовувати знеболювальні засоби.

Механізм дії наркотичних анальгетиків пов'язаний з пригніченням ноцицептивної інформації та посиленням ролі антиноцицептивної системи. При цьому підвищується функціональна активність коркових



утворень, що обумовлює підвищення контролю, гальмування ноцицептивних рецепторів. Крім того, посилюються різні види чутливості, що також сприяє пригніченню больового відчуття.

Наркотичні анальгетики взаємодіють з опіатними рецепторами.

Встановлено, що агоністи опіатних рецепторів активують усі типи рецепторів. Агоністи-антагоністи, як правило, активують  $\kappa$ - і  $\sigma$ -рецептори і блокують  $\mu$ - і  $\delta$ -рецептори. Антагоністи блокують усі типи опіатних рецепторів.

$\mu$ -Рецептори функціонально зв'язані з аденілатциклазою. Під впливом наркотичних анальгетиків активність цього ферменту зменшується. В результаті гальмуються вхід кальцію до клітин і взаємодія його з синаптичною мембраною. Одночасно активується функція кальмієвих каналів, що спричиняє розвиток гіперполяризації мембрани. Крім того, зменшується викид “медіаторів болю” в синаптичну щілину. Як “медіатори болю” виступають ендogenousні пептиди (речовина P, холецистокінін, соматостатин). Результатом цього є порушення передачі больових імпульсів і розвиток анальгетичної дії наркотичних анальгетиків.

Основним місцем, де реалізується анальгетична дія наркотичних анальгетиків, є сіра речовина середнього мозку та проміжного мозку. Крім того, препарати пригнічують передачу больового сигналу на рівні желатинозної субстанції задніх рогів спинного мозку і частково - в підкіркових структурах (таламусі, гіпоталамусі, гіпокампі, мозковому мигдалику) і корі головного мозку.

Для наркотичних анальгетиків типові такі фармакологічні ефекти.

*Знеболювальна дія.* Розвиток ейфорії, притуплення емоцій, страху, тривоги, напруження, психічного дискомфорту. Підвищення настрою, радісне сприйняття навколишнього середовища й особистих перспектив у відриві від дійсності. У хворих, які вперше отримують наркотичні анальгетики, ейфорія спостерігається досить рідко. Бажання відновити ці відчуття є причиною розвитку психічної і фізичної залежності людини від препарату.

*Седативна і слабка снодійна дії.* Поверхневий сон супроводжується яскравими, приємними, іноді фантастичними сновидіннями.

*Морфінова абстиненція* відсутня у ненаркоманів і, як правило, дуже важко проходить у наркоманів. Вона проявляється загостренням

больової чутливості, тривожністю, страхом, негативними емоціями, вегетативними розладами (порушення серцевого ритму, тахікардія, нудота та ін.). Ейфорія слабо виражена під час приймання таких препаратів, як трамадол і притрамід. Група агоністів-антагоністів (пентазоцин, буторфанол та ін.) має інший характер психотропної дії. Ці препарати практично не викликають ейфорії, але мають седативний ефект і сприяють розвитку сну. Залежність до цих препаратів розвивається повільно порівняно з групою агоністів. Фаза абстиненції згладжена.

*Пригнічення центру дихання.* У людей під час неспання зменшення легеневої вентиляції незначне. Небезпека збільшується при засинанні хворого. Повне відновлення активності дихального центру і хвилинного об'єму вентиляції відбувається через 4-6 годин. При введенні великих доз препарату частота та глибина дихальних рухів зменшуються, розвивається патологічне дихання Чейн-Стокса. Смертельні дози морфіну викликають параліч дихального центру і смерть хворого.

*Пригнічення кашльового центру.* Цей ефект досить сильно виражений у морфіну. В результаті затrudнюється відходження мокротиння із дихальних шляхів.

*Вплив на блювотний центр.* У 85-90% хворих морфін пригнічує блювотний центр, але в 10-15% пацієнтів, навпаки, є причиною нудоти та блювання.

Морфін незначною мірою *пригнічує судинно-руховий центр.* У результаті виникає незначне і скороминуче зниження артеріального тиску.

Морфін *підвищує тонус блукаючого нерва.* В результаті розвиваються брадикардія, підвищення тонузу гладенької мускулатури внутрішніх органів (шлунково-кишкового тракту, матки, бронхів, жовчо- та сечовивідних шляхів). Крім того, морфін проявляє також пряму спазмогенну дію на гладенькі м'язи кишечника, меншою мірою - жовчо- та сечовивідних шляхів. Евакуація вмісту шлунка затримується на 8-12 годин (замість 2-4 годин). Тонус тонкого кишечника зростає, перистальтика зменшується. Стінки товстого кишечника і сфінктери скорочуються. Це спричиняє затримку харчових мас у кишечнику та посилене всмоктування води. Останній ефект певною мірою зумовлений посиленням секреції вазопресину. Результатом цього також є зменшення діурезу. Розвивається запор. Морфін викли-

кає підвищення тонусу бронхів та може провокувати напад бронхіальної астми за рахунок посилення виділення гістаміну та підвищення тонусу парасимпатичної нервової системи.

Збуджуючи центр окорухового нерва, морфін викликає *міоз*, що має діагностичне значення при отруєннях.

Морфін *покрощує коронарний кровотік і розширює судини головного мозку*. В організмі збільшується тиск цереброспінальної рідини. Тому застосування морфіну при травмах голови не рекомендується.

При застосуванні морфіну *зменшується виділення кортикотропіну і гонадотропних гормонів* із передньої частки гіпофізу.

Під впливом морфіну збільшується вміст глюкози в крові (*гіперглікемія*).

При внутрішньовенному введенні морфіну ефект розвивається відразу, тривалість дії - до 2 годин. При введенні під шкіру ефект розвивається через 15-20 хвилин і продовжується 4-5 годин. У крові морфін зв'язується з білками плазми. Біотрансформація відбувається в печінці. Метаболіти виводяться через нирки. Незначна кількість морфіну виділяється шлунково-кишковим трактом, потовими та молочними залозами. Важливо зазначити, що морфін може виділятися залозами шлунка із крові. Тому при отруєнні ним необхідно промивати шлунок незалежно від шляху введення препарату в організм і часу, що минув з моменту введення.

Морфін застосовується у медичній практиці за такими показаннями.

1 Інтенсивний біль, пов'язаний з тяжкими травмами, хірургічними втручаннями, неоперабельними злоякісними пухлинами.

2 Для премедикації перед введенням у наркоз, особливо в кардіальній хірургії.

3 Як протикашльовий засіб при станах, коли кашель загрожує життю хворого (при пораненнях грудної клітки і т.п.).

4 Інфаркт міокарда. Частіше за інші використовують морфін або фентаніл.

5 Напади ниркової коліки, жовчнокам'яної хвороби, гострий панкреатит. При нирковій коліці препаратом вибору є промедол, при печінковій коліці – пентазоцин. Комбінація наркотичних анагетиків зі

спазмолітиками є обов'язковою при купіруванні даних патологічних станів.

Усі препарати з групи наркотичних анагетиків протипоказані дітям до двох років.

Систематичне введення морфіну є причиною розвитку толерантності, яка зумовлює необхідність підвищення наступних доз. Основою толерантності є порушення трансляції сигналу від рецептора до ефектора. Має значення також зниження рівня нейропептидів, що пов'язано із взаємодією опіатних рецепторів з морфіном.

Морфінізм - хронічне отруєння морфіном, зумовлене розвитком психічної, фізичної залежності та толерантності. Одна із причин лікарської залежності і розвитку абстиненції (синдрому позбавлення наркотику) пов'язана зі зменшенням вмісту енкефалінів та ендорфінів у головному мозку на фоні застосування морфіну. Відміна наркотику призводить до дефіциту енкефалінів, кількість яких не компенсується екзогенним введенням. Симптоми абстиненції зникають після відновлення процесу утворення природного нейромедіатору.

Гостре отруєння морфіном можливе при підвищенні дози наркотику. Розвивається морфіновий сон, який переходить у кому. Характерними ознаками гострого отруєння морфіном є втрата свідомості, підвищення сухожильних рефлексів, пригнічення дихання, міоз, поступове зниження артеріального тиску, брадикардія, гіпотермія, анурія.

Допомога полягає в промиванні шлунка 0,05% розчином перманганату калію, який окислює алкалоїд. Хворому вводять активоване вугілля, інші адсорбенти та засоби, що збуджують дихальний центр. Позитивну дію чинять рефлекторні подразнювальні засоби, які перешкоджають розвитку сопорозного стану: гірчичники, розтирання, обливання холодною водою. Для зниження тонуусу парасимпатичної нервової системи повторно вводять атропіну сульфат. Найбільший позитивний ефект дає введення антагоністів морфіну - налоксону, налтрексону та синергоантагоніста налорфіну.

*Промедол* - синтетичний аналог морфіну. Він відрізняється від морфіну такими основними рисами:

- анагетична активність менша в 2-4 рази;
- тривалість дії – 3-4 години;
- меншою мірою пригнічує дихальний центр;
- толерантність та лікарська залежність розвиваються повільніше;

- спазмогенна дія на шлунково-кишковий тракт слабкіша;
- проявляє спазмолітичну дію на гладенькі м'язи бронхів та сечовивідних шляхів;
- деякою мірою посилює скоротливу здатність міометрію;
- малотоксичний для дітей і відносно безпечний для вагітних жінок, оскільки промедол погано проникає через плацентарний бар'єр, тому може використовуватися для знеболення пологів.

*Фентаніл* - аналгетик з короткою тривалістю дії. Ефект при його введенні внутрішньовенно розвивається через 2-3 хвилини і триває 30-40 хвилин. Аналгетична дія фентанілу в 100 разів вища, ніж у морфіну. Препарат спричиняє виражене пригнічення дихання, синусову брадикардію, ригідність м'язів грудної клітки та кінцівок; може стати причиною спазму бронхів. Застосовують фентаніл для нейролептаналгезії в поєднанні з дроперидолом, для премедикації, при інфаркті міокарда.

*Пентазоцин* відрізняється від морфіну в 3-6 разів слабшою аналгетичною дією та слабкішим впливом на центр дихання. В результаті підвищення тонуусу симпатичної нервової системи препарат може підвищувати артеріальний тиск, провокувати розвиток тахікардії. При введенні пентазоцину знижується коронарний кровотік. Препарат погано проникає через плаценту. Можливе застосування пентазоцину в педіатричній практиці.

*Трамадол* у 5-10 разів поступається морфіну за аналгетичною активністю. Знеболювальний ефект препарату розвивається швидко і продовжується близько 9 годин. Терапевтичні дози препарату не пригнічують дихання, не порушують кровообігу. Може викликати диспепсичні розлади.

*Бупренорфін (бупренекс)* за аналгетичною активністю у 20-60 разів перевищує морфін і діє більш тривало. Ефект розвивається повільно. Препарат менше, ніж морфін, діє на шлунково-кишковий тракт, меншою мірою затримує просування кишкового вмісту. Бупренорфін добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, 96% його зв'язується з білками плазми. Виділяється препарат із організму з сечею і з калом. Лікарську залежність спричиняє рідко. Препарат призначають сублінгвально або парентерально.

*Кодеїн і етилморфіну гідрохлорид* призначають як проти- кашльові засоби. Крім того, обидва препарати проявляють заспокій- ливу та знеболювальну дію. Розчин етилморфіну гідрохлориду засто- совують в офтальмологічній практиці для розширення судин і розсмо- ткування помутніння рогівки.

*Налоксон і налтрексон* - антагоністи морфіну, які використо- вуються при гострому отруєнні наркотичними аналгетиками.

*Налорфіну гідрохлорид* є синергоантагоністом з більш вира- женими властивостями антагоніста опіатних рецепторів. Препарат може підвищувати поріг больової чутливості. Небажаною є здатність налорфіну викликати психічні порушення, галюцинації.

## НЕНАРКОТИЧНІ АНАЛГЕТИКИ (НЕОПІОЇДИ)

Ненаркотичні аналгетики - група лікарських засобів, які забезпе- чують болезаспокійливий, протизапальний та жарознижувальний ефе- кти. На відміну від наркотичних засобів вони не викликають розвитку ейфорії і лікарської залежності.

### Класифікація препаратів

1 Похідні саліцилової кислоти:

- *натрію саліцилат*;
- *ацетилсаліцилова кислота*.

2 Похідні піразолону:

- *бутадіон*;
- *анальгін*;
- *амідопірин*;
- *реймокс*.

3 Похідні аніліну:

- *парацетамол*;
- *фенацетин*.

4 Похідні індолоцтової кислоти:

- *індометацин*;
- *суліндак*.

5 Похідні фенілоцтової кислоти:

- *диклофенак натрій (вольтарен, ортофен)*;

- *фенклофенак*.

6 Похідні фенілпропіонової кислоти:

- *ібупрофен*;

- *напроксен*;

- *набуметон*.

7 Похідні антранілової кислоти:

- *мефенамова кислота*;

- *флуфенамова кислота*;

- *меклофенамова кислота*.

8 Похідні оксикамів:

- *піроксикам*;

- *ізоксикам*;

- *мелоксикам*.

9 Похідні сульфонанлідів:

- *німесумед*.

10 Похідні ізонікотинової кислоти:

- *амізон*.

Основою *аналгетичної дії* препаратів цієї фармакологічної групи є їх здатність пригнічувати фермент циклооксигеназу, в результаті чого знижується синтез простагландинів, які підвищують чутливість больових рецепторів до хімічних і механічних подразників. Крім того, у механізмі знеболювальної дії ненаркотичних аналгетиків наявний і центральний компонент. Також не останнє значення відіграє антиексудативна дія препаратів (зменшення набряку, інфільтрації тканин), результатом якої є зменшення тиску на рецепторні закінчення, що сприяє ослабленню больових відчуттів.

Механізм *жарознижувальної дії* ненаркотичних аналгетиків пов'язаний зі збільшенням тепловіддачі в організмі за рахунок інтенсивного розширення судин шкіри і збільшення потовиділення. Цей ефект в основному центрального походження і зумовлений перебудовою роботи центру теплорегуляції. Гальмуючи активність циклооксигенази та зменшуючи утворення ПГЕ<sub>1</sub> в гіпоталамусі, ненаркотичні анальгетики усувають вплив ендогенних пірогенів на центр теплорегуляції. Результатом цього є зниження температури тіла за рахунок збільшення тепловіддачі. Жарознижувальний ефект чітко виражений в умовах застосування препаратів на фоні гіпертермії.

*Протизапальна дія* ненаркотичних анальгетиків також пов'язана із пригніченням циклооксигенази та зниженням рівня простагландинів, простациклінів і тромбоксанів. Більшість нестероїдних протизапальних засобів пригнічує циклооксигеназу як першого, так і другого типів (ЦОГ-1 і ЦОГ-2). ЦОГ-1 (конституційна) - структурний ензим, постійно наявний у клітинах різних органів і регулюючий продукцію простагландинів, які беруть участь у забезпеченні нормальної функціональної активності клітин (синтез тромбоксану А<sub>2</sub> тромбоцитами, простациклінів ендотеліальними клітинами і клітинами слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, простагландинів нирок та ін.). ЦОГ-2 (індукована) в нормі наявна у тканинах у дуже незначних кількостях, але при запаленні концентрація її різко зростає. З участю цього ферменту пов'язують синтез простагландинів, які потенціюють активність медіаторів запалення (гістаміну, серотоніну, брадикініну). Ці біологічно активні речовини подразнюють больові рецептори в осередках запалення, беруть участь у регуляції активності центру теплорегуляції, стимулюють клітинну проліферацію та мутагенез, сприяють процесам деструкції. Висока активність ЦОГ-2 виявлена в епітеліальних ракових клітинах та в атеросклеротичних бляшках.

Останнім часом створені препарати, які вибірково пригнічують ЦОГ-2 (функціонує в осередках запалення). До таких препаратів відносять мелоксикам, набуметон, німесумед, целекоксиб. Їх називають нестероїдними протизапальними засобами II покоління.

Пригнічення активності циклооксигенази супроводжується посиленою утилізацією арахідонової кислоти по ліпоксигеназному шляху окиснення і підвищеним утворенням лейкотрієнів, які сприяють звуженню судин і обмежують ексудацію.

Важливу роль у механізмі дії нестероїдних протизапальних засобів відіграє їх здатність гальмувати вільнорадикальні реакції, пригнічувати активність кисневих радикалів, які, пошкоджуючи клітинні мембрани в осередку запалення, сприяють поширенню та прогресуванню патологічного процесу. Крім того, препарати зменшують утворення АТФ та інших макроергічних сполук. З'ясовано, що нестероїдні протизапальні засоби проявляють цитостатичну дію. Це супроводжується гальмуванням проліферації в осередках запалення й уповільненням склеротичного процесу.

Для ненаркотичних анальгетиків характерні наступні фармакологічні ефекти.



1 Протизапальний ефект. Препарати даної фармакологічної групи обмежують ексудацію і проліферацію. На фазу альтерації вони впливають мало. Протизапальний ефект розвивається через кілька днів з початку приймання препарату. Максимальний протизапальний ефект притаманний похідним піразолону (крім анальгін та амідопірину). Дещо поступаються їм саліцилати, які у великих дозах також проявляють досить виражену протизапальну дію. За ними йдуть препарати фенілоцтової кислоти, яким дещо поступаються похідні фенілпропіонової кислоти.

2 Аналгезувальний ефект розвивається через кілька годин після приймання препарату, іноді й раніше. Препарати зменшують переважно біль, що викликаний запальним процесом. За силою знеболювальної дії неопіодні аналгетики можуть бути розміщені таким чином: диклофенак > індометацин > анальгін > ібупрофен > парацетамол > ацетилсаліцилова кислота. Знеболювальна активність ненаркотичних аналгетиків у 15-100 разів слабкіша, ніж у опіодних препаратів.

3 Жарознижувальний ефект ненаркотичних аналгетиків проявляється через кілька годин після приймання препаратів. Під їх дією підвищена температура тіла знижується до норми. Найбільш активними жарознижувальними препаратами є похідні індолоцтової кислоти і піразолону. Необхідно зазначити, що субфібрильна температура є захисною реакцією організму, на фоні якої підвищується активність імунної системи організму. Така температура не потребує призначення ліків.

4 Десенсибілізувальний ефект розвивається через кілька місяців постійного приймання препаратів. У практичній медицині він не знайшов використання.

5 Антиагрегантний ефект пов'язаний зі зменшенням утворення тромбоксану А2. Препарати призначають для профілактики тромбоутворення. Найбільш виражена антиагрегантна активність у ацетилсаліцилової кислоти.

6 Ненаркотичні аналгетики зменшують скоротливу активність гладенької мускулатури вагітної і невагітної матки.

7 Антикancerогенний ефект препаратів виражений стосовно епітеліальних злоякісних новоутворень.

8 Ненаркотичні аналгетики гальмують розвиток атеросклерозу.

9 При хворобі Альцгеймера нестероїдні протизапальні засоби підвищують працездатність мозку.

Необхідно зазначити, що останні три ефекти притаманні лише препаратам, які селективно пригнічують ЦОГ-2 (мелоксикам та ін.).

Основний шлях введення препаратів цієї фармакологічної групи - через рот. Призначати препарати потрібно після їди. Деякі препарати вводять парентерально: ацелізін (препарат саліцилової кислоти) - внутрішньом'язово та внутрішньовенно; мелоксикам - внутрішньовенно; диклофенак натрій - внутрішньом'язово.

Усі препарати при призначенні всередину добре всмоктуються. Максимальна концентрація їх у крові створюється через 0,5-2 години. Ступінь зв'язування з білками плазми становить 80-99%. Препарати добре проникають у різні тканини та органи. Час їх дії – в середньому 6-8 годин. Призначають ці лікарські засоби, як правило, 3-4 рази на день. Препарати пролонгованої дії (оксиками, суліндак) призначають 1 раз на добу. Всі препарати біотрансформуються в печінці на 90-97%.

Існує небезпека швидкого накопичення в організмі токсичних метаболітів ненаркотичних анальгетиків. Наприклад, на фоні вірусної інфекції ацетилсаліцилова кислота, перетворюючись у токсичні метаболіти, може викликати (частіше у дітей) розвиток синдрому Рейє (токсична енцефалопатія, гостра жирова дистрофія печінки, мозку, нирок). Метаболіти парацетамолу мають гепато- і нефротоксичну дію, що проявляються через 1-2 дні.

Виводяться із організму нестероїдні протизапальні засоби на 90% нирками.

Ненаркотичні анальгетики застосовуються за наступними показаннями.

1 Больовий синдром при “малому травматизмі” - забиття кісток та суглобів, травми м'яких тканин, розтягнення і розриви зв'язок, вивихи та ін.

2 Післяопераційні болі середньої інтенсивності. Частіше призначають препарати для парентерального введення.

3 Головний біль.

4 Зубний біль.

5 Міозити, невралгії, радикуліти.

6 Больовий синдром при спазмі сечовивідних, жовчовивідних шляхів (коліки), панкреатиті.

7 Ревматичні захворювання.

8 Пропасниця при інфекційних захворюваннях, переливанні крові і т.п.

Під час терапії ненаркотичними анальгетиками можуть мати місце наступні побічні ефекти.

1 Нудота, блювання, болі в епігастральній області, розвиток виразки шлунка (ульцерогенна дія) та ерозій кишечника. Ці ускладнення пов'язані з гальмуванням у слизовій оболонці шлунка та кишечника синтезу простагландинів, які проявляють захисні функції: знижують секрецію соляної кислоти, посилюють секрецію слизу і бікарбонатів, покращують мікроциркуляцію, сприяють процесам регенерації.

2 “Аспіринова” астма, або синдром Відаля (поліноз слизової носа, риніт, задуха, кропивниця), є результатом утворення лейкотрієнів і тромбоксану А<sub>2</sub>.

3 набряки, зумовлені затримкою рідини й електролітів (за рахунок блокування циклооксигенази у ниркових канальцях), розвиваються на 4-5-й день після початку приймання препаратів. Особливо часто цей побічний ефект виникає при призначенні бутадіону та індометацину.

4 Порушення кровотворення проявляється зниженням у крові лейкоцитів (лейкопенія, агранулоцитоз), тромбоцитів, рідше - еритроцитів. Частіше ці порушення виникають при застосуванні анальгіну та інших піразолонів.

5 Метгемоглобінемія розвивається під час приймання парацетамолу у дітей до 1 року або людей з генетичною схильністю.

6 Геморагічний синдром розвивається частіше під час приймання ацетилсаліцилової кислоти, оскільки вона проявляє антиагрегантні і антикоагуляційні (порушує в печінці активацію II, VII, IX і X факторів зсідання крові) властивості.

7 Ретинопатії і кератопатії під час приймання індометацину є результатом відкладання препарату в сітківці і рогівці ока.

## **Похідні саліцилової кислоти**

Дана група містить такі препарати, як ацетилсаліцилова кислота, метилсаліцилат, натрію саліцилат.

*Саліцилова кислота* проявляє виражену місцеву подразнювальну дію і застосовується у дерматології. У високих концентраціях (10-20%) вона спричиняє відторгнення епідермісу і використовується як протимозольний засіб. У малих концентраціях (1-2%) саліцилова

кислота сприяє регенерації епідермісу (кератопластична дія). При місцевому застосуванні саліцилова кислота пригнічує секрецію потових залоз, що зумовлює її застосування в складі присипок при підвищеній пітливості. Також саліцилова кислота проявляє протимікробну дію, її використовують як антисептик.

*Метилсаліцилат* застосовують у складі мазей як подразнювальний засіб при артритах, міозитах, ексудативному плевриті.

У медичній практиці застосовують резорбтивні ефекти натрію саліцилату, який призначають як протиревматичний засіб. Препарат має відносно слабо виражені анальгезивні і жарознижувальні властивості.

Широко в медичній практиці застосовують *ацетилсаліцилову кислоту (аспірин)*, у якої анальгезивний і жарознижувальний ефекти більш виражені, ніж у саліцилату натрію. Аспірин після приймання всередину починає всмоктуватися у шлунку. Швидкість всмоктування залежить від рН середовища. Зміна рН шлункового середовища в лужний бік знижує швидкість усмоктування. Максимальна концентрація препарату в крові відмічається через 2 години після приймання. Препарат легко проникає через тканинні бар'єри. Від 50 до 80% препарату зв'язується з білками крові. Біотрансформація ацетилсаліцилової кислоти проходить у печінці шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою і гліцином. Метаболіти виводяться із сечею.

Протизапальний та протиревматичний ефекти ацетилсаліцилової кислоти зумовлені не тільки порушенням синтезу простагландинів у осередку запалення. Значні дози ацетилсаліцилової кислоти також стимулюють секрецію кортикотропіну і глюкокортикоїдів, які проявляють протизапальну дію. Пригнічується активність ензиму гіалуронідази, яка розщеплює гіалуронову кислоту. Це супроводжується зниженням проникності судинної стінки, уповільненням міграції лейкоцитів і зниженням набряку. Аспірин також гальмує процеси проліферації в осередку запалення. Це зумовлено пригніченням енергетичного обміну, оскільки аспірин порушує sprzęження між тканинним диханням і фосфорилюванням.

Ацетилсаліцилова кислота стимулює дихальний центр, підвищує секрецію і виведення сечової кислоти з сечею. Цей ефект використовується при лікуванні подагри. Препарат пригнічує алергічні реакції в організмі шляхом пригнічення виділення гістаміну і зменшення утворення антитіл, у тому числі й аутоантитіл. Протизапальний ефект є

дуже важливим при лікуванні запальних процесів алергічного походження, у тому числі ревматизму та інших колагенозів, нефритів.

Ацетилсаліцилова кислота широко застосовується для профілактики агрегації тромбоцитів і тромбоутворення при лікуванні ішемічної хвороби серця, для попередження ішемічних інсультів. Основою антиагрегантного ефекту препарату є блокування циклооксигенази і порушення утворення тромбоксану A<sub>2</sub>, а також зниження рівня протромбіну в результаті порушення обміну вітаміну К. Ацетилсаліцилова кислота гальмує синтез жирів, а також посилює катаболізм жирів і вуглеводів. У хворих на цукровий діабет аспірин знижує рівень глюкози в крові.

Застосовують аспірин при помірно виражених болях і запальних процесах (міалгії, артралгії, головний та зубний болі, дисменорея), при подагрі, гіпертермії, ішемічній хворобі серця.

Найбільш вираженим побічним ефектом аспірину є ульцерогенна дія (здатність спричинити розвиток гастритів і виразок шлунка). Зумовлений даний несприятливий ефект пригніченням циклооксигенази-1, у результаті чого зменшується синтез простагландинів слизовою оболонкою шлунка. Як відомо, простагландини виявляють гастропротекторну дію, оскільки пригнічують секрецію соляної кислоти і стимулюють секрецію слизу та покращують мікроциркуляцію.

Крім того, можливі алергічні реакції у вигляді висипань і нападів бронхіальної астми, іноді – навіть анафілактичного шоку.

Аспірин уповільнює скоротливу активність міометрію. Приймання аспірину вагітними може спричинити судинні порушення в легенях плода. Не виключений мутагенний ефект препарату.

Тривала терапія аспірином може спричинити хронічну інтоксикацію препаратом – саліцилізм, який супроводжується головним болем і зниженням слуху.

У випадку гострого отруєння аспірином спостерігаються шум у вухах, нудота, блювання, болі у шлунку, зниження слуху і зору, загальна слабкість, неспокій, незв'язна мова. Іноді можливі галюцинації і судоми. Порушується дихання внаслідок прямої збуджувальної дії на центр дихання, а також підвищується утворення в тканинах вугільної кислоти. Дихання стає глибоким і частим (типу Кусмауля), що спричиняє видалення вуглекислого газу і розвиток дихального алкалозу. У дітей молодшого віку алкалоз може бути відсутнім або короткочасним. Респіраторний алкалоз змінюється метаболічним ацидозом, який

зумовлений пригніченням циклу трикарбонових кислот, накопиченням органічних кислот і кетонів тіл. Токсичні дози аспірину прискорюють глікогеноліз і гальмують глікогенез. У результаті розвиваються гіперглікемія і глюкозурія. У тканинах розвиваються гіпокаліємія і гіпернатріємія, температура тіла підвищується.

У випадках отруєння препарат відміняють. Роблять промивання шлунка, вводять активоване вугілля, роблять клізми з гідрокарбонатом натрію, форсують діурез. Фуросемід, як правило, не сприяє виведенню саліцилатів, оскільки його діуретичний ефект пов'язаний з підвищенням утворення простагландинів у нирках, а даний процес заблокований саліцилатами. Для прискорення біотрансформації саліцилатів печінкою внутрішньовенно вводять 20% розчин глюкози. Для купірування судом призначають діазепам. У випадку гіпоксії проводять оксигенотерапію. У тяжких випадках показаний гемодіаліз.

## Похідні піразолону

Похідні піразолону (*анальгін, амідопірин, бутадіон, реймокс*) мають подібний до саліцилатів механізм дії. Препарати проявляють протизапальний, жарознижувальний і анальгезивний ефекти. Найбільш інтенсивне блокування циклооксигенази спостерігається у нервовій тканині, тому у знеболювальному ефекті значна роль належить центральному механізму. Препарати проявляють протиподагричну дію і пригнічують гемокоагуляцію.

Тривала терапія похідними піразолону вимагає контролю за картиною крові, оскільки можливий агранулоцитоз, який може призвести до смерті пацієнта. Фармацевтичне виробництво похідних піразолону зараз суттєво скорочене.

*Бутадіон* є активним протизапальним засобом. При призначенні всередину препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Біотрансформація бутадіону відбувається у печінці, метаболіти виводяться нирками. Препарат може кумулювати в організмі, оскільки період напіввиведення дорівнює добі. Призначають його при артритах, бурситах, синовітах, тендовагінітах, подагрі, тромбофлебітах, радикулітах. Бутадіон є високотоксичним препаратом. Найбільш частим ускладнення є порушення цілісності і функції слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Препарат пригнічує діурез, сприяє розвитку набряків. Затримка рідини може провокувати епілепсію. Приймання препарату протягом кількох місяців призводить до розвитку

апластичної анемії та агранулоцитозу. Іноді спостерігаються алергічні реакції, неврити, міокардіодистрофія.

*Анальгін* застосовують не лише всередину, але і парентерально. Протизапальний ефект анальгіну нижчий, ніж у бутадіону. Препарат проявляє виражену жарознижувальну та анальгезивну дії. Використовують анальгін при болях, зумовлених запаленням, при гіпертермії.

### Похідні аніліну

До похідних аніліну відносять *фенацетин* і *парацетамол*, які позбавлені протизапальної дії. Дані препарати часто комбінують із кодеїном, амідопірином, саліцилатами для лікування головного болю, мігрені, міалгій, невралгії, лихоманки. Похідні аніліну порушують синтез простагландинів лише у центральній нервовій системі, не впливають на цей процес у периферичних тканинах. Метаболізм препаратів подібний до метаболізму аспірину.

Найбільш широко застосовується у медичній практиці *парацетамол*. Препарат показаний при головному болі, міалгіях, невралгіях, при лихоманці. Парацетамол у терапевтичних дозах рідко є причиною побічних ефектів. Однак препарат має вузьку широту терапевтичної дії. Гостре отруєння парацетамолом супроводжується ураженнями печінки і нирок.

У педіатричній практиці парацетамол широко призначають дітям до 12 років, оскільки у цьому віці недостатньо розвинута система цитохромів Р-450 і біотрансформація препарату проходить за рахунок утворення комплексів із сульфатами. При цьому токсичні метаболіти не утворюються.

*Фенацетин* у процесі біотрансформації значною мірою перетворюється у парацетамол. Під час його приймання можуть розвиватися побічні ефекти у вигляді метгемоглобінемії і нефритів.

### Похідні індолу

Похідними індолу є *індометацин* і *сুলіндак*.

Найбільш поширеним у використанні препаратом є *індометацин*. Препарат має виражений протизапальний та жарознижувальний ефекти. Анальгезивний ефект виражений дещо менше. Індометацин призначають всередину або ректально. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація в

крові спостерігається через 2 години після вживання. Препарат добре зв'язується з білками крові, у тканини надходить повільно. Індометацин добре проникає через плаценту. Біотрансформація індометацину проходить у печінці; 5-10% препарату у незміненому вигляді виводиться через нирки. Період напіввиведення індометацину триває близько двох діб. Індометацин показаний при ревматоїдному артриті, ексудативному запаленні, ревматизмі, колагенозах, остеоартритах, подагрі, запальних захворюваннях нирок, гломерулонефритах. Терапевтичний ефект розвивається залежно від тяжкості захворювання. При ревматизмі болі зникають через кілька днів, а при ревматоїдному артриті ефект розвивається через кілька тижнів. Передчасна відміна препарату призводить до відновлення хворобливих симптомів. Із побічних ефектів характерні болі у шлунку, блювання, проноси, загострення виразок і гастритів. Препарат уповільнює зсідання крові, порушує агрегацію тромбоцитів. Спостерігаються затримка води в організмі і розвиток набряків, бронхоспазми. З боку ЦНС – депресії, головний біль, запаморочення. Можливі також алергічні реакції, токсична дія на печінку і підшлункову залозу. Не рекомендується приймання індометацину дітям до 7 років.

## **Похідні фенілоцтової кислоти**

Із похідних фенілоцтової кислоти (*диклофенак натрій, фенклофенак*) більш широкого медичного застосування набув *диклофенак натрій (ортофен, вольтарен)*. Він є одним із найбільш активних протизапальних засобів (його ефект перевищує ефект індометацину). Також препарат має виражені жарознижувальний і анальгезивний ефекти. Препарат показаний при запаленнях будь-якої локалізації та етіології: ревматизмі, ревматоїдному артриті, дифузних ураженнях сполучної тканини та ін. Диклофенак натрій є малотоксичним препаратом зі значною широтою терапевтичної дії. Терапія диклофенаком натрію іноді супроводжується диспепсією та алергічними реакціями.

## **Похідні фенілпропіонової кислоти**

Дана група містить такі засоби, як *ібупрофен, напроксен, набуметон*.

*Ібупрофен* має виражені протизапальний, жарознижувальний і анальгезивний ефекти. За протизапальною активністю препарат дещо



поступається індометацину. Ібупрофен ефективний під час приймання всередину. Показаний ібупрофен при ревматизмі, ревматичному і ревматоїдному артритах, деформуючому остеоартрозі, спондиліті. Кращий ефект спостерігається при застосуванні препарату у початковій стадії захворювання. Ібупрофен добре переноситься хворими. Із побічних ефектів можуть мати місце диспепсії, слабка гепатотоксичність і нейротоксичність.

*Напроксен* частіше за все використовують як жарознижувальний засіб (вища ефективність, ніж у аспірину). Також препарат застосовують як протизапальний засіб (протизапальна активність нижча, ніж у диклофенак натрію). Препарат малотоксичний.

### **Похідні антранілової кислоти**

До даної групи препаратів входять *мефенамова*, *флуфенамова* і *меклофенамова кислоти*. У цих препаратів більш виражений жарознижувальний ефект, який аналогічний до ефекту аспірину. Натрієва сіль мефенамової кислоти проявляє виражений і тривалий анестезувальний ефект при зубному болі. Препарати є індукторами інтерферону, проявляють протиалергічну дію. Показані препарати для лікування ревматизму, неспецифічного поліартриту, при болях у суглобах, м'язах, головному болі, у стоматологічній практиці – при стоматитах і парадонтозах.

Побічні ефекти похідних антранілової кислоти подібні до побічних ефектів інших нестероїдних протизапальних засобів. Але дана група препаратів практично не спричиняє розвиток виразок шлунково-кишкового тракту. Тривале застосування препаратів супроводжується альбумінурією, лейкоцитурією та еритроцитурією.

### **Похідні оксикамів**

Дана група об'єднує такі засоби, як *піроксикам*, *мелоксикам*, *ізоксикам*.

*Піроксикам* призначають всередину, максимальна концентрація препарату в крові спостерігається через 3-5 годин. У кровотоці препарат наявний майже повністю у зв'язаному вигляді. Ефект довготривалий. Метаболіти і незначні кількості незміненого препарату виводяться нирками. Період напіввиведення – 75 годин. Препарат застосовують при ревматизмі, остеоартриті, анкілозивному спондиліті. Призна-

чають піроксикам 1 раз на добу. Лікування триває іноді до 2-х років. Із побічних ефектів можуть розвиватися диспепсії та геморагії.

*Мелоксикам* є препаратом, який пригнічує циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) більшою мірою, ніж циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1). Призначають його при артритах, артрозах та інших захворюваннях. Вводять всередину і ректально. Із побічних ефектів типові нудота, блювання, болі в животі, шкірні висипання, головні болі і запаморочення. Зрідка розвиваються ерозивні ураження шлунково-кишкового тракту і порушення функцій печінки.

*Целекоксиб* характеризується ще більшою вибірковістю дії: спорідненість препарату із ЦОГ-2 у сотні разів перевищує спорідненість із ЦОГ-1. Целекоксиб має протизапальний, анагезивний і жарознижувальний ефекти, але позбавлений антиагрегантної дії. Виявлена здатність целекоксибу попереджувати розвиток ракових пухлин і поліпозів товстої та прямої кишок. Препарат призначають всередину. Целекоксиб добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, метаболізується у печінці. Виводиться препарат переважно із жовчю у кишечник і меншою мірою – нирками. Застосовується при ревматоїдному артриті, остеоартритах, в комплексній терапії сімейного аденоматозного поліпозу товстої кишки. Із побічних ефектів можливі алергічні реакції. Ураження шлунково-кишкового тракту спостерігаються рідко. Можливі також нефротоксична дія, анемія, пригнічення функцій печінки.

## **Похідні сульфоналідів**

*Німесулід* блокує переважно ЦОГ-2. Препарат одночасно проявляє антиоксидантну дію. Негативний вплив на шлунково-кишковий тракт у німесуліді виражений мало.

## **Похідні ізонікотинової кислоти**

*Амізон* проявляє протизапальний, жарознижувальний, анагезивний та імунomodулювальний ефекти. Протизапальний та жарознижувальний ефекти амізону аналогічні таким аспіріну. Анагезивний ефект препарату значною мірою пов'язаний з пригніченням больових імпульсів на рівні ретикулярної формації мозку. Імунomodулювальна дія характеризується посиленням гуморального (збільшення титру антитіл і ендogenous інтерферону в плазмі крові у 3-4 рази) та клі-

тинного (підвищення активності макрофагів і Т-лімфоцитів) імунітету. Амізон є активним пероральним індуктором ендogenousного інтерферону.

Препарат не виявляє ульцерогенної дії, позбавлений токсичних ефектів на кров та паренхіматозні органи.

Амізон застосовують з лікувальною та профілактичною метою при таких захворюваннях:

- грипі та інших респіраторних вірусних інфекціях, у тому числі у дітей, які довго і часто хворіють;
- вірусних, вірусно-бактеріальних і бактеріальних пневмоніях, ангінах, інфекційному мононуклеозі;
- корі, краснусі, вітряній віспі, скарлатині, паротитній інфекції;
- шкірно-суглобовій формі еризипелоїду, фелінозі (хворобі, викликаній подряпиною кішкою);
- для негайної неспецифічної хіміопрофілактики в осередках паротитної інфекції, скарлатини, гепатитів А та Е.

Амізон також використовують у комплексній терапії таких захворювань, як:

- менінгіт і менінгоенцефаліт вірусної або бактеріальної етіології, черевний тиф, хронічна форма бруцельозу;
- герпетична інфекція, у тому числі герпетичний кератит, передній і задній увеїти, аденовірусні кон'юнктивіти, кератокон'юнктивіти;
- больовий синдром при остеохондрозі, грижах міжхребцевих дисків, артритах, невралгіях;
- як допоміжний засіб при гострих і хронічних запальних процесах у хірургічній і акушерсько-гінекологічній практиці.

Найбільш доцільним є поєднане приймання амізону з великими дозами аскорбінової кислоти та інших вітамінів-антиоксидантів.

Дорослі приймають амізон по 1 таблетці (0,25 г) всередину після їди (не розжовуючи) протягом 3-5 днів, у подальшому – по 1 таблетці 1 раз у 2-3 дні протягом 2-3 тижнів.

Амізон, як правило, добре переноситься хворими. Із побічних ефектів іноді можуть спостерігатися гіркий смак у роті та незначний набряк слизових оболонок.

Препарат протипоказаний при підвищеній чутливості до йоду. Амізон не призначають дітям до 6 років та вагітним протягом першого триместру вагітності.

## ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ

Протисудомні засоби - це препарати, які пригнічують функцію рухових центрів і застосовуються для лікування судомних станів різного походження та паркінсонізму.

Протисудомні препарати поділяють на такі групи:

- засоби симптоматичної терапії судом;
- протиепілептичні засоби;
- протипаркінсонічні засоби.

## ЗАСОБИ СИМПТОМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ СУДОМ

Причини появи судом можуть бути різними: інтоксикація лікарськими препаратами (стрихнін, коразол, бемеGRID, новокаїн та ін.) або отрутами (інсектицидами, фосфорорганічними сполуками), інфекційні захворювання (менінгіт, грип та ін.) тощо. Судоми можуть мати клонічний і тонічний характер.

Для лікування нападів судом частіше за все застосовують препарати із груп наркотичних лікарських засобів, снодійних засобів, транквілізаторів, а також міотропні спазмолітики, міорелаксанти, магнію сульфат. Основою механізму їх дії є здатність пригнічувати моторні зони кори головного мозку і зменшувати рефлексорну активність ЦНС.

Частіше за все для купірування судом різного генезу застосовують транквілізатор *сибазон* (*седуксен, реланіум*), який вводять внутрішньовенно по 2-4 мл ампулоvanого розчину. Препарат активує ГАМК-ергічні синапси у ЦНС. Він пригнічує судомні розряди в гіпокампі, зменшує активацію пірамідних клітин кори мозку та нейронів мозочка. У великих дозах сибазон проявляє міорелаксуючий ефект за рахунок гальмування мотонейронів спинного мозку.

Із групи барбітуратів для купірування судом частіше за все застосовують *тіопентал, гексенал* - внутрішньовенно. Іноді ці препарати вводять ректально або внутрішньом'язово. Можна використати також барбаміл і етамінал-натрій внутрішньом'язово. Основний механізм дії барбітуратів полягає у пригніченні моторних зон кори, гіпокампу, аферентних шляхів і полісинаптичних рефлексів спинного мо-

зку. Суттєвим обмеженням до застосування цих препаратів є їх пригнічувальний вплив на дихальний центр, а також меншою мірою виражене пригнічення судинорухового центру.

Іноді як протисудомний засіб застосовують у вигляді клізм *хлоралгідрат* (у поєднанні з обволікаючими засобами). Дія препарату при цьому розвивається через 40-60 хвилин, тому частіше його застосовують для попередження рецидивів судом.

*Магнію сульфат* вводять для купірування судом внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Іони магнію витісняють іони кальцію у синапсах. Це супроводжується порушенням спряження між процесом збудження пресинаптичної мембрани і виходом медіатора у синаптичну щілину. Порушується синаптична передача у полінейронних ланцюгах, у тому числі й у судомних осередках. Внутрішньовенно магнію сульфат потрібно вводити повільно через небезпеку пригнічення дихання.

Якщо введення вищеназаних препаратів не супроводжується припиненням судом, то звертаються до інгаляційного наркозу *закисом азоту*. Крайнім заходом, пов'язаним із необхідністю інтубації трахеї і переведенням хворого на штучну вентиляцію легенів, є застосування засобів для наркозу в комбінації з міорелаксантами (*тубокурарин* та ін.). Дані препарати використовуються тоді, коли купірувати тяжкі судомні напади іншими засобами не вдається.

## ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІ ЗАСОБИ

Епілепсія є досить поширеним хронічним захворюванням, яким страждає близько 1% населення планети. Існує кілька форм проявів цього захворювання, основними з яких є “великі” генералізовані, “малі” генералізовані та осередкові напади.

“Великі” генералізовані напади проходять у вигляді тоніко-клонічних судом із втратою свідомості, прикушенням язика. Хворий падає, при цьому може одержати травми. У подальшому цей епізод “випадає” із пам'яті. Судоми продовжуються кілька хвилин. Під час їх виникнення дихання припиняється. Після судом настає розслаблення м'язів, можливе западання язика. Через невеликий проміжок часу судоми можуть повторитися. Після нападу, як правило, настає сон.

“Малі” напади характеризуються короткочасною (3-15 секунд) втратою свідомості, людина відключається, її погляд нерухомий, на-

стає атонія або посіпування окремих м'язів без судом, можливе падіння і травми. З часом у таких хворих розвиваються психічні відхилення, які швидко прогресують.

Осередкові напади виникають на фоні збереженої свідомості і не супроводжуються судомами або міоклонусом. У хворого раптово з'являються зорові, слухові або рухові, вегетативні порушення. Іноді напади проходять з порушенням психічних функцій, розладів пам'яті і мислення, аномаліями поведінки, які зовні виглядають як осмислені й упорядковані дії (поїздки на транспорті і т.п.) і в подальшому повністю випадають із пам'яті хворого.

Розвиток епілепсії пов'язують із пошкодженням речовини мозку (нейронів і клітин нейроглії). Причиною можуть бути черепно-мозкові травми, інфекційно-запальні процеси, локалізовані і загальні розлади мозкового кровообігу, токсичні ураження мозку. Чимале значення має і спадкова схильність. В осередку ураження частина нейронів гине, але між ними і на периферії залишаються життєздатні, але змінені нейрони. Вони й утворюють епілептичний осередок. У нейронах осередку порушуються властивості мембран, що призводить до порушення роботи натрієвої помпи. Це уповільнює відкачування іонів натрію і кальцію із клітин. У закінченнях аксонів клітин епілептичного осередку підвищується викид медіаторів, при цьому різко послаблюється фізіологічний гальмівний контроль за інтенсивністю і тривалістю потоку імпульсів у ланцюгах нейронів усередині епілептичного осередку.

### Класифікація препаратів

За хімічною будовою:

1 Похідні барбітурової кислоти: *фенобарбітал*, *гексамідин*, *бензонал*.

2 Гідантоїни: *дифенін*.

3 Сукциніміди: *етосукцимід*.

4 Бензодіазепіни: *клоназепам*, *діазепам*, *нітразепам*.

5 Похідні вальпроєвої кислоти: *вальпроат натрію*.

6 Похідні іміностильбену: *карбамазепін*.

7 Похідні ГАМК: *вігабатрин*.

8 Антагоністи збуджувальних амінокислот: *ламотриджин*.

У клінічній практиці прийнято класифікувати протиепілептичні препарати залежно від їх застосування:

1 Препарати для лікування “великих” судомних нападів:

- фенобарбітал;
- дифенін;
- гексамідин;
- карбамазепін;
- бензонал;
- ламотриджин.

2 Препарати для лікування “малих” судомних нападів:

- етосуксимід;
- вальпроат натрію;
- клоназепам;
- ламотриджин.

Препарати для лікування осередкових нападів:

- карбамазепін;
- дифенін;
- фенобарбітал;
- натрію вальпроат;
- гексамідин;
- клоназепам;
- хлоракон;
- ламотриджин.

Механізми дії протиепілептичних засобів різні, але вони містять такі компоненти.

1 Відновлення властивостей нейрональних мембран в епілептичному осередку в результаті збереження потенціалу спокою, блокування натрієвих каналів, пригнічення автоматизму нейронів у осередку. Важливим моментом також є пригнічення активності НАДН-дегідрогеназ у мітохондріях і зниження енергетичного обміну нейронів. Так діють *дифенін* і *карбамазепін*. Карбамазепін за силою дії в 3 рази поступається дифеніну.

2 Підсилення ослабленого гальмівного контролю за потоками збуджувальних імпульсів у епілептичному осередку за допомогою ГАМК-ергічного гальмівного контролю. Цей механізм властивий *вальпроату натрію*, *етосуксиміду*, *клоназепаму*, *фенобарбіталу* і *вігабатрину*. Натрію вальпроат також виявляє деяку антидепресивну активність. Даний препарат особливо показаний для лікування епілепсії у дітей. Є дані, які свідчать що тривале застосування етосуксиміду супроводжується блокуванням активності

Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФази у мозку. Етосуксимід показаний при малих нападах епілепсії. Клоназепам проявляє транквілізуючу дію.

3 Вплив на синтез та вивільнення збуджувальних амінокислот і чутливість до них рецепторів постсинаптичних мембран. Такі властивості проявляє *ламотриджин*, який перешкоджає виходу збуджувальних амінокислот (перш за все глутамату) із терміналів активуючих нейронів.

Існує кілька основних принципів, яких потрібно дотримуватися під час лікування епілепсії.

1 Лікування потрібно починати якомога раніше, не пізніше року після появи перших проявів захворювання.

2 Ведення хворих починають з монотерапії. Це дозволяє краще врахувати індивідуальні особливості фармакокінетики, раніше діагностувати побічні реакції та ускладнення.

3 Лікування починають із призначення 1/3 рекомендованої для лікування середньої дози, потім її підвищують на одну третину через кожні 5-7 днів, доводячи поступово до повної. Якщо хворий погано переносить препарат, то добову дозу розділяють на 4-6 прийомів. Якщо ж побічні реакції продовжують збільшуватися, то препарат замінюють іншим. Заміну проводять протягом 3-7 днів, знижуючи поступово дозу першого препарату і збільшуючи - другого. Будь-яке порушення схеми призначення препарату може спровокувати напад хвороби. Недопустимо раптово припиняти приймання препарату, оскільки це може стати причиною розвитку у хворого епілептичного статусу і його загибелі.

4 Безперервне лікування епілепсії продовжують ще 3-4 роки після зникнення всіх клінічних проявів хвороби. Потім протягом 1-2 років дозу препаратів поступово зменшують до повної відміни. Діти загалом краще реагують на раціональну терапію, однак повне вилікування хвороби у більшості випадків залишається проблематичним.

Терапія проти епілептичними засобами часто супроводжується різноманітними побічними ефектами.

Так, під час призначення хлоракону потрібно враховувати, що він подразнює слизову оболонку шлунка, може викликати запаморочення, загальну слабкість. У хворого, який тривалий час приймає цей препарат, необхідно постійно контролювати функцію печінки, нирок, стежити за картиною крові.



На фоні приймання клоназепаму можливі порушення координації рухів, дратівливість, депресивні явища, підвищена втомлюваність, нудота.

Приймання гексамідину в перші дні лікування може супроводжуватися легкою сонливістю, запамороченням, головним болем, нудотою, атаксією. При тривалому застосуванні препарату у хворих може розвиватися дефіцит фолієвої кислоти.

При лікуванні дифеніном можливі запаморочення, збудження, підвищення температури, утруднення дихання, нудота, блювання, тремор, ністагм, атаксія, алергічні реакції, гірсутизм, гіперплазія ясен.

Карбамазепін більшість хворих переносить добре. Іноді можливі нудота, втрата апетиту, головний біль, сонливість, атаксія, алергічні реакції, порушення картини крові (лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз), гепатит.

Етосуксимід може спричинити розлад функцій шлунка і кишечника, головний біль, запаморочення, висипання на шкірі, фотофобію, нейтропенію, агранулоцитоз, альбумінурію. Іноді препарат провокує “великі” судомні напади.

Приймання триметину може супроводжуватися фотофобією, гемералопією, висипаннями на шкірі, дерматитом, змінами формули крові (анемія, нейтропенія, агранулоцитоз, еозинофілія, моноцитоз), тератогенною дією. На фоні приймання препарату можливі напади епілепсії.

Ламотриджин може викликати алергічні реакції у вигляді висипань на шкірі, сонливість, посилення судомного синдрому, порушення функції печінки.

## **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ М'ЯЗОВОЇ СПАСТИЧНОСТІ**

Важлива роль у розвитку м'язової спастичності належить підвищенню рефлекторної збудливості сегментарного апарату. У формуванні цього стану є важливим стан вставних нейронів спинного мозку і стовбура. Цілком зрозуміло, що препарати які знижують збудливість системи вставних нейронів і пригнічують спинальні рефлекси, виявляють лікувальний ефект при спастичності. До таких препаратів відносять центральні міорелаксанти: *мідокалм*, *tizanідин* (*сирда-*

луд), похідні ГАМК (баклофен), похідні бензодіазепіну (клоназепам, сибазон, феназепам).

Мідокалм більшою мірою діє на вставні нейрони стовбура (нижню полегшувальну систему). Тизанідин, баклофен і бензодіазепіни переважно пригнічують рефлекси на рівні спинного мозку. Препарати усувають явища прояви спастичності, а у великих дозах спричиняють зниження тонуусу скелетних м'язів. На відміну від периферичних міорелаксантів центральні міорелаксанти не спричиняють тотального розслаблення попереочносмугастої мускулатури, слабо пригнічують вимушені рухи і не виключають дихання. Мідокалм, тизанідин та баклофен проявляють помірні седативні та снодійні властивості.

#### Показання до застосування:

- спастичність скелетних м'язів різного походження;
- інтоксикація стрихніном;
- правець;
- оперативні втручання на кінцівках (вправлення вивихів, репозиція кісткових уламків, операції на органах черевної порожнини під місцевою анестезією);
- хворобливо підвищений тонус скелетних м'язів, який супроводжує захворювання опорно-рухового апарату, невралгії, деякі гінекологічні хвороби.

## ПРОТИПАРКІНСОНІЧНІ ЗАСОБИ

Протипаркінсонічні засоби - це лікарські засоби, які використовують для лікування хвороби Паркінсона, явищ паркінсонізму та інших захворювань, спричинених порушенням обміну медіаторів екстрапірамідної системи головного мозку.

Встановлено, що при паркінсонізмі в екстрапірамідній системі (перш за все у нейронах чорної субстанції) різко знижений вміст дофаміну і послаблений його гальмівний вплив на холінергічні нейрони, які беруть участь у регуляції функції рухових нейронів спинного мозку. Розгальмування холінергічних та глутаматергічних активуючих впливів супроводжується появою ригідності (різко підвищений тонус м'язів), тремору (тремтіння кінцівок та ін.), гіпокінезії (скованість рухів). Змінюються хода та поза людини. Поступово розвиваються психічні порушення, страждає розумова діяльність.

Терапія паркінсонізму спрямована на відновлення динамічної рівноваги між медіаторними системами: активізація дофамінергічних нейронів та (або) зниження надмірної активності холінергічних та глутаматергічних нейронів екстрапірамідної системи.

### Класифікація препаратів

I Засоби, що покращують дофамінергічну передачу імпульсів.

1 Засоби, що відновлюють рівень дофаміну: *леводопа*; комбіновані препарати: *наком*, *мадопар*, *толкапон*, *сінемет*.

2 Засоби, які стимулюють дофамінові рецептори: *бромокриптин*.

3 Інгібітори моноамінооксидази В: *селегелін*.

II Засоби, що пригнічують глутаматергічні впливи: *мідантан*.

III Засоби, які пригнічують холінергічні впливи: *циклодол*, *біпериден*, *трипериден*.

У зв'язку з тим, що при паркінсонізмі знижений рівень дофаміну в базальних гангліях мозку, під час його лікування доцільно використовувати препарати, які підвищують рівень цього аміну в центральній нервовій системі. Дофамін не використовують як лікарський засіб через те, що він дуже погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Тому замість дофаміну використовують його попередник - *L-дофу* (діоксифенілаланін), який добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті та легко проникає у ЦНС. Там після декарбоксілювання діоксифенілаланін перетворюється на дофамін, який і поповнює запаси медіатора. Це й забезпечує лікувальний ефект леводопи. Препарат призначають всередину. Біодоступність при цьому становить близько 20-30%. Максимальна концентрація леводопи в крові спостерігається через 2-3 години після приймання. Початок терапевтичного ефекту спостерігається через тиждень, а максимальний ефект розвивається через місяць від початку лікування. В організмі леводопа біотрансформується шляхами декарбоксілювання, переамінування, метилювання і кон'югації. Швидкість інактивації леводопи залежить від вмісту вітаміну В<sub>6</sub> у крові, оскільки даний вітамін є кофактором ферменту, що руйнує леводопу.

У зв'язку з частковим перетворенням леводопи у дофамін у периферичних тканинах під дією ДОФА-декарбоксілази розвивається ряд побічних ефектів (нудота, блювання, порушення серцевого ритму, ортостатична гіпотензія). Ці ускладнення можна суттєво зменшити,

комбінуючи леводопу з інгібіторами периферичної ДОФА-декарбоксілази, які не проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Наприклад, комбіновані таблетки, до складу яких входять леводопа і карбідopa (інгібітор ДОФА-декарбоксілази), мають назву “Наком” або “Синемет”. Комбінація леводопи з бенсеразидом має назву “Мадопар”. Комбіновані препарати не показані за наявності захворювань ендокринної системи, печінки, нирок, серця, при психозах. Молодим людям до 25 років дані препарати протипоказані (ріст кісток повинен бути завершений).

*Бромокриптин* є агоністом дофамінових рецепторів. Як правило, його приймають у комбінації з леводопою.

Для посилення дофамінергічних впливів у екстрапірамідній системі використовують препарати, які уповільнюють процеси інактивації дофаміну за рахунок блокування ферменту моноамінооксидази В (МАО-В). До селективних незворотних блокаторів МАО-В належить *селегелін (депреніл)*.

До препаратів, які пригнічують глутаматергічні впливи, належить *мідантан*. Механізм дії препарату полягає в блокаді глутаматних рецепторів (NMDA-рецептори), що супроводжується зниженням надмірного стимулювального впливу глутамату. Частково у механізмі дії мідантану має значення його холіноблокувальна здатність. Мідантан всмоктується із шлунково-кишкового тракту повільніше, ніж леводопа (максимальна концентрація в крові спостерігається через 4 години). Із організму препарат повільно виводиться у незміненому вигляді через нирки (період напіввиведення – одна доба). Мідантан має також протівірусну активність.

Центральні холіноблокатори (*циклодол, біпериден* та ін.) проявляють протипаркінсонічну дію завдяки блокуванню М-холінорецепторів базальних ядер мозку.

Протипаркінсонічні препарати зменшують м'язову ригідність, тремор, слинотечу, виділення секрету потових і сальних залоз.

Препарати призначають при хворобі Паркінсона, симптоматичному паркінсонізмі, екстрапірамідних розладах, спричинених прийманням нейролептиків.

Під час лікування препаратами, які покращують дофамінергічні впливи, можливі диспепсичні розлади, хореатетодні гіперкінези, головний біль, ортостатична гіпотензія, порушення серцевого ритму.

При прийманні мідантану мають місце диспепсичні розлади, слабкість, головний біль, безсоння.

Холіноблокатори можуть викликати ускладнення, пов'язані з блокуванням М-холінорецепторів у периферичних органах та тканинах (сухість у роті, порушення акомодатції, підвищення внутрішньоочного тиску, тахікардія, зниження тонуусу м'язів кишечника та ін.).

## **ПСИХОТРОПНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

Психотропними називають лікарські засоби, що вибірково впливають на емоції, пізнавальну сферу і поведінку людини. За даними ВООЗ одна третина дорослого населення розвинутих країн приймає психотропні препарати. Призначені ці засоби для використання в разі порушень психіки і так званих пограничних станах. “Датою народження” психотропних засобів вважають 1952 рік, коли група французьких психіатрів з успіхом застосувала для купірування психомоторного збудження аміназин. Цей лікарський засіб і до сьогоднішнього дня залишається одним із основних препаратів для лікування шизофренії та інших психічних розладів.

Нині до психофармакологічних засобів належать кілька груп препаратів:

- нейролептики;
- транквілізатори;
- загальноседативні засоби;
- антидепресанти;
- солі літію;
- психостимулювальні засоби;
- ноотропні засоби;
- засоби загальнотонізуючої дії та адаптогени;
- психодислептики (галюциногени).

Основою механізмів дії психотропних засобів є їх здатність втручатися в нейромедіаторні процеси в ЦНС; взаємодіяти з рецепторами; змінювати процеси синтезу, вивільнення, депонування та інактивації медіаторів.

Медіаторами у ЦНС є амінокислоти (глутамінова, аспарагінова,  $\gamma$ -аміноасляна кислоти, гліцин), моноаміни (дофамін, норадреналін,

серотонін), ацетилхолін, пептиди (опіоїдні пептиди, субстанція Р та ін.), гістамін, оксид азоту.

Амінокислоти та ацетилхолін є нейромедіаторами, які здійснюють “швидку сигналізацію”. Основним збуджувальним медіатором у ЦНС є глутамінова кислота, а основними гальмівними -  $\gamma$ -аміномасляна кислота і гліцин.

Ацетилхолін в основному виконує функцію збуджувального медіатору. Відповідні його ефекти реалізуються через стимуляцію М-холінорецепторів, велика кількість яких розміщена в базальних гангліях. Вони беруть участь у проведенні висхідних кортикальних сигналів і в процесах формування пам'яті.

Крім системи “швидкої сигналізації”, в головному мозку функціонує система “повільної сигналізації”, основними нейромедіаторами якої є моноаміни. Функція центральної моноамінергічної системи до кінця не з'ясована, але порушення моноамінергічної медіації мають значення в патогенезі ряду захворювань, таких як паркінсонізм, депресії, мігрень, шизофренія.

## НЕЙРОЛЕПТИКИ

Нейролептики - численна група психотропних препаратів, які пригнічують ЦНС і здатні усувати психомоторне збудження різного генезу, ослаблювати розлади сприйняття і мислення, зменшувати продуктивну симптоматику психозів (марення, галюцинації, манії).

Нині ці препарати є основними в лікуванні психічних захворювань і розладів психіки.

### Класифікація препаратів

- 1 Похідні фенотіазину: *аміназин, фторфеназин, трифтазин, тизерцин, френолон, мажептил.*
- 2 Похідні бутирофенону: *галоперидол, дроперидол, триседил.*
- 3 Похідні дифтордифенілбутану: *пімозид, флуспірилен, пенфлуридол.*
- 4 Похідні тіоксантену: *хлорпротиксен, тіотиксен.*
- 5 Алкалоїди раувольфії: *резерпін.*
- 6 Похідні індолу: *моліндол.*
- 7 Похідні дибензодіазепіну: *клозанін.*
- 8 Похідні бензаміду: *сульпірид.*

Найбільш широко застосовуються в психіатричній практиці похідні фенотіазину, бутирофенону та дифтордифенілбутану. Препарати інших груп мають другорядне значення.

У механізмі дії нейролептиків різної хімічної будови важливе місце відводять їх здатності блокувати D<sub>2</sub>-дофамінергічні, α-адренергічні, М-холінергічні, Н<sub>1</sub>-гістамінергічні та серотонінергічні рецептори в ЦНС. Головним фактором, який визначає їх психотропний ефект, є здатність препаратів блокувати дофамінергічні та α-адренергічні рецептори мозку. Дія препаратів локалізується переважно в трьох структурах мозку: ретикулярній формації (висхідна активуюча частина, від активності якої залежать увага, збудження, тривога), лімбічній системі (відповідальна за емоції), гіпоталамусі (здійснює регуляцію вегетативної нервової системи та гіпофізарно-ендокринний контроль). Висхідні аксони клітин цих структур досягають кори головного мозку. Таким чином, підкіркові структури мозку модифікують роботу кори.

Є докази того, що характерні для шизофренії психічні розлади перш за все пов'язані з гіперфункцією дофамінергічних систем.

Застосування нейролептиків супроводжується зниженням надмірної активності катехоламінової медіації, нормалізує патологічні зміни в балансі модулювальних систем мозку.

На синаптичному рівні в механізмі дії нейролептиків можна виділити такі моменти:

- конкурентна блокада рецепторів постсинаптичної мембрани;
- пригнічення процесу звільнення нейромедіаторів у синаптичну щілину та їх зворотного захвату пресинаптичними закінченнями (це супроводжується посиленням ферментативним руйнуванням медіатору як у нервовому закінченні, так і в позаклітинному просторі);
- блокування гальмівних пресинаптичних рецепторів, які регулюють інтенсивність синаптичної передачі за механізмом позитивного зворотного зв'язку.

Фармакологічні ефекти нейролептиків перелічені та описані нижче.

1 Нейролептичний (психоседативний) ефект зумовлений центральним α-адрено-, М-холіно-, гістамінолітичним впливом препаратів,

який реалізується переважно у висхідній частині ретикулярної формації. Проявляється він в'ялістю, апатією, психічною загальмованістю, зниженням мотивації та ініціативи, втратою інтересу до навколишнього середовища, вираженою руховою загальмованістю, усуненням психічного збудження, колаптоїдними реакціями.

2 Антипсихотичний ефект зумовлений дофамінолітичним і меншою мірою серотонінолітичним впливом препаратів. Проявляється він усуненням стійких патологічних змін особистості, асоціальних рис поведінки, марення, галюцинацій і маній; посиленням мотивації та ініціативи; підвищенням інтересу до навколишнього середовища. Крім того, з блоком дофамінових рецепторів пов'язані екстрапірамідні розлади типу паркінсонізму.

Питома вага нейролептичного та антипсихотичного ефектів при дії різних препаратів різна. Тому з практичної точки зору всі нейролептики поділяють на дві групи:

а) нейролептики з вираженим седативним ефектом, який домінує над антипсихотичним (аміназин, тизерцин, дроперидол та ін.), застосовують для купірування психозів із загальним збудженням, неспокоєм, агресією;

б) нейролептики з вираженим антипсихотичним ефектом (мажеп-тил, триседил, флуспірилен, галоперидол та ін.) використовують для лікування хворих зі стійкою психотичною симптоматикою (галюцинаціями, маренням, маніями).

3 Протиблювотний ефект нейролептиків зумовлений блокадою дофамінових рецепторів тригерної зони, яка знаходиться на дні 4-го шлуночка мозку. Препарати ефективні у всіх випадках нудоти та блювання, розвиток яких реалізується через тригер-зону (блювання "центрального" походження): при інтоксикаціях, опроміненні, токсикозі вагітних і т.п.

4 Зниження м'язового тону і рухової активності (міорелаксуюча дія). Нейролептики забезпечують розслаблення скелетних м'язів за рахунок блокади  $\alpha$ -адренорецепторів низхідного відділу ретикулярної формації.

5 Потенціювання наркозу та аналгезії. Ця властивість зумовлена блокадою  $\alpha$ -адрено-, М-холіно- і гістамінових рецепторів ретикулярної формації стовбура мозку та зниженням потоку активуючих впливів на кору. Найбільший потенціувальний ефект характерний для



дроперидолу, який широко застосовують для профілактики травматичного, опікового, кардіогенного шоків та для нейролептаналгезії.

6 Гіпотермічна дія (зниження температури тіла). Найчастіше з цією метою застосовують аміназин. Температура тіла знижується за рахунок збільшення тепловіддачі та зниження теплопродукції. Збільшення тепловіддачі зумовлене, з одного боку, розширенням судин, що виникає у відповідь на блок периферичних  $\alpha$ -адренорецепторів, а з іншого - пригніченням центру теплорегуляції в гіпоталамусі. Зниження теплопродукції зумовлене пригніченням окислювальних процесів у тканинах. Цей ефект нейролептиків принципово відрізняється від жарознижувальної дії ненаркотичних аналгетиків, яка виражена тільки при підвищеній температурі тіла. Аміназин є одним із компонентів літичних сумішей, які використовують у хірургії для штучного охолодження.

7 Зниження артеріального тиску при застосуванні нейролептиків є наслідком їх периферичної  $\alpha$ -адреноблокувальної дії і пригнічення активності судинорухового центру і спазмолітичною дією препарату.

8 Пригнічення негативних емоцій (неспокій, страх, загальне збудження).

9 Протиалергічна дія зумовлена блокадою  $H_1$ -гістамінових рецепторів. Найбільше виражений цей ефект у дипразину (піпольфену).

10 М-холіноблокувальний ефект проявляється зниженням секреції слинних, бронхіальних і травних залоз.

Метаболізм, розподілення і виведення нейролептиків можна розглянути на прикладі аміназину. Препарат вводять всередину або парентерально. Тривалість його терапевтичної дії становить 6 годин. Із шлунково-кишкового тракту всмоктується близько 30% препарату. Метаболізм аміназину відбувається у печінці. Виводиться препарат через нирки і кишечник протягом багатьох днів.

Галоперидол проявляє більш швидкий ефект. Максимальна його концентрація накопичується в крові через 2-6 годин після приймання всередину і зберігається на високому рівні до трьох діб.

Клозапін має ще більш швидкий, але короткочасний ефект. Максимальна концентрація клозапіну в крові спостерігається через 2 години, а основна частина прийнятої дози виводиться із організму протягом доби.

Нейролептики застосовують у медичній практиці за такими показаннями.

1 Шизофренія, маніакально-депресивні психози в маніакальній фазі, порушення психіки при органічних ураженнях мозку, епілепсії та ін.

2 Загострення ендогенних психозів з галюцинаціями, маренням, маніями, агресивністю.

3 Гострі психічні розлади з психомоторним збудженням, реактивні стани при травмах, інфекціях і т.п.

4 Делирій і абстинентний синдром.

5 Вегетоневрози при ішемічній хворобі серця, виразковій хворобі шлунка, в клімактеричному періоді, при гіпертонічному кризі з явищами енцефалопатії.

6 Нудота і блювання різної природи, стійка гикавка.

7 Травматичний та опіковий шоки (препарати вводять внутрішньовенно крапельно для покращання кровопостачання внутрішніх органів).

8 Нейролептаналгезія (різновид загальної анестезії під час операцій, при тяжких опіках, травмах і т.п.).

Застосування нейролептиків може супроводжуватися розвитком багатьох побічних ефектів.

1 У перші 10-12 годин після прийняття нейролептиків можуть відзначатися тахікардія, зниження артеріального тиску (до ортостатичного колапсу), мимовільні скорочення м'язів обличчя і верхніх кінцівок.

2 Через 2-3 тижні регулярного приймання препаратів можуть з'явитися скороминучі больові відчуття, парестезії, диспепсія, тимчасове підвищення або зниження температури тіла, порушення акомодатції, слинотеча, сухість у роті.

3 Екстрапірамідні розлади (паркінсонізм, дискінезії різної локалізації і вираженості, м'язові дистонії). У жінок ці ускладнення трапляються в 2-3 рази частіше, ніж у чоловіків. Патогенез екстрапірамідних розладів зумовлений блокадою гальмівних дофамінергічних впливів клітин чорної субстанції на нейрони блідої кулі і хвостатого ядра. В результаті цього посилюється потік полегшуючих впливів на мотонейрони спинного мозку. З'являються ригідність м'язів, тремор та інші екстрапірамідні розлади. Дана патологія буває у 25-38% хворих,

що приймають нейролептики. Вона менш виражена при прийманні препаратів, які вибірково блокують дофамінові рецептори в межах лімбічної системи, кори мозку, а також проявляють супутні М-холіноблокувальні властивості. Так, навіть при довготривалому прийманні клозепіну екстрапірамідні розлади відсутні.

4 Гепатотоксичність більш характерна для нейролептиків групи фенотіазину. У хворих у результаті холестазу та осередкових уражень паренхіми печінки розвивається жовтяниця.

5 Алергічні реакції у вигляді шкірних симптомів (свербіж, висипання, екзема на руках і обличчі), набряк Квінке.

6 Порушення з боку крові: лейкопенія, агранулоцитоз, підвищення показника ШОЕ. Іноді спостерігаються еритропенія, диспротеїнемія.

7 Офтальмологічні порушення у вигляді помутніння рогівки і кришталіка зумовлені порушенням пігментного обміну в результаті активації нейролептиками секреції меланостимулювального гормону.

8 Ендокринні порушення у вигляді підвищення секреції меланостимулювального гормону і пролактину та одночасного зниження продукції соматотропного, адренкортикотропного, тиреотропного, гонадотропних гормонів, окситоцину і вазопресину. Це є причиною галактореї та аменореї у жінок, гінекомастії та імпотенції у чоловіків та інших гормональних розладів.

9 У 30% випадків при раптовому перериванні лікування фенотіазиновими препаратами розвивається синдром відміни, який проявляється нудотою, блюванням, погіршенням психічного стану.

10 Іноді розвивається злякисний нейролептичний синдром, який зумовлений ідіосинкразією до препаратів. У пацієнтів спостерігаються ригідність м'язів, різко підвищена температура тіла, порушення свідомості й серцево-судинної системи. 10-20% пацієнтів зі злякисним нейролептичним синдромом помирає. Для лікування нейролептичного синдрому застосовують діазепам, бромокриптин і дантролен.

Лікарської залежності до нейролептиків не розвивається.

## АНТИДЕПРЕСАНТИ

Антидепресанти - це засоби різної хімічної будови, які здатні виводити людину зі стану депресії і субдепресії, повертати інтерес до життя, активність та оптимізм.

Нині у світі відзначається прогресуюче зростання частоти депресій (3-5% населення земної кулі страждає цією недугою).

### Класифікація препаратів

I Засоби, що зменшують зворотне нейрональне захоплення моноамінів (трициклічні антидепресанти).

1 Засоби невідбиркової дії, що блокують нейрональне захоплення серотоніну та норадреналіну: *імізін, амітриптилін, азафен, фторацизин*.

2 Засоби відбиркової дії:

2.1 Препарати, що блокують нейрональне захоплення серотоніну: *флуоксетин, флувоксамін, серталін*.

2.2 Препарати, що блокують нейрональне захоплення норадреналіну: *мапротилін*.

II Засоби, що блокують моноамінооксидазу (MAO).

1 Препарати невідбиркової і незворотної дії (блокатори MAO-A і MAO-B): *ніаламід, трансамін*.

2 Препарати відбиркової і зворотної дії (інгібітори MAO-A): *мок-лобемід, піразидол, інказан*.

Трициклічні антидепресанти пригнічують зворотне нейрональне захоплення моноамінів. Препарати цієї групи гальмують зворотне нейрональне захоплення норадреналіну, дофаміну і серотоніну. Крім того, ці лікарські засоби сенсibiliзують постсинаптичні рецептори до відповідних медіаторів і блокують на пресинаптичних мембранах  $\alpha 2$ -адренорецептори, які обмежують викид медіатора за принципом зворотного негативного зв'язку. В результаті концентрація медіатора в синаптичній щілині збільшується. Це й забезпечує антиастенічну та антидепресивну дію препаратів.

Механізм дії блокаторів MAO пов'язаний із пригніченням активності моноамінооксидази, яка локалізована в мітохондріях адренергічних і серотонінергічних нервових закінчень, а також у внутрішніх органах (печінка, тонкий кишечник та ін.). В результаті блокади MAO

уповільнюється інактивація моноамінів: серотоніну, норадреналіну та дофаміну, що супроводжується посиленням виходом цих медіаторів у синаптичну щілину при надходженні імпульсів. Особливість препаратів невибіркової дії (блокують як MAO-A, так і MAO-B) полягає у тому, що вони незворотно пригнічують активність MAO, тому як ефективність, так і токсичність цих препаратів вища, ніж у інших антидепресантів.

Фармакологічні ефекти антидепресантів перелічені нижче.

1 Препарати цієї фармакологічної групи підвищують настрій; усувають нудьгу, пригніченість, відчуття безнадійності, суїцидальні думки.

2 Ряд препаратів, крім того, проявляє седативний ефект, який зумовлений M-холіноблокувальними властивостями. Проявляється він зменшенням неспокою, тривоги, страху.

3 Для деяких препаратів характерний додатковий психозбуджувальний ефект (інгібітори MAO). Він зумовлений активацією норадренергічної передачі в ЦНС. У хворих відновлюються мотивація та ініціатива, зменшується розумова та фізична втома.

4 Для деяких препаратів (імізін та ін.) характерні периферичні M-холіноблокувальний, спазмолітичний і антигістамінний ефекти.

Препарати цієї фармакологічної групи застосовують при депресіях та субдепресіях, при неврастенії з елементами депресії, астенії, енурезі, неврозах, нав'язливих станах, розладах сну на ґрунті депресії та ін.

Як правило, препарати призначають 1-2 рази на день. Терапевтичний ефект спостерігається через 7-14 днів. Ефект препаратів, які пригнічують нейрональне захоплення серотоніну (флуоксетин, серталін та ін.), розвивається повільно (через 1-4 тижні). Курс лікування визначають індивідуально - від 1 до 6 місяців. Одночасне призначення інгібіторів MAO і трициклічних антидепресантів недопустиме, оскільки може спровокувати тяжкі ускладнення, аж до смерті пацієнта.

При застосуванні антидепресантів можливе зниження артеріального тиску, серцеві аритмії, порушення провідності. Під час лікування інгібіторами MAO можуть спостерігатися підвищення артеріального тиску, тахікардія, психічне збудження. У деяких пацієнтів розвиваються жовтяниця, алергічні реакції, порушується кровотворення. Три-

циклічні антидепресанти завдяки М-холіноблокувальним властивостям можуть стати причиною сухості у роті, затримки сечовиведення, запорів, загострення глаукоми. Інгібітори MAO-A і MAO-B можуть спровокувати так званий “сирний синдром”. Суть його полягає в тому, що ці препарати можуть посилювати ефекти біогенних судинозвужувальних моноамінів - тираміну і фенілетиламіну, які містяться в таких харчових продуктах, як сир, вершки, боби, кава, пиво, вино та ін. У звичайних умовах ці моноаміни інактивуються під впливом MAO печінки і тонкого кишечника. При одночасному застосуванні препаратів - інгібіторів MAO-A і MAO-B і вживанні в їжу вищезазначених продуктів проявляється судинозвужувальна дія тираміну і фенілетиламіну - розвивається різке підвищення артеріального тиску. У препаратів, які вибірково блокують MAO-A, дія більш коротка і ймовірність гіпертонічного кризу при прийманні продуктів, що містять тирамін, низька. Крім того, інгібітори MAO проявляють психостимулювальний ефект (викликають ейфорію, безсоння та ін.).

## ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МАНІЙ

Для лікування маній використовують препарати літію: *літію карбонат*, *літію оксибутират*. Ці препарати мають вузьке застосування в психіатрії: вони здатні попереджувати й усувати маніакальні прояви психозів з їх симптоматикою (ейфорія, легковажність, надмірний оптимізм, маніакальні ідеї, мовне та рухове збудження та ін.).

Точний механізм дії солей літію не з'ясований. Іони літію здатні заміщати іони натрію у клітинах. Літій через швидкі натрієві канали входить всередину клітини, де частково заміщає іони натрію. Однак літій повільно виводиться із клітин, що впливає на процеси деполяризації мембран клітин. Крім того, літій зменшує на синаптичному рівні вивільнення норадреналіну і дофаміну. Крім того, літій впливає на вторинні посередники (інозитол і діацилгліцерол) в системі передачі збудження з  $\alpha$ -адренорецепторів і М-холінорецепторів. Є дані про те, що літій блокує аденілатциклазу і таким чином знижує утворення цАМФ всередині клітин. У результаті всіх вищезазначених механізмів нормалізуються процеси деполяризації і реполяризації мембран, син-

тез і вивільнення медіаторів, спряження передачі збудження з рецепторів на клітини органів і т.д. Під впливом тривалого застосування літію відбуваються втрата організмом натрію, магнію, води і затримка іонів кальцію.

При ентеральному введенні солі літію добре всмоктуються із кишечника, потрапляють у кров і повільно проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Виводяться препарати літію нирками.

Найбільш поширеним препаратом є літію карбонат. Дія препарату розвивається через 2-6 тижнів. Тривалість лікування не менше ніж 2 роки. Зате ремісії тривають 10-12 років і довше. Успіх лікування залежить від дотримання точності в режимі приймання препарату. Додобові дози індивідуальні і коливаються від 0,6 до 1,6 г. Завдання лікаря полягає в підтриманні стабільної концентрації препарату в крові та мозку. Концентрація літію в плазмі крові повинна бути в межах 0,6-1 мекв/л.

Показаннями до застосування солей літію є профілактика і лікування маніакальних станів.

Застосування препаратів літію може супроводжуватися такими побічними ефектами, як диспепсія, тремтіння кінцівок, підвищена втомлюваність, сонливість, головний біль, дисфункція щитовидної залози, діарея, поліурія, спрага, порушення балансу електролітів і розлади функції нирок.

При отруєнні солями літію (можливе при передозуванні препаратів літію, при зниженому рівні натрію в організмі: безсольова дієта, застосування сечогінних препаратів та ін.) спостерігаються блювання, діарея, атаксія, судоми та інші ознаки. У тяжких випадках розвивається кома і можлива смерть пацієнта. Лікування гострих отруєнь солями літію спрямоване на швидке виведення літію із організму. Для цього призначають осмотичні діуретики (маніт), натрію гідрокарбонат. У тяжких випадках показаний гемодіаліз.

# ТРАНКВІЛІЗАТОРИ

Транквілізатори - це психотропні засоби, які пригнічують ЦНС і проявляють при цьому анксиолітичну активність (зменшують внутрішнє напруження, неспокій, тривогу, страх). Препарати цієї групи ефективні при невротичних і неврозоподібних станах. Уперше транквілізатори були синтезовані в 1955 році.

## Класифікація препаратів

1 Агоністи бензодіазепінових рецепторів:

1.1 Тривалої дії (час напіввиведення - 24-48 годин): *діазепам (сибазон, седуксен, валіум), феназепам, хлордіазепоксид (еленіум, хлосепід).*

1.2 Середньої тривалості дії (час напіввиведення - 6-24 години): *нозепам (оксазепам, тазепам), лоразепам, алпразолам.*

1.3 Короткої тривалості дії (час напіввиведення - менше 6 годин): *мідазолам (дормікум).*

2 Агоністи серотонінових рецепторів: *буспірон.*

3 Засоби різного типу дії: *амізил, тріоксазин, оксилідин.*

4 “Денні” транквілізатори:

4.1 Похідні бензодіазепіну: *гідазепам, мезапам (рудотель, медазепам), дикалій клоразепат (транксен).*

4.2 Різної хімічної будови: *піроксан (α-адреноблокатор), пірацетам (ноотропний засіб), фенібут.*

## Транквілізатори - похідні бензодіазепіну

Препарати цієї фармакологічної групи є агоністами бензодіазепінових рецепторів, які функціонально зв'язані з ГАМКА-рецепторами. При взаємодії цих засобів з бензодіазепіновими рецепторами спостерігається алостерична активація ГАМКА-рецепторів. Таким чином, бензодіазепіни чинять ГАМК-міметичну дію, в результаті чого збільшується частота відкривання іонофорів Cl<sup>-</sup>, що супроводжується збільшенням потоку іонів Cl<sup>-</sup> у середину клітини. Розвивається гіперполяризація мембрани і знижується нейрональна активність.

Найбільш багатими на бензодіазепінові рецептори в ЦНС є лімбічна система (насамперед мозковий мигдалик і його зв'язки з гіпока-



мпом) та кора головного мозку. В меншій кількості ці рецептори містяться в гіпоталамусі, таламусі, мозочку, спинному мозку.

Для транквілізаторів цієї групи характерні нижче перелічені фармакологічні ефекти.

1 Анксіолітичний (протитривожний) ефект зумовлений впливом препаратів на лімбічну систему. Цей ефект проявляється зменшенням емоційної лабільності, зниженням психічної напруженості, тривоги, страху. Життєві ситуації, які до цього розцінювалися як стресові, хворий сприймає більш спокійно, тверезо. Критичне ставлення до подій та вчинків зберігається повністю.

2 Седативний ефект зумовлений дією бензодіазепінів на відповідні рецептори в ретикулярній формації стовбура мозку. Крім того, препарати підвищують активність внутрішньокіркових гальмівних нейронів. Психоседативний ефект є причиною зниження швидкості й точності реакцій на зовнішні подразники, розвитку сонливості, зниження працездатності. Амбулаторне призначення бензодіазепінів диспетчерам, водіям, монтажникам, будівельникам та людям інших професій, робота яких потребує підвищеної уважності, недопустиме.

3 Снодійний ефект розвивається в результаті того, що зменшується емоційне напруження. Препарати сприяють засинанню та збільшують загальну тривалість сну за рахунок неглибоких стадій (переважно другої). Фазу десинхронізованого сну транквілізатори укорочують, але менше, ніж похідні барбітурової кислоти.

4 Міорелаксуючий ефект похідних бензодіазепіну зумовлений впливом препаратів на вставні ГАМК-ергічні нейрони на рівні спинного мозку, з участю яких здійснюється гальмівна регуляція функцій мотонейронів.

5 Протисудомний ефект зумовлений здатністю бензодіазепінів пригнічувати судомні розряди в гіпокампі, який у першу чергу включається в патогенез більшості судомних реакцій.

6 Амнестичний ефект бензодіазепінів зумовлений зниженням активності кори головного мозку.

7 Потенціювання дії препаратів, які пригнічують центральну нервову систему, в тому числі наркотичних аналгетиків.

У медичній практиці транквілізатори - похідні бензодіазепіну застосовують за такими показаннями:

1 У психіатричній і неврологічній практиці бензодіазепіни застосовують при так званих пограничних станах: неврозах, психопатіях, невротичних реакціях та ін.

2 Транквілізатори поряд з основною терапією призначають для лікування ряду терапевтичних захворювань, в основу яких покладений невротичний фактор: стенокардія, перенесений інфаркт міокарда, кардіалгія, загострення гіпертонічної хвороби, виразкова хвороба, бронхіальна астма та ін.

3 Епілептичний статус, епілепсія, м'язовий гіпертонус на ґрунті травм ЦНС, інсультів.

4 Для премедикації у пацієнтів з високою психоемоційною лабільністю, для атаралгезії (транквілоаналгезії) у дітей, людей похилого віку та у хворих з високим анестезіологічним ризиком; при лікуванні травм та опіків, для профілактики шоку.

5 Стресові ситуації у здорових людей для попередження невротичних зривів. Певну перевагу для людей, професія яких потребує зібраності та уваги, мають "денні" транквілізатори.

6 Атаралгезія (використовують комбінацію транквілізатора з наркотичним анальгетиком, наприклад – сибазон з фентанілом або промедолом).

7 Порушення сну.

Будучи ліпофільними сполуками, бензодіазепіни легко всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, добре проникають через гематоенцефалічний та інші тканинні бар'єри. В організмі похідні бензодіазепіну зазнають біотрансформації. Препарати короткої дії (оксазепам, грандаксин та ін.) біотрансформуються шляхом глюкуронізації, а препарати тривалої дії піддаються деметилуванню з утворенням активних метаболітів. Незмінені препарати та їх метаболіти виводяться переважно нирками, частково – кишечником.

Приймання транквілізаторів може супроводжуватися сонливістю, зниженням працездатності, м'язовою слабкістю, уповільненням психомоторних реакцій та інтелектуальних функцій, порушенням менструального циклу, зниженням лібідо. Пацієнтам, професія яких потребує уважності та швидкої реакції, амбулаторно бензодіазепіни призначати не можна. Похідні бензодіазепіну іноді токсично впливають на плід у вагітних жінок. Тривале приймання препаратів спричиняє розвиток лікарської залежності. При раптовій відміні препаратів розви-

ваються безсоння, тривога, збудження, судоми. Характерні підвищення чутливості до світла і звуку, зміни зорового сприйняття. Для профілактики абстиненції транквілізатори слід призначати по можливості короткими курсами, уникати раптових перерв при прийманні і поступово знижувати дозу по закінченні терапії.

Необхідно враховувати, що алкоголь потенціює дію транквілізаторів і така комбінація може стати причиною коматозного стану, зниження артеріального тиску, пригнічення дихання та інших симптомів отруєння. Лікування гострих отруєнь транквілізаторами проводиться за допомогою засобів симптоматичної терапії. Доведений антагонізм між бензодіазепінами та еуфіліном, який вводять при їх передозуванні.

## **Агоністи серотонінових рецепторів**

До агоністів серотонінових рецепторів належить *буспірон*. Препарат блокує 5-HT<sub>1A</sub> серотонінові рецептори, що супроводжується зменшенням синтезу і вивільнення серотоніну. Буспірон проявляє виражений анксиолітичний ефект, який розвивається протягом 1-2 тижнів. Препарат не проявляє седативної, міорелаксуючої і протисудомної дії. Призначають буспірон всередину. Препарат добре всмоктується із кишечника, біотрансформується в печінці, метаболіти виводяться нирками. Буспірон добре переноситься пацієнтами. Іноді можливі такі побічні ефекти, як головний біль, диспепсія, роздратованість.

## **Транквілізатори різної хімічної будови**

До даної групи препаратів відносять *амізил*. Препарат блокує центральні М-холінорецептори на рівні ретикулярної формації головного мозку. Амізил проявляє також седативний, протисудомний, протикашльовий, анестезувальний і антигістамінний ефекти. Внаслідок блокування периферичних М-холінорецепторів можливі сухість у роті, мідріаз. Також амізил зменшує спазм гладеньких м'язів.

Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, виводиться із сечею. Тривалість дії – кілька годин.

## **Денні транквілізатори**

Денні транквілізатори можуть проявляти, крім анксиолітичного, також заспокійливий, міорелаксуючий, протисудомний ефекти. Однак міорелаксуючий і седативний ефекти значно менше виражені. А у де-

яких препаратів заспокійлива дія поєднується з активуючим ефектом. У зв'язку з цим денні транквілізатори менше пригнічують працездатність протягом дня, за що й отримали назву «денні». Даним препаратам надають перевагу при призначенні дітям, пацієнтам похилого віку та ослабленим хворим.

## СЕДАТИВНІ ЗАСОБИ

Седативні засоби - це заспокійливі препарати, які знижують збудливість ЦНС та її реактивність до різних стимулів. Силою пригнічувальної дії на нервову систему ці засоби значно поступаються нейролептикам і транквілізаторам. Седативні засоби не впливають на емоційну сферу, не усувають відчуття страху і неефективні при психічних розладах.

### Класифікація препаратів

1 Солі бромистоводневої кислоти - *натрію та калію броміди*.

2 Седативні засоби рослинного походження: *настої та настойки валеріани, собачої кропиви, пасифлори, півонії* та ін., а також виготовлені на їх основі комбіновані препарати (*валокоордин, корвалол, корвалдін, заспокійливі збори, мікстура Павлова, мікстура Бехтерева, мікстура Кватера, «Новопасит», «Персен»* та ін.).

3 Барбітурати в субгіпнотичних дозах (1/3-1/10 снодійної дози): *фенобарбітал, барбітал натрію, барбаміл*.

Механізм дії більшості седативних засобів залишається невідомим. Однак встановлено, що седативні засоби позбавлені спрямованої дії на «рецепторне поле» клітин і на обмін нейромедіаторів. В основу седативної дії препаратів покладено вплив переважно на кору головного мозку за рахунок посилення процесів гальмування (не змінюючи процесів збудження). Таким чином, седативні препарати відновлюють баланс нервових процесів.

Для седативних препаратів характерні такі фармакологічні ефекти:

1 Заспокійливий ефект без суттєвих змін нормального функціонування ЦНС. Препарати зменшують підвищену дратівливість.

2 Седативні засоби посилюють дію снодійних засобів та аналгетиків.

3 Препарати цієї групи полегшують настання природного сну і поглиблюють його, хоча власне снотворної дії не мають.

4 Броміди проявляють протиепілептичні властивості, хоча суттєво поступаються іншим протиепілептичним засобам.

Показаннями до застосування седативних засобів є:

1 Підвищена збудливість, нервозність, неврози.

2 Дискомфорт у ділянці серця, дистонії органів з гладенькою мускулатурою.

3 Погіршене засинання.

4 Початкові форми гіпертонічної хвороби.

5 Епілепсія (солі бромю).

Броміди добре всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. Розподіляючись в організмі, вони сприяють виведенню хлоридів із сечею. Навпаки, підвищене надходження хлоридів у організм значно прискорює виведення бромідів. Таким чином, кількість бромю в організмі можна легко регулювати не лише за допомогою дози препарату, а й зміною кількості вживаних хлоридів. Виводяться броміди із організму в основному через нирки. Тривалість їх виведення із організму - 1-2 місяці. Препаратам бромю властива здатність до кумуляції. Тому, незважаючи на велику широту терапевтичної дії, тривале приймання бромідів може стати причиною хронічного отруєння - бромізму. Основними симптомами його є загальна загальмованість, зниження пам'яті. Одночасно спостерігаються запальні явища з боку слизових оболонок ротової порожнини, бронхів, кишечника, які супроводжуються кашлем, ринітом, кон'юнктивітом, проносами. Типовою ознакою є висипання на шкірі. При появі симптомів бромізму препарати бромю треба негайно відмінити. Лікування полягає в призначенні великих кількостей кухонної солі (до 20-25 грамів) та води, сечогінних препаратів.

Препарати із коренів та кореневищ валеріани, крім седативної дії, проявляють також спазмолітичний ефект. Ці засоби малотоксичні, тому їх можна приймати тривалий час.

# ПСИХОСТИМУЛЮВАЛЬНІ ЗАСОБИ

Психостимулятори - це лікарські препарати, під впливом яких вибірково підвищуються психічна діяльність і фізична працездатність, покращується настрій і зменшується відчуття втоми, голоду та спраги, зникають сонливість і негативні емоційні переживання.

## Класифікація препаратів

- 1 Похідні фенілалкіламіну: *фенамін (амфетамін)*,
- 2 Похідні сидноніміну: *сиднокарб*.
- 3 Похідні пурину (ксантину): *кофеїн*.
- 4 Похідні піперидину: *меридил*.

## Фенілалкіламіни

Першим представником фенілалкіламінів є *фенамін*, який був синтезований у 1910 році. Було встановлено, що у людини цей препарат підвищує рухову і психічну активність, знижує втому, покращує настрій, викликає відчуття припливу сил і відстрочує потребу у сні. Однак підвищення фізичної і розумової діяльності відбувається за рахунок використання резервних можливостей організму. Через це систематичне приймання подібних препаратів особливо небезпечне. Після приймання подібних препаратів для компенсації виснажених енергетичних резервів організму необхідний повноцінний відпочинок.

Фенілалкіламіни активують адренергічну передачу нервових імпульсів на всіх рівнях (від ЦНС до виконавчих органів) і регулюють клітинний обмін.

Прояви взаємодії цих препаратів з адренергічними медіаторами в синапсах багатогранні:

- фенілалкіламіни є непрямими адреноміметиками. В адренергічних закінченнях вони витісняють катехоламіни із пулу, що легко мобілізується, в результаті цього концентрація медіатору в синаптичній щілині збільшується, а отже, посилюється їх дія на постсинаптичні рецептори;
- фенілалкіламіни гальмують зворотне захоплення медіаторів із синаптичної щілини, що також посилює дію останніх на постсинаптичні рецептори;
- препарати даної групи є зворотними інгібіторами MAO.

Таким чином, під впливом фенілалкіламінів відбувається значна поширена активація адренергічної передачі нервових імпульсів за участю норадреналіну, адреналіну та дофаміну. Ступінь активації пропорційний дозі препаратів.

Нижче розглянуті фармакологічні ефекти фенілалкіламінів.

1 Психостимулювальний ефект. Після приймання фенілалкіламінів на фоні розумової втоми її ознаки зменшуються, зникає сонливість, підвищується настрій, з'являються легка ейфорія, бажання працювати. Прискорюються ритм та обсяг тимчасової пам'яті, але переведення інформації в постійну пам'ять не зростає. Покращується виконання стереотипної роботи. Під впливом фенілалкіламінів на 10-12 годин відстрочується потреба у сні. Однак після їх приймання необхідний тривалий повноцінний відпочинок. Препарати послаблюють ефект снодійних і психоседативних засобів.

2 Фенілалкіламіни спричиняють типовий "допінговий" ефект - підвищується фізична витривалість, зростає темп виконання роботи.

3 Препарати стимулюють серцево-судинну систему. В результаті з'являється тахікардія, зростають ударний та хвилинний обсяги серця, звужуються судини, підвищується артеріальний тиск, зменшується мозковий кровотік.

4 Метаболічні ефекти фенілалкіламінів проявляються підвищенням рівня цукру, лактату, пірувату, вільних жирних кислот у крові. Ці зміни зумовлені активацією глікогенолізу в печінці, м'язах серця і ліполізу в жировій тканині. Одночасно гальмується глюконеогенез.

5 Анорексигенний ефект (зниження апетиту) зумовлений стійким збудженням центру насичення, який, у свою чергу, гальмує центр голоду.

6 Можливість розвитку лікарської залежності при повторних прийманнях психостимуляторів пов'язана з їх центральною дією. Потенційна небезпека розвитку лікарської залежності є причиною, яка змушує ставитися до всієї групи психостимуляторів як до можливих наркотиків. Тому фенамін у клінічній практиці не застосовують.

## Похідні сидноніміну

*Сиднокарб* подібний до фенаміну, але менш токсичний. Дія препарату розвивається поступово і триває довго. Переноситься сиднокарб добре, у нього відсутній виражений периферичний симпатомі-

метичний ефект. Препарат не спричиняє вираженої ейфорії і рухового збудження. Призначати цей лікарський засіб слід у першій половині дня, щоб уникнути безсоння. При передозуванні сиднокарбу можливі збудження, неспокій, безсоння, підвищення артеріального тиску.

## Похідні пурину

Типовим представником цієї групи є *кофеїн* - алкалоїд, який міститься в листі чаю, насінні кави, плодах коли та інших рослинах.

*Кофеїн* проявляє психостимулювальну дію, основою якої є блокада фосфодіестерази - ферменту, який гідролізує цАМФ. В результаті в клітинах ЦНС та інших тканин (серце, жирова тканина, гладенькі м'язи внутрішніх органів, скелетна мускулатура) накопичується цАМФ (вторинний посередник в передачі сигналу від медіатора), який стимулює метаболічні процеси. Важливе місце в механізмі дії кофеїну належить конкуренції за аденозинові  $A_1$  і  $A_2$ -рецептори (аденозин пригнічує ЦНС).

Під впливом кофеїну активізується психічна діяльність, підвищується розумова та фізична працездатність, рухова активність. Дія кофеїну залежить від типу нервової системи (для стимуляції слабого типу потрібні менші дози препарату, для сильного - більші). Від дози кофеїну залежить якісний прояв ефекту: в малих дозах препарат стимулює, а у великих - пригнічує ЦНС.

Для кофеїну характерні такі фармакологічні ефекти:

1 Психостимулювальний ефект зумовлений здатністю препарату активізувати психічну діяльність, фізичну та розумову працездатність, тимчасово знімати втоми та сонливість.

2 Аналептичний ефект (стимуляція дихання і кровообігу). Кофеїн чинить прямий стимулювальний вплив на дихальний і судиноруховий центри. Зростають частота та глибина дихання. В результаті підвищення тону судинорухового центру периферичні судини звужуються і підвищується артеріальний тиск.

Вплив кофеїну на серцево-судинну систему складається як з центральних, так і периферичних компонентів. Так, препарат підвищує тонус ядер блукаючого нерва (центральний компонент), результатом чого є брадикардія. Пряма дія кофеїну на серце (периферичний компонент) супроводжується збільшенням сили та частоти скорочень міокарда. Сумарний ефект залежить від того, який компонент домінує.



Підвищення тонусу судинорухового центру (центрального компонент) під впливом кофеїну супроводжується спазмом периферичних судин і підвищенням артеріального тиску. Пряма дія кофеїну на судини (периферичний компонент) проявляється зниженням їх тонусу, особливо судин скелетних м'язів, серця та нирок. Сумарний ефект визначається домінуючим компонентом. В умовах патології, коли різко знижується артеріальний тиск, домінує центральний компонент впливу кофеїну на судини - після введення препарату тиск підвищується. У здорових людей, незважаючи на переважання прямого компонента в дії кофеїну на судини, артеріальний тиск не знижується завдяки підвищеній роботі серця. Судини мозку під впливом кофеїну спочатку розширюються, а потім тонуся їх дещо зростає.

4 Сечогінний ефект є результатом покращання ниркового кровотоку і зниження реабсорбції натрію і води в ниркових канальцях.

5 Підвищення секреції залоз шлунка, кислотності шлункового соку та вмісту в ньому пепсину є результатом активації центрів парасимпатичної нервової системи.

Кофеїн добре всмоктується у кишечнику. В організмі основна частина (близько 90%) препарату зазнає печінкової біотрансформації шляхом окиснення і диметилування. Кофеїн та його метаболіти виводяться через нирки.

У медичній практиці кофеїн застосовують за такими показаннями:

1 Для тимчасового усунення потреби у відпочинку, підвищення розумової та фізичної працездатності у здорових людей.

2 Лікування гіпотоній різного походження.

3 Отруєння алкоголем, наркотиками, снодійними препаратами.

4 Мігрень. Кофеїн призначають частіше у комбінації з ненаркотичними анальгетиками (таблетки "Цитрамон" та ін.) або алкалоїдами маткових ріжків (таблетки "Кофетамін").

5 Психічна пригніченість.

6 Підвищення секреції залоз шлунка (з діагностичною метою).

Протипоказаний кофеїн при артеріальній гіпертензії, атеросклерозі, глаукомі та безсонні. Тривале застосування кофеїну супроводжується незначним звиканням і розвитком психічної залежності (теїзм).

## **НООТРОПНІ ЗАСОБИ**

Ноотропні засоби - це лікарські препарати, які стимулюють вищу інтегративну діяльність мозку, покращують мислення, пам'ять, здатність до навчання. На відміну від інших психотропних засобів вони не проявляють психостимулювального або психоседативного ефектів, не підвищують фізичну працездатність, не впливають на емоційну сферу. Свій позитивний вплив ноотропи проявляють лише при тривалому застосуванні (2-5 місяців).

### Класифікація препаратів

1 Похідні піролідону: *пірацетам, етифацетам*.

2 Похідні ГАМК: *аміналон (гамалон), натрію оксibuтират, фенібут, пантогам, пікамілон*.

3 Нейропептиди та їх аналоги: *синактен-депо, тироліберин, мелатонін*.

4 Цереброваскулярні засоби: *серміон (ніцерголін), вінпоцетин (кавінтон), вінкапан (девінкан), стугерон (цинаризин), пентоксифілін (трентал), ксантинолу нікотинат (компламін)*.

5 Похідні піридоксину: *піридитол (енцефабол)*.

6 Антиоксиданти: *кислота ніотинова, токоферол, мексидол, іонол, берлітін*.

7 Препарати інших груп: *калію оротат, актовегін, цереброролізін, солкосерил, рослинні засоби (настойка женьшеня, ехінацеї, лимонника), танакан, мемоплант, амінокислоти (гліцин, глютамінова кислота)*.

У механізмі дії ноотропних засобів найважливіше місце належить зміні біоенергетичних процесів у нервових клітинах. Під впливом ноотропів у мозковій тканині посилюється синтез АТФ, білків і РНК; покращується утилізація глюкози; підвищується активність аденілатциклази, фосфоліпази А<sub>2</sub>, фосфокіназ А<sub>1</sub> і А<sub>2</sub>; зростає обмін фосфатидилхоліну і фосфатидилетаноламіну; зменшується кортикальний викид проліну. Під впливом ноотропів відбуваються також стійкі перестройки ліпідно-білкових компонентів мембран нейронів. На медіаторному рівні посилюються ГАМК-ергічні та глютаматергічні процеси, активуються адренергічні та дофамінергічні механізми, зростає вміст ацетилхоліну та серотоніну.

Препарати покращують пам'ять і розумову діяльність, полегшують навчання, підвищують стійкість мозку до гіпоксії та дії токсичних речовин, покращують мовні функції, зменшують запаморочення, головний біль, сонливість, апатію.

Ноотропні засоби знайшли широке застосування при патологічних станах, що зумовлені та супроводжуються порушенням судинного тону та процесів обміну в ЦНС: інсульті (період реабілітації), розумовій відсталості у дітей, травмах черепа, епілепсії, старечому слабумстві, атеросклерозі, гіпертонічній хворобі, алкоголізмі, наркоманії, неврозах, ішемії мозку.

Основним представником препаратів цієї групи є *пірацетам* (*ноотропіл*). За хімічною будовою препарат є похідним ГАМК. Вищеназвана характеристика препаратів цієї групи цілком стосується і пірацетаму. Протипоказаний цей лікарський засіб при вагітності, гострій недостатності нирок.

*Аміналон* також є похідним ГАМК. Препарат покращує кровопостачання мозку, проявляє протисудомну та гіпоглікемічну (при підвищеному рівні глюкози в крові) дії; знижує артеріальний тиск (при артеріальній гіпертензії), частоту скорочень серця. Протипоказанням до застосування аміналону є індивідуальна підвищена чутливість до препарату.

*Вінпоцетин* (*кавінтон*) - похідний алкалоїду барвінка малого. Він розширює церебральні судини, покращує кровопостачання і оксигенацію мозку, засвоєння глюкози, знижує агрегацію тромбоцитів, підвищує рівень цАМФ. Протипоказання до застосування: вагітність, період лактації, тяжка ішемічна хвороба серця, аритмії.

*Ніцерголін* (*серміон*) - препарат із групи  $\alpha$ -адреноблокаторів. Знижує тонус судин, покращує мозковий кровообіг, активує процеси обміну, підвищує постачання кисню і глюкози до тканин мозку, знижує артеріальний тиск у хворих на гіпертонію.

*Пентоксифілін* є спазмолітичним засобом. Препарат блокує фосфодіестеразу. Спричиняє накопичення цАМФ, конкурує з аденозином за аденозинові рецептори. Пентоксифілін підвищує вміст кисню у тканинах мозку, покращує мікроциркуляцію, порушує агрегацію тромбоцитів, підвищує еластичність мембран еритроцитів, покращує плинність крові. Використовують препарат при порушеннях кровопо-

стачання мозку, а також при порушеннях мікроциркуляції ока, серця, нирок (нефроангіопатія), функціональних порушеннях слуху.

*Напрію оксibuтират* – натрієва сіль  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Препарат проявляє деяку ноотропну активність, характеризується вираженим антигіпоксичним ефектом, підвищує стійкість мозку, серця, а також сітківки ока до гіпоксії. Препарат проявляє седативний і центральний міорелаксуючий ефекти, у великих дозах викликає сон і наркоз. Анальгетичного ефекту не проявляє, однак посилює дію анальгезивних і наркотичних засобів. Характеризується протишоковою активністю.

*Фенібут* – це фенільна похідна ГАМК. Препарат одночасно проявляє ноотропну і анксиолітичну активності.

У групі ноотропів є також похідні ряду вітамінів: пантогам, піридитол, пікамілон. *Пантогам* – похідна ГАМК і пантотенової кислоти. *Піридитол* містить 2 молекули піридоксину, з'єднаних дисульфідним містком. Обидва препарати активують метаболічні процеси головного мозку і проявляють антигіпоксичний ефект. *Пікамілон* містить у структурі молекули ГАМК і нікотинову кислоту. Проявляє ноотропний ефект. Покращує мозковий кровообіг.

## **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ ПОРУШЕННІ МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ**

Порушення мозкового кровотоку - одна із основних причин смертності та інвалідизації населення. Причини цієї патології - функціональні й органічні порушення прохідності церебральних судин (спазм, емболії, тромбоз, атеросклероз, геморагії). Даний патологічний стан потребує невідкладного фармакологічного втручання.

Засоби, що поліпшують кровопостачання мозку при ішемії, поділяють на такі групи.

### **Класифікація**

I Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові (див. відповідний розділ).

1 Антиагреганти: *кислота ацетилсаліцилова, тиклопідин.*

2 Антикоагулянти: *гепарин, низькомолекулярні гепарини, синкумар, фенілін, варфарин*.

II Засоби, що підвищують мозковий кровотік і резистентність мозку до гіпоксії.

1 Блокатори кальцієвих каналів L-типу: *німодипін, цинаризин (стугерон), флунаризин*.

2 Похідні алкалоїдів барвінка малого: *вінпоцетин*.

3 Похідні алкалоїдів маткових ріжків: *ніцерголін*.

4 Похідні нікотинової кислоти: *ксантинолу нікотинат*.

5 Ноотропні засоби: *аміналон, пірацетам (ноотропіл), пікамілон*.

6 Похідні метилксантину: *пентоксифілін*.

7 Міотропні спазмолітики: *папаверину гідрохлорид, но-шпа, дибазол*.

8 Білкові гідролізати: *церебролізін, актовегін, солкосерил*.

## **ЗАСОБИ, ЩО ПІДВИЩУЮТЬ МОЗКОВИЙ КРОВОТІК І РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МОЗКУ ДО ГІПОКСІЇ**

### **Блокатори кальцієвих каналів L-типу**

Препарати даної групи (*німодипін, цинаризин, флунаризин*) блокують кальцієві канали L-типу мембран, порушуючи надходження кальцію у клітини гладеньких м'язів судин і тромбоцити. Знижуються тонус артеріол мозку, їх спазм, пригнічується агрегація тромбоцитів. Зростає мозковий кровотік. Якщо була порушена розумова діяльність мозку (наприклад, у людей похилого віку), то вона поліпшується. Препарати цієї групи переносяться добре, іноді можуть бути диспепсичні розлади, головний біль, сонливість, сухість у роті.

### **Препарати алкалоїдів барвінку рожевого**

*Вінпоцетин (кавінтон)* - напівсинтетична похідна алкалоїду девінкану. Препарат пригнічує фосфодіестеразу, сприяючи таким чином накопиченню цАМФ. Це супроводжується зниженням тону судин, зменшенням агрегації тромбоцитів і підвищенням еластичності еритроцитів. Нормалізуються кровотік і обмін речовин у тканинах мозку. Кавінтон призначають всередину і вводять внутрішньовенно

крапельно. Показаний препарат при неврологічних і психічних порушеннях на фоні порушень мозкового кровообігу, у постінсультному періоді, при гіпертонічній енцефалопатії, погіршенні пам'яті, запамороченнях, ішемії тканин ока та ін. Як побічні ефекти можуть спостерігатися гіпотонія, тахікардія, аритмії.

## **Похідні алкалоїдів маткових ріжків**

*Ніцерголін (серміон)* - похідна алкалоїдів маткових ріжків і нікотинової кислоти. Препарат виявляє  $\alpha$ -адреноблокувальну і міотропну спазмолітичну дію. Ніцерголін розширює мозкові і периферичні судини, поліпшує біосинтез білків, зменшує агрегацію тромбоцитів. Застосовують серміон при порушеннях мозкового кровообігу, мігрені, розладах периферичної гемодинаміки, ішемії зорового нерва. Терапія ніцерголіном може супроводжуватися диспепсичними розладами, гіпотензією, почервонінням шкіри, свербінням.

## **Похідні нікотинової кислоти**

*Ксантинолу нікотинат (компламін)* - похідна нікотинової кислоти і теофіліну. Препарат розширює периферичні судини, поліпшує мозковий кровообіг, зменшує гіпоксію центральної нервової системи, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Подібно до теофіліну посилює скорочення міокарда. Призначають препарат всередину, внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Показаний ксантинолу нікотинат при облітеруючому ендартеріїті, хворобі Рейно, діабетичній ангіопатії, порушеннях мозкового кровообігу, мігрені. Як побічний ефект найбільш часто є гіпотензія.

## **Ноотронні засоби**

*Аміналон і пірацетам* є похідними  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК), пікамилон - похідна ГАМК і нікотинової кислоти. Дані препарати малотоксичні. Ноотропи збільшують мозковий кровотік (особливо пікамилон), поліпшують функціональну активність нервових клітин, виявляють антигіпоксичний ефект. Пікамилону властивий також транквілізуючий ефект, який не супроводжується седативною дією. Всі препарати знімають спазм судин мозку, підвищують фізичну і ро-

зумову працездатність у постішемичному періоді, після перевтоми або психоемоційного стресу.

### **Похідні метилксантину**

*Пентоксифілін (трентал, агапурин)* за хімічною структурою подібний до теоброміну. Трентал блокує фосфодієстеразу і сприяє накопиченню цАМФ. Препарат розширює судини, пригнічує агрегацію тромбоцитів, зменшує в'язкість крові, підвищує еластичність еритроцитів, поліпшує мікроциркуляцію. Показаний трентал при порушеннях мозкового кровообігу на фоні спазмів і склерозу, при діабетичній ангіопатії, порушеннях кровопостачання очей. Як побічні ефекти можуть бути почервоніння обличчя, запаморочення, диспепсії.

### **Міотронні спазмолітики**

*Папаверин, но-шпа, дибазол* знімають спазми гладеньких м'язів у організмі, у тому числі і спазми судин головного мозку. Препарати добре переносяться хворими.

### **Білкові гідролізати**

*Церебролізін, актовегін, солкосерил* добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр і відновлюють порушені обмінні процеси в ішемізованих ділянках мозку. Препарати мають мембраностабілізуючі, антиоксидантні властивості, захищають клітини головного мозку від пошкоджень.

## **ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІГРЕНІ**

Поширеною формою порушення циркуляції крові головного мозку є мігрень. Вона зумовлена дисфункцією вазомоторної регуляції. Частіше на мігрень страждають жінки (75% випадків). Виявляється мігрень нападами одностороннього головного болю, який супроводжується нудотою, блюванням, зоровими і слуховими порушеннями, парестезіями, скутістю м'язів та ін. Напади повторюються протягом багатьох років, тривалість їх від 4 до 72 годин.

Важливу роль у розвитку мігрені відіграє серотонін. Стимулюючи 5-НТ<sub>2А</sub>-рецептори, медіатор спричиняє спазм артерій і вен. Актив-

вація 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторів серотоніном супроводжується розширенням периферичних судин і спазмом церебральних судин. Серотонін розширює артеріоли і спазмує венули, що супроводжується підвищенням тиску у капілярах. Крім того, медіатор підвищує проникність стінки капілярів для білків. Сьогодні вважають, що основну роль у патогенезі мігрені відіграють серотонінові рецептори 5-НТ<sub>1Д</sub> і 5-НТ<sub>1В</sub>.

Препарати для лікування мігрені класифікують таким чином.

### Класифікація

I Препарати для купірування гострих нападів мігрені.

1 Алкалоїди маткових ріжків: *ерготамін, дигідроерготамін*.

2 Похідні індолу: *суматриптан*.

3 Ненаркотичні аналгетики: *парацетамол, напроксен, аспірин, індометацин, ібупрофен*.

II Препарати для профілактики нападів мігрені.

1 β-Адреноблокатори: *анаприлін, атенолол, метопролол*.

2 Трициклічні сполуки: *нізотифен*.

3 Похідні лізергінової кислоти: *метисергід*.

4 Нестероїдні протизапальні засоби: *напроксен*.

5 Трициклічні антидепресанти: *амітриптилін*;

6 Протиепілептичні засоби: *карбамазепін, клоназепам*.

Для купірування мігрені здавна використовували алкалоїди маткових ріжків. *Ерготамін і дигідроерготамін* блокують не тільки α-адренорецептори, але і серотонінові та дофамінові рецептори. У результаті такої дії зменшується амплітуда коливань мозкових судин.

*Суматриптан (імігран)* вибірково діє на 5-НТ<sub>1Д</sub>-рецептори. Тонус церебральних судин при цьому зростає, головний біль зменшується. Вводять препарат всередину, підшкірно, інтраназально. Тривалість дії - близько 12 годин. Як побічні ефекти можуть спостерігатися спазм коронарних судин, нудота, блювання, запаморочення, відчуття жару та ін.

Фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості інших препаратів для лікування мігрені описані у відповідних розділах.

*Метисергид* є антагоністом серотонінових 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторів. Препарат ефективний у більшості хворих, однак застосування його обмежене, оскільки при прийманні протягом більше 5-6 тижнів метисергид може спричинити ниркову недостатність і ретроперитонеальний фіброз. Крім того, можливі блювання, нудота і діарея.



# АДАПТОГЕНИ ТА ЗАГАЛЬНОТОНІЗУЮЧІ ЗАСОБИ

Адаптогенами називають препарати переважно рослинного походження (нативні або у вигляді чистих діючих речовин), які проявляють загальнотонізуючу дію на функції ЦНС, ендокринну регуляцію, процеси обміну і підвищують опір організму до несприятливих впливів.

## Класифікація препаратів

1 Галенові препарати рослинного походження: *настойки та рідкі екстракти лимонника, женьшеня, заманихи високої, родіоли рожевої, елеутерокока, левзеї, ехінацеї; сапарал* (сума амонійних солей тритерпенових глікозидів із коренів аралії високої).

2 Препарати тваринного походження: *пантокрин* (рідкий спиртовий екстракт із рогів марала і плямистого оленя); *препарати із аквабіонтів* (поширені в морях, океанах, термінальних водах).

Препарати активують синтез РНК і білків шляхом впливу на генетичний апарат клітини, в результаті чого зростає активність багатьох ферментів енергетичного обміну, покращуються відновні процеси. Це сприяє підвищенню біохімічної і функціональної адаптації організму до різноманітних несприятливих впливів.

Адаптогени послаблюють біохімічні і функціональні зміни при стресових реакціях, у тому числі катаболізм білків, вуглеводів і жирів. Під їх впливом зростають вхід глюкози в клітини, мобілізація та окиснення жирів. Адаптогени попереджають виснаження гіпофіз-адреналової системи під час стресу.

Набута під впливом адаптогенів резистентність має активний характер, що значною мірою визначається “економізацією” обміну речовин.

Для адаптогенів характерні наступні фармакологічні ефекти.

1 “М`яка” стимулювальна дія, що проявляється підвищенням фізичної та розумової працездатності, послабленням стомлюваності, зниженням симптомів астенії та порушень апетиту.

2 Підвищення резистентності організму до впливу пошкоджувальних факторів: високої температури, охолодження, інтоксикації промисловими відходами, впливу іонізуючого опромінення та ін.

- 3 Підвищення специфічного та неспецифічного імунітету.
- 4 Підвищення кровопостачання, дихання, зору та слуху.
- 5 Кардіопротекторна дія.
- 6 Гепатопротекторна дія.

Адаптогени застосовують під час фізичного перенапруження, розумової та фізичної втоми; для лікування астеничного синдрому, станів після інфекційних та соматичних захворювань; під час впливу іонізуючого опромінення.

Приймання адаптогенів може супроводжуватися надмірним збудженням нервової та серцево-судинної систем, артеріальною гіпертензією, гіперглікемією.

Протипоказані адаптогени при артеріальній гіпертензії, підвищеній збудливості, кровотечах, менструаціях, геморагічному діатезі.

## АКТОПРОТЕКТОРИ

Актопротекторами називають препарати, які підвищують резистентність організму до гіпоксії та високої температури зовнішнього середовища і його працездатність.

### Класифікація препаратів

1 *Бемітил*.

2 Вітамінні засоби: *токоферол, аскорбінова кислота, нікотинова кислота* та ін.

3 Біогенні стимулятори: *алоє* та ін.

*Бемітил* - препарат, який проявляє психостимулювальний та антигіпоксичний ефекти, підвищує стійкість організму до фізичного навантаження. Механізм дії пов'язують із стимуляцією синтезу макроергів, зниженням процесів виснаження медіаторів та потреби в кисні. Препарат стимулює імунну систему. Застосовується при астенії, неврозах, посттравматичних станах, в умовах підвищеного фізичного і психічного навантаження. Із побічних ефектів характерні нудота, блювання, неприємні відчуття у шлунку, головний біль, гіперемія обличчя.

## **ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІЇ ВИКОНАВЧИХ ОРГАНІВ**

### **ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ОРГАНИ ДИХАННЯ**

Численні лікарські препарати, які використовують при гострих та хронічних захворюваннях органів дихання, поділяють на такі групи:

- 1 Засоби, що застосовують при синдромі бронхіальної обструкції.
- 2 Відхаркувальні засоби.
- 3 Протикашльові засоби.
- 4 Стимулятори дихання.
- 5 Засоби, що застосовують при гострій дихальній недостатності.

### **ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ СИНДРОМІ БРОНХІАЛЬНОЇ ОБСТРУКЦІЇ**

Бронхообструктивним синдромом називають стани, які супроводжуються періодичними нападами експіраторної задухи (утруднений видих) внаслідок спазму гладенької мускулатури бронхів, набряку її слизової оболонки, підвищення секреції бронхіальних залоз і зміни кількості секрету.

У 2/3 випадків причиною бронхообструктивного синдрому є бронхіальна астма.

Виділяють дві форми бронхіальної астми:

- *атопічну (алергічну)* форму;
- *неатопічну, або інфекційну*, форму.

Засоби, які застосовують при синдромі бронхіальної обструкції, ділять на 3 групи:

- 1 Бронхолітики.
- 2 Препарати, які усувають набряк слизової оболонки бронхів:
  - глюкокортикоїди;
  - стабілізатори мембран тучних клітин.
- 3 Відхаркувальні та муколітичні засоби.

## БРОНХОЛІТИКИ (БРОНХОДИЛЯТОРИ)

Тонус гладеньких м'язів бронхів підтримується за рахунок парасимпатичної нервової системи. Її збудження супроводжується спазмом гладеньких м'язів бронхів. Симпатична іннервація бронхів відсутня, однак у гладеньких м'язах є  $\alpha$ - та  $\beta_2$ -адренорецептори, до яких не підходять нервові волокна. Ці рецептори стимулюються катехоламінами, що циркулюють у крові або адреноміметичними засобами, які введені в організм. Активація  $\beta_2$ -адренорецепторів супроводжується розслабленням гладеньких м'язів бронхів, а активація  $\alpha$ -адренорецепторів - їх спазмом.

Крім вегетативної іннервації, тонус бронхів контролюється також співвідношенням концентрацій цАМФ/цГМФ у клітинах гладеньких м'язів. Підвищення концентрації цАМФ і зниження цГМФ супроводжується бронходилатацією.

### Класифікація препаратів

I Препарати, які стимулюють  $\beta$ -адренорецептори бронхів:

1 Препарати прямої дії: *адреналін, ізадрин, салбутамол, фенотерол, тербуталін, орципреналіну сульфат*.

2 Препарати непрямой дії: *ефедрин* і препарати, які його містять, - *теофедрин, антастман, солутан* та ін.

II М-холіноблокатори (антихолінергічні засоби): *атропін, платифілін, іпратропію бромід (атровент), тровентол, окситропію бромід, тіотропію бромід, совентол* та ін.

III Спазмолітики міотропної дії: *еуфілін, теофілін, амінофелін*.

IV Блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів: *фентоламін, реджитин, піроксан, празозин*.

V Блокатори  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів: *фенігідин (ніфедипін)* та ін.

VI Блокатори лейкотрієнових рецепторів: *аколат (зафірлукаст)*.

### Препарати, які стимулюють $\beta$ -адренорецептори бронхів

*Адреналін* є  $\alpha_{1,2}$ - та  $\beta_{1,2}$ -адреноміметиком, однак чутливість у  $\beta$ -адренорецепторів до нього вища, ніж у  $\alpha$ -адренорецепторів. Тому в певних дозах препарат при введенні в організм не впливає на

$\alpha$ -адренорецептори і не спричиняє спазму судин та підвищення артеріального тиску.

Стимулюючи  $\beta_1$ -адренорецептори, адреналін посилює роботу серця і збільшує частоту його скорочень, що супроводжується підвищенням потреби міокарда в кисні. Одночасно збільшується секреція реніну юкстагломерулярним апаратом нирок і активується система ренін-ангіотензин-альдостерон, що є причиною підвищення тону судин (вплив ангіотензину II) та збільшення об'єму циркулюючої крові (вплив альдостерону).

Збуджуючи  $\beta_2$ -адренорецептори м'язових та тучних клітин бронхів, адреналін активує аденілатциклазу і тим самим сприяє утворенню цАМФ, який стимулює зв'язування вільного кальцію. Це супроводжується розслабленням гладеньких м'язів бронхів та зниженням вивільнення із тучних клітин серотоніну, гістаміну та інших біологічно активних речовин, які стимулюють скорочення бронхіальних м'язів.

Адреналін вводять парентерально, оскільки під час приймання всередину засіб руйнується у шлунково-кишковому тракті під впливом катехолортометилтрансферази (КОМТ). Оптимальним способом введення потрібно вважати внутрішньом'язовий, оскільки в судинах скелетних м'язів є  $\beta_2$ -адренорецептори, стимуляція яких супроводжується розширенням судин і збільшенням швидкості всмоктування адреналіну з місця введення. При введенні під шкіру збуджуються переважно  $\alpha$ -адренорецептори судин, що супроводжується вазоконстрикцією та уповільненням всмоктування препарату. Внутрішньоартеріально та внутрішньовенно препарат не вводять через небезпеку розвитку гангрен та аритмій.

Бронходилятаційна дія при введенні у м'яз розвивається через 3-7 хвилин і триває близько 30-45 хвилин. Біотрансформація адреналіну відбувається в усіх тканинах організму шляхом метилювання і дезамінування. Метаболіти адреналіну проявляють  $\beta$ -адренолітичну активність, що є причиною розвитку швидкого звикання до препарату. Із побічних ефектів можливі підвищення артеріального тиску, тахікардія, збільшення хвилинного об'єму крові, гіперглікемія, тремор та ін.

Препарат показаний при бронхоспазмах, які неможливо купірувати введенням інших  $\beta$ -адреноміметиків або ефедрину.

*Ефедрин* - непрямий  $\alpha$ - та  $\beta$ -адреноміметик (симпатоміметик). Препарат сприяє вивільненню норадреналіну із пресинаптичних за-

кінчень постгангліонарних симпатичних нервових волокон, гальмує зворотне захоплення медіатору і сенсibiliзує адренорецептори до дії катехоламінів.

При частому використанні ефедрину розвивається тахіфілаксія, причиною якої є виснаження запасів норадреналіну в пресинаптичних закінченнях.

Активність ефедрину менша, ніж у адреналіну, але дія препарату більш довготривала. Препарат призначають у вигляді ін'єкцій, інгаляцій та для приймання всередину після їди. Ефедрин не руйнується у шлунково-кишковому тракті, добре всмоктується. При ентеральному введенні ефект розвивається через 40-60 хвилин, тривалість дії - близько 6 годин. При введенні препарату внутрішньом'язово ефект розвивається через 10-15 хвилин і триває близько 4 годин. Із побічних ефектів, окрім тих, що типові для адреналіну, спостерігаються збудження центральної нервової системи, безсоння, у дітей до 5 років - парадоксальна сонливість. Можливий розвиток психічної та фізичної залежності. Ефедрин показаний для купірування та профілактики бронхоспазмів.

*Ізадрин* опосередковано стимулює  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецептори. Препарат призначають у вигляді інгаляцій, сублінгвально та парентерально. Для усунення бронхоспазмів цей лікарський засіб використовують у вигляді інгаляцій. Максимальний ефект при такому використанні розвивається через 1-3 хвилини, триває не більше 1-1,5 години. При прийманні всередину ізадрин швидко руйнується. Сублінгвальний та внутрішньовенний способи введення препарату частіше використовують під час лікування блокад та інших порушень серцевого ритму.

Навіть при інгаляційному введенні в зв'язку із впливом ізадрину на  $\beta_1$ -адренорецептори серця можуть спостерігатися підвищення частоти та сили серцевих скорочень. Артеріальний тиск за такого способу введення ізадрину практично не змінюється.

*Салбутамол (вентолін), фенотерол (беротек), тербуталін (бриканіл)* та їх пролонговані форми *савентол, сальметерол, формотерол* та інші є селективними  $\beta_2$ -адреноміметиками. Вони вибірково збуджують лише  $\beta_2$ -адренорецептори, тому під час їх використання відсутні виражені ефекти стимуляції  $\beta_1$ -адренорецепторів серця (тахікардія, порушення ритму, гіпертензія), тремор

та інші побічні ефекти, характерні для неселективних  $\beta$ -адреноміметиків.

Усі препарати вводять парентерально (під шкіру, внутрішньом'язово, внутрішньовенно), інгаляційно (у вигляді аерозолів або порошкоподібних форм), а також призначають для приймання всередину. Біодоступність препаратів під час приймання всередину та у вигляді інгаляцій становить близько 50%. При інгаляціях хворий робить 1-2 вдихи препарату. При першому вдиху адреноміметик досягає проксимальних відділів бронхіального дерева і через кровотік яремних вен надходить у правий шлуночок серця і далі - в мале коло кровообігу. Під час другого вдиху препарат проникає більш глибоко, досягає дистальних відділів бронхів і надходить у лівий шлуночок, а потім - до великого кола кровообігу. Більша частина препарату, призначеного у вигляді інгаляцій, "осідає" у верхніх відділах дихальних шляхів, звідки поступово потрапляє у шлунок, що є причиною розвитку небажаних системних побічних ефектів, як і при ентральному способі введення.

При парентеральному введенні  $\beta$ -адреноміметики досягають всіх рівнів дихальних шляхів, де й проявляють бронхолітичний ефект. У крові препарати на 10-25% зв'язуються з білками плазми.

Ефект розвивається через 3-5 хвилин при інгаляційному введенні і через 20-30 хвилин при парентеральному введенні. Під час приймання всередину бронхолітична дія розвивається через 1 годину.

*Салбутамол* у вигляді аерозолу призначають по 1-2 вдихи не більше 6 разів на добу. Цей самий препарат у порошкоподібній формі може вводитися інгаляційно за допомогою спіньхайлера не більше 4 разів на добу. Порошкоподібна форма має ряд переваг порівняно з аерозольною. Це пов'язано з тим, що 15% хворих не можуть скоординувати акти вдиху препарату і його введення, тоді як використання спіньхайлера цього не потребує. Недостатня ефективність терапії салбутамолом, короткий період напіввиведення, широка поширеність нічних нападів у хворих бронхіальною астмою стали поштовхом для створення нової пролонгованої форми салбутамолу у вигляді таблеток, які забезпечують створення постійної концентрації препарату в плазмі крові протягом доби при двократному прийманні. Така таблетована форма отримала назву *салбутамол SR*.

Для *фенотеролу (беротек)* характерна дещо вища бронхолітична активність, ніж у салбутамолу, і більший період напіввиведення

із організму. Призначають препарат у вигляді інгаляцій по 1-2 вдихи 2-3 рази на день.

*Тербуталін (бриканіл)* як бронхолітик призначають у вигляді інгаляцій 3-4 рази в день по 1-2 вдихи.

Створені пролонговані форми  $\beta_2$ -адреноміметиків: *формотерол*, *салметерол* та інші. Бронхолітичний ефект цих препаратів триває близько 12 годин. Призначають їх двічі на день, що дозволяє використовувати препарати для попередження нападів бронхіальної астми в ранкові години.

Біотрансформація  $\beta$ -адреноміметиків відбувається в різних органах під впливом КОМТ і моноамінооксидази (МАО). Деякі препарати вступають в реакції кон'югації з сірчаною та глюкуроною кислотами. Екскреція препаратів і їх метаболітів відбувається через нирки. При інгаляційному способі введення важливе значення має виведення препаратів за допомогою легенів під час дихання.

Необхідно пам'ятати, що селективні  $\beta_2$ -адреноміметики у високих концентраціях можуть збуджувати  $\beta_1$ -адренорецептори. Це супроводжується тахікардією, порушеннями кровопостачання міокарда, порушеннями мікроциркуляції у тканинах і органах, серцевою недостатністю, гіперглікемією, тремором, синдромом "рикошету" (поява або посилення бронхіальної обструкції). Тривале застосування  $\beta$ -адреноміметиків супроводжується зниженням чутливості  $\beta_2$ -адренорецепторів і послабленням лікувальної дії. Відновлення чутливості потребує проведення спеціальних заходів: на певний час відмінюють  $\beta$ -адреноміметики, призначають М-холіноблокатори, глюкокортикоїди та інші засоби.

При гострому бронхоспазмі під час бронхіальної астми  $\beta_2$ -адреноміметики вводять парентерально. При помірно вираженому бронхоспазмі, для профілактики нападів, а також для посилення бронхолітичної дії еуфіліну, кромоглікату натрію або глюкокортикоїдів  $\beta_2$ -адреноміметики призначають інгаляційно або всередину. Препарати пролонгованої дії (салметерол, формотерол) застосовують для попередження нічних нападів задухи й астми фізичного навантаження.

### **М-холіноблокатори**

Такі М-холіноблокувальні засоби, як препарати *беладони*, *атропін*, *метацин* та *платифілін*, були першими ефективними засобами для лікування бронхіальної астми. Препарати можна викорис-



товувати у вигляді аерозолів, призначати всередину та парентерально. Переважно коротка тривалість їх дії (близько 1,5-2 годин), переважне розширення верхніх відділів бронхіального дерева, загушення мокротиння та численні побічні ефекти з боку внутрішніх органів стали приводом для відмови від використання М-холіноблокаторів під час лікування бронхіальної астми. Однак атропін зберіг своє значення у випадках бронхоспазму, в патогенезі якого провідну роль відіграють інтоксикація антихолінергічними засобами і М-холіноміметиками, вдихання парів подразнювальних речовин і т.д. Створені М-холіноблокатори для інгаляційного застосування - *атровент (інтраатропію бромід)* і *тровентол*. За хімічною будовою це четвертинні сполуки, які малорозчинні у ліпідах і практично не всмоктуються через слизову оболонку бронхіального дерева у кров. Ці властивості зумовлюють вибірковий вплив препаратів на М-холінорецептори бронхів і відсутність резорбтивної дії. Атровент застосовують інгаляційно у формі дозованого аерозолу та у вигляді порошку в капсулах для інгаляцій. Лікарська форма тровентолу представлена дозованим аерозолем. При інгаляційному використанні ефект розвивається через 20-40 хвилин і триває до 8 годин. Під час інгаляції частина препарату потрапляє у шлунково-кишковий тракт при ковтанні, але біоасвоєння при цьому становить близько 6%. Біотрансформація препаратів відбувається в печінці. Метаболіти екскретуються з сечею і частково - з калом.

Призначають атровент і тровентол для профілактики та лікування бронхоспазмів при хронічному обструктивному бронхіті, гострій і хронічній пневмоніях, бронхіальній астмі легкого і середнього ступенів тяжкості як додаткові засоби при терапії  $\beta$ -адреноміметиками. Ці препарати можуть бути використані для підготовки дихальних шляхів перед введенням у вигляді аерозолів антибіотиків, муколітиків, глюкокортикоїдів, кромолін-натрію. Ефективність препаратів вища у пацієнтів похилого віку (незалежно від форми бронхіальної астми). В деяких випадках спостерігається досить висока ефективність атровенту і тровентолу у хворих з так званою "психогенною" астмою.

Дані препарати добре переносяться хворими. Із побічних ефектів можуть спостерігатися сухість у ротовій порожнині, незначне порушення зору, підвищення в'язкості мокротиння.

У наш час фармацевтична промисловість виробляє комбіновані препарати: "*Беродуал*", до складу якого входять *атровент* і *фе-*

нотерол; “Дитек” - містить *хромоглікат динатрію* і *фенотерол*. Ефективність подібних комбінованих форм вища, ніж при використанні кожного їх компонента як самостійного лікарського засобу.

### **Спазмолітики міотропної дії**

Із міотропних спазмолітичних засобів для лікування бронхіальної астми найчастіше призначають *еуфілін*, *теофілін*, *амінофілін* (відомі під загальною назвою як метилксантини). Незважаючи на те, що практична медицина використовує ці препарати вже більше 70 років, механізм їх дії дотепер ще не зовсім з'ясований. Протягом значного проміжку часу панувала точка зору про те, що дані препарати пригнічують активність фосфодіестерази - ферменту, який каталізує перетворення цАМФ у фізіологічно неактивний 5-аденозин-монофосфат. Зараз доведено, що міотропні спазмолітики поряд з такою дією проявляють й інші властивості: блокують аденозинові рецептори, тим самим впливаючи на пуринергічну гальмівну систему; посилюють синтез і вивільнення ендогенних катехоламінів наднирковими залозами; покращують скоротливу активність “виснаженого” діафрагмального м'яза; стимулюють дихальний центр. Метилксантини також стабілізують мембрани тучних клітин і зменшують вивільнення медіаторів алергічних реакцій, які сприяють розвитку бронхоспазму.

На молекулярному рівні блокування активності фосфодіестерази і накопичення цАМФ супроводжуються пригніченням процесу надходження іонізованого кальцію у клітини. Одночасне блокування аденозинових рецепторів супроводжується зміною активності різних підтипів пуринових рецепторів. Аденозин є агоністом пуринових рецепторів  $A_1$  і  $A_2$ . При переважному збудженні рецепторів  $A_1$  і низькій активності рецепторів  $A_2$  розвивається бронхоспазм. У хворих бронхіальною астмою кількість рецепторів  $A_2$  зменшена. Застосування метилксантинів супроводжується зростанням кількості рецепторів  $A_2$  і зменшенням кількості  $A_1$ -рецепторів, що й обумовлює бронходилатуючу дію препаратів.

Таким чином, основою терапевтичного ефекту метилксантинів є розслаблення мускулатури бронхів і гальмування вивільнення медіаторів алергії. Останнє, однак, має другорядне значення при призначенні препаратів у звичайних терапевтичних дозах.

Виявлено, що препарати гальмують виділення цитокінів - стимуляторів запалення (інтерлейкінів 1 $\beta$ , 4, 5) і підвищують продукування інтерлейкіну 10, який проявляє протизапальний ефект.

Крім того, не виключений вплив препаратів на мукоциліарний транспорт і набряк слизової оболонки.

Окрім перелічених ефектів, метилксантини стимулюють дихання і серцеву діяльність, знижують тиск у системі легеневої артерії, проявляють слабку сечогінну дію за рахунок посилення ниркового кровотоку, стимулюють центральну нервову систему і подразнюють слизову оболонку шлунка.

Препарати вводять внутрішньовенно повільно (краще крапельно), внутрішньом'язово, всередину (перед їдою) і ректально. Біозасвоєння препаратів із шлунково-кишкового тракту становить приблизно 90%. Зв'язування з білками плазми крові - близько 50%. Препарати добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр, плаценту, виділяються з молоком матері. Терапевтичні концентрації в крові підтримуються протягом 4-5 годин. Призначають препарати 4-6 разів на день.

Біотрансформація ксантинів на 90% відбувається в печінці шляхами окиснення і деметилування. У новонароджених, недоношених дітей та у пацієнтів похилого віку біотрансформації зазнає лише 10-20% введеної дози метилксантину. У дітей віком від 1 до 10 років метаболізм ксантинів посилюється. Також він може прискорюватися під впливом деяких лікарських засобів (глюкокортикоїдів, барбітуратів, рифампіцину), при палінні, під час вживання з їжею великої кількості білків. Виводяться інактивовані ксантини разом із жовчю печінкою. Близько 10% дози препарату екскретується в незміненому вигляді через нирки. Кліренс ксантинів вище у чоловіків, ніж у жінок, тому в останніх вірогідність передозування і розвитку інтоксикації вища.

Препарати вводять парентерально для купірування астматичного статусу. При цьому вміст ампули розводять фізіологічним розчином хлориду натрію і нагрівають до температури тіла. Не можна вводити еуфілін, розводячи його розчином глюкози, оскільки при цьому уповільнюється біотрансформація ксантину в печінці, що сприяє накопиченню препарату. Застосовують метилксантини також для профілактики нападів бронхіальної астми.

Існують пролонговані форми теофіліну, які поділяють на два покоління:

- I покоління - *теопек, теодур, дурофілін, ретафілін, теотард, вентакс* (призначають двічі на добу - 1/3 дози - вранці та 2/3 - ввечері);

- II покоління - *тео-24, уніфіл, філоконтин, еуфілонг* (призначають 1 раз на добу, ввечері).

У терапевтичних дозах метилксантини можуть стати причиною нудоти, прискороного серцебиття, тремору, головного болю, порушення сну. У частини хворих існує небезпека загострення виразкової хвороби (за рахунок посилення шлункової секреції).

При застосуванні метилксантинів у великих дозах можуть спостерігатися ознаки отруєння. Для зменшення симптомів інтоксикації вводять внутрішньовенно повільно рибоксин, розведений фізіологічним розчином хлориду натрію; протисудомні засоби, діуретики. У тяжких випадках проводять гемосорбцію або гемодіаліз і призначають симптоматичну терапію.

## **Блокатори $\alpha$ -адренорецепторів**

*Празозин, фентоламін, реутитин, піроксан* блокують  $\alpha_1$ -адренорецептори передальвеолярних жомів, що сприяє бронхіальній прохідності. Бронхолітична активність цих препаратів значно нижча, ніж у адреноміметиків. Однак  $\alpha_1$ -адреноблокатори можуть бути використані у випадку розвитку тахіфілаксії до адреноміметиків або у хворих із супутньою артеріальною гіпертензією чи хронічною серцевою недостатністю.

## **Блокатори кальцієвих каналів (БКК)**

Група блокаторів кальцієвих каналів (*ніфедипін* та ін.) знаходить все більше застосування у лікуванні бронхіальної астми. Препарати зменшують надходження іонів кальцію до гладеньких м'язових клітин бронхів. Значення кальцію в патогенезі бронхоспазмів відоме. Іони кальцію необхідні для стимулювання секреції медіаторів тучними клітинами, клітинної адгезії та епітеліальної проникності, для нормального функціонування ферментних систем (наприклад, аденілат- та гуанілатциклази та ін.), проведення нервових імпульсів та процесів скорочення - розслаблення м'язів. Однак місце блокаторів кальцієвих каналів у те-

рапії бронхоспазмів до кінця не з'ясовано. Є відомості про ефективне застосування препаратів цієї групи (а саме ніфедипіну) для попередження нападів у хворих бронхіальною астмою фізичного навантаження.

## **Блокатори лейкотрієнових рецепторів**

Блокатори лейкотрієнових рецепторів - новий клас проти-астматичних препаратів. *Аколат (зафірлукаст)* блокує лейкотрієнові рецептори C<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> і D<sub>4</sub> 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 atopічної та "аспіринової" бронхіальної астми, астми фізичного навантаження та індукованої холодним повітрям.

Аколат можна комбінувати з глюкокортикоїдами, β-адреноміметиками 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 протягом 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<sub>4</sub>, B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> і E<sub>4</sub>. Препарат призначають 4 рази на добу.

# ЗАСОБИ, ЩО УСУВАЮТЬ НАБРЯК СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ БРОНХІВ

## Глюкокортикоїди

Особливе місце в терапії бронхіальної астми займають глюкокортикоїди (*беклометазон, флунісолід, будесонід, триамцинолон, флутиказон* та ін.), які впливають на різні ланки патогенезу захворювання. Вони є незамінними в усіх випадках важкого перебігу астми. Механізм дії глюкокортикоїдів при синдромі бронхіальної обструкції до кінця не з'ясовано. Доведено, що глюкокортикоїди гальмують процеси ексудації і тим самим обмежують набухання слизових оболонок бронхів. Цей ефект зумовлений зменшенням синтезу медіаторів запалення, у тому числі простагландинів; потенціюванням ефекту катехоламінів за рахунок збільшення кількості й активності цАМФ; пригніченням М-холінергічної стимуляції за рахунок зменшення кількості й активності цГМФ; протиалергічною дією (глюкокортикоїди в першу чергу пригнічують гіперреактивність алергічних реакцій сповільненого типу і тільки в процесі тривалого використання - гіперреактивність негайного типу); прямою дією на гладенькі м'язові волокна бронхів. Глюкокортикоїди призначають інгаляційно, всередину, внутрішньом'язово та внутрішньовенно. Введення глюкокортикоїдів усіма шляхами, крім першого, може супроводжуватися багатьма побічними ефектами. Використання спеціальних інгаляційних форм (дозованих аерозолів) дозволяє уникнути більшості небажаних реакцій. Аерозолі проявляють протинабряковий ефект, попереджають розвиток бронхоспазмів і дещо покращують евакуацію густого, в'язкого мокротиння.

При вдиханні аерозолів лише 10-20% їх надходить безпосередньо до легенів, основна кількість потрапляє до шлунка під час ковтання. Але значної резорбтивної дії при цьому препарати не виявляють. Біотрансформація препаратів відбувається у печінці. Метаболіти виводяться із організму з жовчу (близько 70%) та із сечею (близько 20%).

При використанні інгаляційних глюкокортикоїдів відновлюється реакція хворого на бронходилататори, зменшується частота використання останніх.

Використання інгаляційних форм глюкокортикоїдів не супроводжується швидким розвитком ефекту. В зв'язку з цим їх застосовують лише при хронічній бронхіальній астмі. Препарати не ефективні і їх не

призначають при астматичних станах, які вимагають невідкладного втручання. Для ліквідації нападів задухи при гормонально залежній бронхіальній астмі та при астматичному статусі глюкокортикоїди необхідно вводити парентерально або призначати всередину (у більш легких випадках). Дози підбирають суворо індивідуально, кратність призначення - 2-4 рази на день. Як при використанні системних глюкокортикоїдів, так і при застосуванні їх інгаляційних форм користуються ступінчастим підходом, суть якого полягає в призначенні на початку лікування великої дози, яку зменшують після досягнення ефекту. Призначають інгаляційні препарати, як правило, в першій половині дня, враховуючи циркадний ритм їх виділення із надниркових залоз.

При використанні препаратів можуть спостерігатись осиплість голосу, кашель. Іноді розвивається парадоксальний бронхоспазм, який легко попередити попереднім введенням бронходилататорів. Можуть загострюватися гастрит, виразкова хвороба. Іноді з'являються рожеві вугрі. Потрібно пам'ятати про можливість розвитку кандидозу порожнини рота. З метою його попередження необхідно добре полоскати рот та глотку, а при появі початкових ознак кандидозу застосовувати ністатин, леворин. При цьому терапію глюкокортикоїдами продовжують.

### **Стабілізатори мембран тучних 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  $\beta$ -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. Ви-

хід 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 бронходилататорами 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 (*оптикріл*, *тилавіст*). А також ефективна форма кромоглікат-натрію для лікування харчової алергії - *налкром*.



Механізм дії *кетотифену* аналогічний до попередніх препаратів. Крім того, кетотифен здатний блокувати H1-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 протягом 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 порошоків препарату іноді може розвиватися бронхоспазм, для профілактики якого попередньо призначають бронходилататори.

## ВІДХАРКУВАЛЬНІ ЗАСОБИ

До групи відхаркувальних засобів входить велика кількість препаратів, які зменшують в'язкість мокротиння і полегшують його відділення. Відхаркувальні засоби необхідно використовувати як засіб симптоматичної терапії тяжкого кашлю із незначною кількістю в'язкого мокротиння при гострих респіраторних захворюваннях у дорослих і дітей, при плевриті, коклюші та інших захворюваннях. Ці препарати призначають для зниження в'язкості мокротиння і полегшення його відділення, підвищення активності епітелію слизової бронхів. Відхаркувальні засоби знижують вміст у бронхах інфекційних агентів за рахунок покращання дренажу та поліпшують газообмін, зменшують запальні явища і подразнення чутливих закінчень у слизовій оболонці.

### Класифікація відхаркувальних засобів

1 Відхаркувальні засоби прямої дії: *настій кореня алтеї, мукалтин, настій листя подорожника, йодиди або броміди натрію і калію, натрію гідрокарбонат, "грудні" лікарські збори.*

2 Препарати рефлекторної дії: *настій трави термонсису, відвар кореня китятки, настій блювотного кореня та інші.*

З Муколітичні засоби: *ацетилцистеїн, месна, бромгексин, амброксол, трипсин кристалічний* та інші.

### **Відхаркувальні засоби прямої дії**

Ця група в основному представлена препаратами рослинного походження. Прийнято вважати, що препарати цієї групи, всмоктуючись у кров, частково виділяються бронхіальними залозами і чинять на слизову оболонку бронхів обволікаючу, пом'якшувальну і протизапальну дії, дещо збільшують продукцію рідкої складової секрету. До складу *мукалтину* (більш активного препарату) входить суміш полісахаридів трави алтеї. Призначають препарат у таблетках для приймання всередину.

Оскільки розріджувальний ефект у рослинних препаратів виражений недостатньо або відсутній, до складу їх мікстур часто вводять йодиди, броміди, терпінгідрат, натрію бензоат, натрію гідрокарбонат та ін. Іони йоду та бромиду секретуються бронхіальними залозами і збільшують виділення води, прискорюючи розрідження мокротиння. Відхаркувальний ефект натрію гідрокарбонату під час приймання всередину у малих дозах (0,25 г) сумнівний, оскільки препарат нейтралізується соляною кислотою шлунка. Більш мотивованим є призначення натрію гідрокарбонату (3-5 г) з гарячим молоком та медом і 2-3 краплями розчину йоду. Суттєво збільшує секрецію залоз велика кількість випитої рідини.

Більш результативним є поєднання перорального приймання відхаркувальних препаратів з інгаляційною терапією. Основним компонентом звичайного розчину для інгаляцій є натрію гідрокарбонат, який проявляє нейтралізуючий та розпушувальний ефекти стосовно кислих мукополісахаридів мокротиння і зменшує його в'язкість. До складу розчину можна додавати броміди або йодиди і натрію хлорид. При парових інгаляціях ефективні рослинні ефірні олії (анісова, евкаліптова, тим'янова та ін.) як у складі содового розчину, так і самостійно. Вони проявляють пом'якшувальну та протизапальну дії.

### **Відхаркувальні засоби рефлексорної дії**

До цієї групи відносять препарати рослинного походження, які містять сапоніни. Останні у великих дозах збуджують центр блювання. Для відхаркувального ефекту рослинні засоби (*настій трави термонсису, китятки, омани, синюхи, блювотного кореня* та ін.) приймають всередину. При цьому вони подразнюють слизову

оболонку шлунка і рефлекторно сприяють слабкій, але тривалій активації центру блювання. Дози цих препаратів нижчі від порогових, тому блювання і вираженої нудоти вони не спричиняють. Але легка нудота рефлекторно активує парасимпатичну нервову систему, що супроводжується посиленням секреції слинних, шлункових і бронхіальних залоз, розрідженням мокротиння і полегшенням його відходження. Активність в'їчастого апарата миготливого епітелію збільшується. Вивільнення лізосомальних ферментів із келихоподібних клітин епітелію сприяє протеолізу білкових компонентів мокротиння. Застосування відхаркувальних засобів даної групи покращує відділення в'язкого слизького мокротиння. Препарати цієї групи ефективні при гострих респіраторних захворюваннях з бідним слизьким секретом.

### **Муколітичні засоби**

До групи муколітичних засобів відносять *ацетилцистеїн (АЦЦ, мукозольвін), месну, бромгексин, амброксол (лазолван)* та інші.

Молекула *ацетилцистеїну* містить у своїй структурі вільну сульфгідрильну групу. Завдяки цьому препарат здатний відновлювати дисульфідні зв'язки глікопротеїдів. Розривання дисульфідного зв'язку супроводжується деполімеризацією білкових компонентів мокротиння до фрагментів, які легко відділяються і розчиняються. Одночасно збільшується кількість рідкого компонента бронхіального секрету.

На відміну від протеолітичних ферментів (трипсин, хемотрипсин та ін.) ацетилцистеїн не впливає агресивно на епітелій і не збільшує розміри дефектів у слизовій оболонці. У наш час препарат є одним із основних муколітиків під час лікування хронічних бронхітів, пневмоній, бронхоектатичної хвороби і т.д. Призначають ацетилцистеїн у вигляді аерозольних інгаляцій по 4-8 мл 10% розчину до 3-6 разів на добу. Процедура триває 15-20 хвилин з активним відкашлюванням в її процесі. Після ліквідації гострих явищ переходять на підтримуючу терапію (1-2 інгаляції на тиждень). За спеціальними показаннями ацетилцистеїн можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат протипоказаний хворим на бронхіальну астму.

*Месна* - аналогічний до ацетилцистеїну засіб для інгаляційного застосування.

Препарати *бромгексин* і *амброксол* збільшують активність лізосом келихоподібних клітин епітелію; сприяють секреції ферментів,

які гідролізують білкові, мукополісахаридні компоненти мокротиння, розріджуючи його. Крім того, ці препарати посилюють утворення в легеневій тканині сурфактанта. Це речовина білково-ліпідно-мукополісахаридної природи, яка синтезується в альвеолах і забезпечує еластичність легеневої тканини, сприяє виділенню мокротиння із дихальних шляхів. Одночасно бромгексин і амброксол підвищують синтез імуноглобуліну G, A, лізоциму. Для обох препаратів характерна слабка протикашльова активність.

Застосовують бромгексин у вигляді аерозолів для інгаляцій, у розчині і таблетках для приймання всередину 3-4 рази на день. Ефект розвивається через добу, а максимальна дія спостерігається на 5-10-й день від початку лікування. Препарат добре переноситься, його приймання не супроводжується астматичними реакціями.

Амброксол призначають всередину 2-3 рази на день. Препарат малотоксичний, іноді може стати причиною нудоти та блювання.

## ПРОТИКАШЛЬОВІ ЗАСОБИ

Протикашльові засоби - це препарати, здатні пригнічувати кашльовий рефлекс у результаті пригнічення кашльового центру або зниження чутливості нервових закінчень у дихальних шляхах.

Надмірний, виснажливий кашель сприяє подразненню слизових оболонок, їх гіперемії, погіршує загальний стан хворого. Напади кашлю у таких випадках непродуктивні, вони не супроводжуються відділенням мокротиння.

Надмірне пригнічення кашльового центру протикашльовими засобами також недопустиме, оскільки при цьому порушується виділення мокротиння. Тому дози протикашльових засобів при бронхітах, пневмоніях, бронхоектатичній хворобі мають усувати надмірне подразнення кашльового центру і не повинні погіршувати дренаж дихальних шляхів.

### Класифікація протикашльових засобів

1 Засоби центральної дії, які пригнічують кашльовий центр:

- а) наркотичні аналгетики: *кодеїн, етилморфін*;
- б) ненаркотичні протикашльові засоби: *глауцин, тусупрекс, окселадин*.

2 Засоби периферичної дії, які блокують чутливі нервові закінчення кашльових рефлексогенних зон: *лібексин*, *бутамірат*.

*Кодеїн* є алкалоїдом опію. Препарат проявляє помірну аналгетичну активність і виражену протикашльову дію. Тривалість ефекту - 3-4 години. У терапевтичних дозах кодеїн не пригнічує дихальний центр, при тривалому застосуванні може стати причиною запору, затримки сечовипускання. Препарат протипоказаний дітям до 2 років. Головною перешкодою для широкого застосування кодеїну є небезпека розвитку лікарської залежності.

*Етилморфін* - препарат, який виготовляють синтетичним шляхом із морфіну. Він у 1,5-2 рази перевищує кодеїн за протикашльовою активністю. Інші сторони фармакодинаміки аналогічні до кодеїну.

Важливим досягненням у розробленні протикашльових засобів є введення у практику препаратів, які вибірково пригнічують кашльовий центр і не спричиняють розвитку лікарської залежності (*гладуцин*). Їх називають ненаркотичними протикашльовими засобами. Сила дії та терапевтична ефективність цих препаратів приблизно така, як у кодеїну. Суттєвою відмінністю є спазмолітична дія на гладенькі м'язи порожнистих органів. Звикання та лікарська залежність до препарату не розвиваються. Гладуцин проявляє помірно виражений протикашльовий ефект і зменшує набряк слизової оболонки бронхів. Препарат добре переноситься дорослими та дітьми (старше 2 років), іноді можуть спостерігатися побічні ефекти (сонливість, запаморочення, слабкість).

*Лібексин* є протикашльовим препаратом периферичної дії. Основою його протикашльового ефекту є місцевоанестезувальні властивості. Крім того, препарат чинить подібно до кокаїну міотропну спазмолітичну дію на бронхи, яка перевищує ефект папаверину; помірну Н-холіноміметичну дію на аферентні хеморецептори бронхів і легенів. Припускають, що лібексин проявляє слабо виражений вибірковий вплив на кашльовий центр. Препарат добре переноситься дорослими і дітьми. Призначають його всередину 3-4 рази на день. Лікарська залежність до лібексину не розвивається.

*Бутамірат (синекод)* за хімічною будовою подібний до *окселадину (тусупрексу)*. Крім центральної протикашльової, препарат має бронхорозширювальну, відхаркувальну і протизапальну дії. Призначають синекод всередину у вигляді таблеток, крапель або си-

ропу при гострому і хронічному кашлі. Бутамірат входить також до складу комбінованого препарату «*Стоптусин*».

## СТИМУЛЯТОРИ ДИХАННЯ (АНАЛЕПТИКИ)

Аналептики – це засоби, які прямо або рефлекторно стимулюють функції дихального і судинорухового центрів. Термін «аналептики», тобто «оживляючі», здавна використовувався для визначення препаратів, які вводять хворому у критичних станах для відновлення дихання і кровообігу.

Класифікація аналептиків базується на механізмі дії препаратів.

1 Аналептики центральної дії: *кофеїн, бемегрид, етимізол, коразол*.

2 Аналептики рефлекторної дії: *цититон, лобелін*.

3 Препарати змішаної дії: *кордіамін, камфора, сульфокамфокаїн, карбоген*.

Аналептики рефлекторної дії *цититон* і *лобелін* стимулюють дихальний центр рефлекторно у результаті активації N<sub>n</sub>-холінергічних рецепторів каротидного клубочка. Дані препарати є N-холіноміметиками і їх характеристика подана у відповідному розділі. Необхідно зазначити, що в наш час ці препарати практично не застосовуються.

Препарати другої та третьої груп залежно від переважної дії на певні відділи центральної нервової системи поділяють на три групи:

- аналептики з переважною дією на кору головного мозку: *кофеїн*;

- аналептики з переважною дією на довгастих мозок: *кордіамін, етимізол, камфора, сульфокамфокаїн, бемегрид, карбоген*;

- аналептики з переважною дією на спинний мозок: *стрихнін*.

Стимуляція дихального центру аналептиками проявляється збільшенням хвилинного об'єму і частоти дихання. Даний ефект особливо виражений в умовах пригнічення дихального центру. Необхідно зазначити, що при використанні аналептиків відновлення дихання є не стійким і короточасним. Але аналептики дають вигреш часу, який надзвичайно необхідний для усунення причини розладу життєво важливих функцій. Найбільш цінні аналептики з м'яким, помірно вираженим але відносно тривалим ефектом. Такими препаратами є етимізол, кордіамін, кофеїн, камфора, сульфокамфокаїн. З появою етимізолу

використання такого потужного аналептика, як бемеGRID, майже припинилося.

При повторному пригніченні дихання (тобто після введення аналептиків) повторне введення стимуляторів дихання є небезпечним, оскільки це може спричинити як виснаження центру дихання, так і розвиток судом. Судоми, які пов'язані зі збудженням переважно головного мозку, мають клонічний характер. Вони можуть розвинутися внаслідок введення коразолу, бемеGRIDу, кордіаміну, камфори. Судоми, зумовлені збудженням спинного мозку, мають тетанічний характер і можуть бути наслідком введення стрихніну. Високі дози препаратів, що переважно діють на головний мозок, можуть спричинити клоніко-тонічні судоми.

Стимулювальний вплив аналептиків на судиноруховий центр і симпатичну іннервацію серця є причиною деякого підвищення тону артеріальних і венозних судин та підвищення артеріального тиску. Кровопостачання в цілому покращується. Проявляється це головним чином на фоні зниженого артеріального тиску. Прямого впливу на серце аналептики позбавлені (за винятком камфори і кофеїну).

*Кофеїн* описаний у розділі «Психостимулювальні засоби».

*Кордіамін* – це 25% розчин діетиламід у нікотинової кислоти, який за механізмом дії і характером дії не має нічого спільного з вітаміном PP. Препарат добре всмоктується під час приймання всередину, метаболізується у печінці, при цьому утворюються невеликі кількості нікотинаміду, які не впливають на фармакологічні властивості препарату. Виводиться нікотинамід із організму нирками у вигляді неактивних метаболітів. Кордіамін збуджує дихальний і судиноруховий центри як шляхом безпосереднього стимулювального впливу на центри, так і за рахунок рефлекторної дії (з хеморецепторів сонної артерії). Кордіамін підвищує периферичний опір судин і артеріальний тиск, стимулює частоту і глибину дихання. Кордіамін пригнічує ГАМК-А рецептори на рівні довгастого мозку. Препарат не має значного впливу на частоту серцевих скорочень і кисневий запит міокарда, позбавлений аритмогенних властивостей. Потрібно пам'ятати, що кордіамін проявляє судомну активність і підвищує потребу мозку в кисні. Дія кордіаміну у випадку судинного колапсу центрального генезу є більш надійною порівняно з дією кофеїну. Застосування кордіаміну виправдане також при помірних гіпотоніях у пацієнтів похилого віку та в інфекційних хворих. Препарат застосовують при асфіксіях під час хіру-

ргічних операцій і в післяопераційному періоді. Такі ефекти кордіаміну, як загальне підвищення тону су центральної нервової системи та зменшення астеничних явищ, можуть бути корисними в астеничних хворих.

*Етимізол* проявляє стійку стимулювальну дію на дихальний центр. Стимулювальний вплив на судиноруховий центр дуже слабкий. Крім аналептичних властивостей, препарат стимулює гіпофіз-адреналову систему, завдяки чому здатний пом'якшувати синдром відміни глюкокортикоїдів. Також етимізол має помірно виражену протиалергічну дію, яка може бути використана під час лікування бронхіальної астми. Етимізол пригнічує кору головного мозку, завдяки чому іноді застосовується в психіатрії як заспокійливий засіб при тривожних станах. Одночасно препарат проявляє деяку ноотропну активність: активує синтез білків у нефронах мозку, підвищує енергетичний обмін і закріплює інформацію в довгостроковій пам'яті.

*Камфора* – це кетон терпенового ряду, який отримують із камфорного лавра або камфорного базиліка, а синтетичний препарат – із хвої. Камфора була запозичена традиційною медициною із китайської народної медицини. Камфора добре всмоктується, розподіляється в організмі і виводиться із сечею. Вона рефлекторно активує дихання і підвищує судинний тонус (при підшкірному введенні проявляє подразнювальну дію). У великих дозах камфора безпосередньо стимулює центри довгастого мозку. Препарат характеризується значною широтою терапевтичної дії. У токсичних дозах камфора може спричинити судоми. Препарат підвищує скоротливу активність міокарда, покращує коронарний кровотік і мікроциркуляцію, підвищує стійкість міокарда до аритмогенних факторів і токсичних доз серцевих глікозидів. Препарат стимулює синтез інтерферону, проявляє відхаркувальну дію. При місцевому застосуванні камфора проявляє подразнювальний та антисептичний ефекти. Використовують камфору при гострій та хронічній серцевій недостатності, колапсі, пригніченні дихання при пневмонії, інфекційних захворюваннях, а також при інтоксикації наркотичними анальгетиками та снодійними засобами.

*Сульфокамфокаїн* – це комплексний препарат сульфокамфорої кислоти і новокаїну. Препарат водорозчинний, завдяки чому його можна вводити внутрішньовенно і підшкірно. Препарат має такі самі



показання до застосування, як і камфора. При застосуванні камфори і сульфокамфокаїну можливі алергічні реакції.

*БемеGRID* вводять в основному внутрішньовенно. Препарат характеризується низьким ступенем зв'язування з білками крові, виводиться із сечею у незміненому вигляді. БемеGRID стимулює центральну нервову систему, активує життєво важливі центри довгастого мозку, в першу чергу дихальний. Ці ефекти препарату зумовлені пригніченням ГАМК-А рецепторів. Використовують бемеGRID при гострих отруєннях снодійними і барбітуратами, при передозуванні наркотичних аналгетиків, засобів для наркозу та спирту етилового. При передозуванні можливі м'язові посмикування, судоми. БемеGRID протипоказаний при психомоторному збудженні та епілепсії.

*Карбоген* – це суміш вуглекислого газу і кисню у співвідношенні 5:95 об'ємних %. При вдиханні карбогену об'єм дихання у людини зростає в 5-8 разів. Збудження дихання відбувається завдяки зниженню в центрі дихання рівня рН і накопиченню іонів водню, що стимулює клітини дихального центру (подрознує хеморецептори, розміщені в довгастому мозку поряд із центром дихання). Має значення також рефлекторна стимуляція дихального центру з синокаротидної зони. Дія карбогену розвивається протягом 5-6 хвилин. При цьому покращуються загальний і мозковий кровотоки.

*Стрихнін* – нітрат алкалоїду із насіння блювотного горіха, рос. – “чилибиха”. Препарат добре всмоктується у кишечнику, трансформується в печінці і виводиться із сечею. Стрихнін може кумулювати в організмі людини. Препарат вибірково активує нейрони спинного мозку, полегшує передачу збудження в міжнейронних синапсах, підвищує рефлекторну активність усіх відділів центральної нервової системи, пригнічує постсинаптичне гальмування, медіатором якого є гліцин. Стрихнін стимулює судиноруховий і дихальний центри, дещо активує кору головного мозку, стимулює функції зорового аналізатора. Препарат активує смак, нюх, підвищує артеріальний тиск та кровопостачання серця. Стрихнін підвищує тонус як гладеньких, так і скелетних м'язів. Показаний препарат при артеріальній гіпотензії, швидкій стомлюваності, паралічах і парезах, атонії шлунково-кишкового тракту, функціональних порушеннях зору.

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ

Набряк легень є однією із причин гострої дихальної недостатності і розвивається при різних захворюваннях серцево-судинної системи, ураженні легенів хімічними засобами, при нирковій та печінковій недостатності.

Вибір препаратів для лікування залежить від ступеня набряку легень і величини артеріального тиску.

Для зменшення набряку на фоні гіпертензії застосовують засоби, які знижують артеріальний тиск. З цією метою показані гангліоблокатори (*гігроній, пентамін, бензогексоній*), судинорозширювальні засоби міотропної дії (*натрію нітропрусид, нітрогліцерин*), а також  $\alpha$ -адреноблокатори (*фентоламін* або невеликі дози нейролептиків – *аміназину* чи *дипразину*). Зазначені препарати знижують артеріальний тиск і зменшують венозне повернення до серця. Це сприяє розвантаженню серця і покращанню його роботи. Як результат – тиск у малому колі кровообігу знижується і вихід трансудату в альвеоли зменшується.

Зменшенню набряку легень також сприяє застосування потужних діуретиків (*фуросемід, етакринова кислота*), які зменшують об'єм циркулюючої крові, одночасно знижуючи артеріальний тиск.

У деяких випадках при набряку легень застосовують наркотичні аналгетики (*морфін, фентаніл, таламонал*). Препарати розширюють периферичні артерії і вени та зменшують перед- та післянавантаження на серце. Застосування наркотичних аналгетиків супроводжується перерозподілом крові та зменшенням тиску у малому колі кровообігу, зменшенням задишки та кашлю.

У випадку набряку легень на фоні артеріальної гіпотензії необхідно нормалізувати артеріальний тиск, застосовуючи *мезатон, ефедрин*. У цьому випадку також з обережністю застосовують дегідратуючі та сечогінні засоби.

При набряку легень у просвіті альвеол накопичується піна, яка заповнює альвеоли, бронхи і порушує газообмін. Для пригнічення піноутворення використовують так звані піногасники (*спирт етиловий, антифомсилан*). Піногасники зменшують поверхневий натяг пухирців піни, у результаті чого піна перетворюється у рідину, яка

займає значно менший об'єм у альвеолах. Пари спирту етилового з киснем вдихають через назальний катетер або через маску. Антифомсилан у вигляді спиртового розчину з киснем застосовують інгаляційно як аерозоль. На відміну від спирту етилового антифомсилан не подразнює слизові оболонки дихальних шляхів і його дія розвивається швидше.

Виразений протизапальний і протинабряковий ефекти притаманні глюкокортикоїдам (*преднізолон, дексаметазон* та ін.).

У всіх випадках набряку легень показана оксигенотерапія.

Іноді при набряку легень на фоні серцевої недостатності використовують серцеві глікозиди швидкої дії (*строфантин, корглікон*).

У випадку розвитку набряку легень у новонароджених (дистрес-синдром), який зумовлений недостатністю сурфактантів, розвивається інтерстиціальний набряк легенів з множинними ателектазами, що спричиняє тяжку дихальну недостатність. У таких випадках застосовують штучну вентиляцію легенів і препарати сурфактантів - *кольфосцерил пальмітат*. Кольфосцерил пальмітат вводять інтратрахеально не більше двох разів. Препарат зменшує поверхневий натяг легеневої рідини і відіграє важливу роль у підтриманні еластичності тканин альвеол. Іноді використовують високоочищений сурфактант із легенів великої рогатої худоби – *альвеофакт*.

## КАРДІОТОНІЧНІ ЗАСОБИ

Кардіотонічними засобами називають лікарські препарати, які підвищують скоротливу активність міокарда і нормалізують функції серця. Ці препарати поділяють на дві групи: серцеві глікозиди та препарати “неглікозидної” природи.

## СЕРЦЕВІ ГЛІКОЗИДИ

Серцеві глікозиди - це безазотисті сполуки рослинного походження, яким властива кардіотонічна дія. Глікозиди містяться в деяких видах наперстянки (шерстистої, пурпурової, іржавої та ін.), у конвалії травневої, горицвіті весняному, строфанті, олеандрі, морській цибулі та інших рослинах. Всього відомо більше 15 видів рослин, які

містять серцеві глікозиди і можуть застосовуватися у клінічній практиці. Однак у наш час основними, найбільш вивченими препаратами є:

- *дигітоксин* - основний глікозид із листя наперстянки пурпурової;
- *дигоксин, целанід (ізоланід)* - глікозиди із листя наперстянки шерстистої;
- *строфантин* - глікозид із насіння африканської рослини строфанта;
- *корглікон* - новогаленовий препарат із листя травневої конвалії (містить групу глікозидів, основним із яких є конвалітоксин);
- *настій трави горицвіту*.

Вміст серцевих глікозидів у рослинах коливається в широких межах залежно від умов росту, способу висушування та інших факторів. Враховуючи це, препарати серцевих глікозидів проходять біологічну стандартизацію. Основним об'єктом досліджень є жаби, іноді використовують котів. В основі стандартизації глікозидів лежить їх здатність зупиняти роботу серця під час систоли (у холонокровних тварин - жаб) або під час діастоли (у теплокровних тварин - котів). Активність досліджуваного препарату порівнюють із стандартом і виражають відповідно у "жаб'ячих" (ЖОД) або "котячих" (КОД) одиницях дії. Наприклад, 1 г дигітоксину містить 8000-10000 ЖОД (або 1911-2271 КОД), 1 г строфантину - 43000-58000 ЖОД (або 5800-7100 КОД).

Серцеві глікозиди впливають на серцево-судинну, сечовивідну та нервову системи.

Ефекти серцевих глікозидів поділяють на кардіальні та позакардіальні. Кардіальні ефекти серцевих глікозидів такі.

1 *Позитивна інотропна дія (систолична)* - посилення й укорочення систоли, збільшення ударного та хвилинного об'ємів, зменшення кількості залишкової крові у порожнині серця.

2 *Позитивна тонотропна дія* - підвищення тону міокарда, зменшення меж дилатованого серця. Цей ефект сприяє більш повному зганянню крові із шлуночків.

3 *Негативна хронотропна дія (діастолічна)* - зменшення частоти серцевих скорочень, подовження діастоли. Це створює умови для більш ефективного кровопостачання серця.

4 *Негативна дромотропна дія* - сповільнення швидкості проведення імпульсів по провідній системі міокарда, в основному в атріо-вентрикулярному вузлі.

5 *Позитивна батмотропна дія* - підвищення збудливості міокарда, що сприяє розвитку шлуночкових аритмій.

Перші три ефекти є основою терапевтичної дії препаратів. Два останні ефекти є несприятливими для терапії і проявляються в основному в діапазоні токсичних доз.

Згідно з так званою унітарною теорією серцеві глікозиди взаємодіють із  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазою мембрани, пригнічуючи її. З участю цього ферменту відбувається виведення натрію із клітини у фазу реполяризації. В результаті взаємодії препарату з АТФазою відбувається часткове блокування активності ферменту. При цьому збільшується концентрація внутрішньоклітинного  $\text{Na}^+$ , а вміст  $\text{K}^+$  зменшується. На цьому фоні зменшується виведення іонів кальцію у зв'язку із активацією  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -обмінного механізму в фазу розслаблення. Кальцій усуває тропоміозинову депресію актоміозину, активуючи АТФазу міозину. Внаслідок цього збільшується сила скорочень міокарда і розвивається позитивний інотропний ефект.

Підвищенню вмісту іонів кальцію в кардіоміоцитах додатково сприяє утворення комплексів серцевих глікозидів із фосфоліпідами, білками і вуглеводами зовнішньої мембрани кардіоміоцитів і ендоплазматичної сітки, що підвищує їх проникність для  $\text{Ca}^{2+}$ .

При застосуванні серцевих глікозидів більш продуктивно використовується енергія АТФ. Збільшення кількості іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у фазі діастолі сприяє підтриманню тонуусу серцевого м'яза, тобто проявляється позитивний тонотропний ефект.

Позитивний терапевтичний ефект серцевих глікозидів зумовлений пригніченням  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази приблизно на 35%, при зменшенні гальмівного впливу препаратів ефект зникає, а при пригніченні активності ферменту більш ніж на 60% розвиваються токсичні ефекти.

Проявляється позитивний вплив серцевих глікозидів у вигляді збільшення швидкості розвитку напруження міокарда, величини та швидкості скорочень м'яза, збільшення ударного об'єму. Всі фази систоли стають коротшими. Зменшується кількість залишкової крові у порожнинах шлуночків. На електрокардіограмі спостерігаються підвищення зубця R, звуження комплексу QRS.

Подовження діастолі і зменшення частоти скорочень серця (негативна хронотропна дія) розвиваються в результаті активації вагусних впливів на серце (вплив на синусовий вузол). Посилення скорочень міокарда супроводжується збільшенням ударного об'єму, подразненням барорецепторів дуги аорти, каротидного клубочка, пресорних рецепторів міокарда, які реагують на сильне скорочення шлуночків.

Збудження з рецепторів передається по аферентних нервових волокнах у ЦНС на центри n. vagus, і це спричиняє зниження збудливості й автоматизму синусового вузла, зменшення частоти скорочень серця. В результаті зменшується потреба міокарда в кисні, покращуються його обмінні процеси під час діастолі, що сприяє більш повному відновленню енергетичних ресурсів. У свою чергу, покращання енергетичного обміну супроводжується нормалізацією роботи іонних каналів, які забезпечують видалення іонів кальцію із цитоплазми у позаклітинний простір, саркоплазматичний ретикулум та мітохондрії. На ЕКГ реєструється подовження інтервалу РР.

Під час лікування серцевими глікозидами уповільнюється провідність через атріовентрикулярний вузол (негативний дромотропний ефект), що в основному зумовлено підвищенням тонулу блукаючого нерва. Негативний дромотропний ефект більш типовий для препаратів наперстянки. При тривалому застосуванні серцевих глікозидів основною причиною уповільненого проведення стають зміни електролітного балансу у клітинах провідної системи серця. Ця дія серцевих глікозидів проявляється в діапазоні максимальних допустимих доз, які близькі до токсичних. На ЕКГ має місце збільшення інтервалу Р-Q.

Позитивний батмотропний ефект серцевих глікозидів - це здатність препаратів у токсичних дозах підвищувати збудливість клітин провідної системи у передсердях та шлуночках, що є причиною виникнення гетеротопічних осередків збудження. Цей ефект є результатом значних електролітних змін у клітинах, які розвиваються у діапазоні токсичних доз. На ЕКГ при цьому реєструють екстрасистоли.

Крім кардіальних, серцеві глікозиди спричиняють ряд екстракардіальних ефектів. При серцевій недостатності серце не виконує своєї "насосної" функції, і це є причиною зменшення хвилинного об'єму циркулюючої крові та венозного застою. Застосування глікозидів супроводжується збільшенням об'єму циркулюючої крові і зниженням венозного тиску. Об'єм крові у венах і портальній системі також зменшується. Артеріальний тиск нормалізується. У хворих з низьким ар-

теріальним тиском він може дещо підвищуватися в результаті збільшення ударного та хвилинного об'ємів циркулюючої крові. Загальний та мозковий кровотоки покращуються. Зменшуються киснева недостатність, концентрація вуглекислоти, збудливість дихального і судинорухового центрів, задишка. В результаті посилення кровотоку та клубочкової фільтрації в нирках збільшується діурез. Крім того, серцевим глікозидам властива пряма дія на ниркові каналці: препарати блокують  $K^+$ ,  $Na^+$ -залежну АТФазу і зменшують реабсорбцію натрію та еквівалентної кількості води. При застосуванні серцевих глікозидів зникають або зменшуються набряки. На центральну нервову систему серцеві глікозиди діють заспокійливо. Препарати конвалії та горицвіту часто вводять до складу мікстур поряд із седативними засобами. Дигоксину притаманна протисудомна дія. Серцеві глікозиди стимулюють гладенькі м'язи: підвищують перистальтику кишечника і тонус жовчного міхура, бронхів, матки і діафрагми.

Показання до застосування серцевих глікозидів такі.

- 1 Лікування хронічної систолічної форми серцевої недостатності.
- 2 Суправентрикулярна тахікардія (перевага віддається призначенню препаратів наперстянки).
- 3 Профілактика розвитку серцевої недостатності.
- 4 Гостра серцева недостатність. Останніми роками при цій патології серцеві глікозиди застосовують. Це зумовлено появою в практичній медицині препаратів інших фармакологічних груп, безпечність застосування яких значно вища, ніж у серцевих глікозидів (амрінон, дофамін, добутамін та ін.).

Хімічна структура всіх серцевих глікозидів принципово однакова. Молекула складається із двох частин: цукристої частини (глікону) та нецукристої (аглікону). Глікон зумовлює фармакокінетичні властивості серцевих глікозидів: розчинність, здатність проникати через біологічні мембрани, зв'язування з білками плазми крові, кумуляцію, стійкість у лужному чи кислому середовищах та ін. Структурні особливості аглікону визначають кардіотропну активність препаратів, їх біологічну активність. В структурі аглікону розрізняють стероїдну (циклопентанпергідрофенантронову) та лактонну частини. Залежно від кількості кетонних і спиртових груп у структурі глікону препарат може бути полярним (містить 4-5 груп) - строфантин, корглікон; відносно полярним (2-3 групи) - дигоксин, целанід, глікозиди горицвіту; неполярним (1 група) - дигітоксин. Чим більш полярна молекула, тим кра-

ще вона розчинна у воді й гірше - у ліпідах. Це суттєво впливає на фармакокінетику препаратів. Полярні сполуки погано всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, не зазнають метаболічних змін і виводяться із сечею. Неполярні серцеві глікозиди добре всмоктуються у кишечнику, зв'язуються з білками плазми, зазнають метаболічних змін у печінці і виводяться переважно через кишечник. У неполярних препаратів виражена здатність до кумуляції. Відносно полярні сполуки займають проміжне положення. Серцеві глікозиди проникають практично у всі тканини організму.

Відповідно до фармакокінетичних властивостей виділяють три групи серцевих глікозидів:

- препарати зі швидким та відносно короткочасним ефектом і незначною здатністю до кумуляції - строфантин, корглікон;
- глікозиди із середньою швидкістю розвитку ефекту, його середньою тривалістю і помірною здатністю кумулювати - дигоксин, целанід;
- глікозиди з повільним розвитком ефекту і значною його тривалістю та вираженою здатністю до кумуляції - дигітоксин.

Глікозиди першої групи (строфантин та корглікон) переважно використовують при гострій серцевій недостатності. Вводять їх внутрішньовенно. Перед введенням ампульований розчин препарату розводять у 10-20 мл ізотонічного розчину хлориду натрію або 5% розчину глюкози. Препарат вводять повільно (3-5 хвилин), щоб забезпечити розведення препарату в циркулюючій крові.

При швидкому внутрішньовенному введенні існує небезпека розвитку спазму судин і збільшення перед- та постнавантаження на серце, спазму коронарних судин.

Глікозиди третьої групи (дигітоксин) призначають для приймання всередину та ректально при хронічній серцевій недостатності. Всередину рекомендують приймати препарат з інтервалом 2-3 години через 1-1,5 години після їди.

Глікозиди другої групи (дигоксин, целанід) займають проміжне положення: їх вводять як внутрішньовенно, так і призначають для приймання всередину при гострій і хронічній серцевій недостатності.

Ефект строфантину проявляється через 5-10 хвилин, максимально виражений через 30-90 хвилин. 85-90% препарату зазнає елімінації протягом першої доби. Повне виведення препарату - через 1-3 доби.



Дигітоксин під час приймання всередину починає діяти через 2 години, максимум ефекту спостерігається через 12 годин. Протягом доби виводиться 7-10% введеної дози. Повністю препарат виводиться із організму через 2-3 тижні.

Ефекти дигоксину і целаніду при внутрішньовенному введенні розвиваються через 30 хвилин - 2 години. Максимум дії проявляється через 1-5 годин, повністю препарати виводяться через 2-7 днів.

Настій трави горицвіту – це препарат із дикоростучої багаторічної трав'янистої рослини горицвіту весняного. Глікозиди горицвіту подібні за властивостями до глікозидів наперстянки, однак поступаються останнім за систолічним, діастолічним і вегетотропним ефектами. Глікозиди горицвіту проявляють також слабку діуретичну дію. Порівняно з препаратами наперстянки препарати горицвіту менш стійкі в організмі людини і тому тривалість їх ефектів менша. При застосуванні глікозидів горицвіту у терапевтичних дозах практично виключена небезпека кумуляції. Під час приймання всередину глікозиди горицвіту всмоктуються в кількості, необхідній для терапевтичного ефекту. Застосовують настій трави горицвіту при порівняно легких формах хронічної недостатності кровообігу. Разом з іншими засобами він застосовується при вегетосудинній дистонії та неврозах. Трава горицвіту входить до складу мікстури Бехтерева, комплексних препаратів «Кардіовален», «Адоніс-бром».

Дозування серцевих глікозидів проводять згідно з певними правилами. Перш за все, необхідно враховувати величину добової екскреції препарату. Величину добової екскреції глікозидів характеризує коефіцієнт елімінації, який для дигітоксину дорівнює 7-10%, для дигоксину - 20-30%, строфантину - 40-50%. Цей коефіцієнт необхідно враховувати при дозуванні серцевих глікозидів.

Лікування хронічної серцевої недостатності передбачає проведення 2 фаз: фази насичення, або початкової дигіталізації, і підтримуючої фази. Проведення фази насичення є відповідальним завданням, оскільки чутливість хворих до глікозидів індивідуальна, а ефективні дози препаратів близькі до токсичних. Насичення можна проводити з різною швидкістю. Найчастіше застосовують середній (за 3 дні) або повільний (за 8 днів) темп насичення. Швидкий темп дигіталізації (протягом одного дня призначають не менше 6 прийомів препарату)

створює найбільшу загрозу інтоксикації. Швидку дигіталізацію проводять лише в умовах стаціонару під контролем ЕКГ.

Схема проведення дигіталізації за 3 дні:

- у перший день призначають  $\frac{1}{2}$  частину дози насичення, розрахованої для даного хворого, яку розподіляють на 3-4 прийоми;
- другого дня призначають  $\frac{1}{4}$  частину дози насичення (у 2 прийоми) плюс ту кількість препарату, яка зазнала елімінації першого дня (тобто коефіцієнт елімінації від дози, прийнятої першого дня);
- третього дня призначають  $\frac{1}{4}$  частину дози насичення (у 2 прийоми) і ту частину дози, яка зазнала елімінації протягом двох діб.

На другому етапі хворого переводять на підтримуючу дозу. Її розраховують, зважаючи на коефіцієнт елімінації (Кел) даного препарату. Розрахунок проводять за формулою

$$\text{підтримуюча доза} = \text{доза насичення} \cdot \text{Кел.}$$

Добову підтримуючу дозу не розділяють на кілька прийомів.

Терапія серцевими глікозидами часто супроводжується розвитком тих чи інших ускладнень. Найчастіше (у 90-95 хворих із глікозидною інтоксикацією) спостерігаються порушення серцевого ритму. Вони можуть бути наслідком високої індивідуальної чутливості хворого, передозування препарату або нестачі калію. Найбільш типовими є шлуночкові аритмії: екстрасистоли, пароксизмальна шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків. Причиною цих аритмій є зниження концентрації іонів калію та надлишок іонів кальцію у кардіоміоцитах. Такі електролітні зміни супроводжуються формуванням ектопічних осередків збудження. Іншим проявом передозування серцевих глікозидів може бути порушення провідності (часткова або повна блокада).

До менш небезпечних ускладнень відносять диспепсичні розлади (нудота, блювання, болі в епігастрії), порушення кольорового зору (хворий бачить предмети в жовто-зеленому або блакитно-сірому кольорах), підвищена стомлюваність, м'язова слабкість, психічні розлади (збудження, галюцинації), головний біль, алергічні висипання.

При появі симптомів передозування глікозид відмінюють. Замість нього призначають інший кардіотонічний засіб. Наприклад, дофамін або добутамін, інколи - глюкагон.

Необхідно призначити препарати, які зв'язують глікозиди і зменшують їх циркуляцію у крові. Це можуть бути препарати, які зменшують надходження серцевих глікозидів із шлунково-кишкового тра-

кту в кров: танін, холестирамін, активоване вугілля, проносні засоби. Їх призначають незалежно від шляху введення кардіотоніків, оскільки серцеві глікозиди зазнають ентерогепатичної циркуляції. Із препаратів, які зв'язують серцеві глікозиди в крові, призначають унітіол, диджибайн (антитіла або їх Fab-фрагменти до дигіталісних глікозидів). Потрібно призначити препарати калію і магнію - калію хлорид, панангін, аспаркам, поляризуючу суміш (калію хлорид, інсулін і глюкоза), магнію сульфат; а також трилон Б. Препарати калію і магнію гальмують проведення збудження, тому їх не призначають хворим із брадикардією і атріовентрикулярною блокадою. Внутрішньовенне введення препаратів калію для своєчасного попередження калієвої інтоксикації проводять під обов'язковим контролем ЕКГ. Для боротьби з порушенням ритму можуть бути застосовані такі протиаритмічні засоби, як лідокаїн, дифенін, етмозин. В окремих випадках ослабити синусову брадикардію і попередити атріовентрикулярну блокаду можна за допомогою атропіну.

## КАРДІОТОНІЧНІ ЗАСОБИ НЕГЛІКОЗИДНОЇ ПРИРОДИ

Серцеві глікозиди є високоефективними препаратами для лікування серцевої недостатності. Але їх широке використання обмежене через незначну широту терапевтичної дії, значну кількість побічних ефектів і протипоказань. У наш час у клінічну практику впроваджені синтетичні нестероїдні препарати з кардіотонічними властивостями.

За механізмом дії кардіотонічні засоби неглікозидної природи поділяють на такі групи.

1 Засоби, що стимулюють  $\beta_1$ -адренорецептори: *дофамін, добутамін*.

2 Інгібітори фосфодіестерази: *амринон, мілринон, сульмазол*.

3 Препарати з різними механізмами дії: *левосимендан, веснарінон*.

Найбільший інтерес як стимулятори серцевої діяльності мають дофамін і добутамін.

*Дофамін* є попередником норадреналіну. У середніх терапевтичних дозах він стимулює дофамінові рецептори і  $\beta_1$ -адренорецептори.

У результаті цього посилюються скорочення серця. Препарат розширює ниркові та мезентеріальні судини, що є результатом збудження дофамінових рецепторів гладеньких м'язів судин. У великих дозах дофамін може збуджувати  $\alpha$ -адренорецептори. Застосовують дофамін при тяжкій серцево-судинній недостатності, при шоккових станах, тяжких формах артеріальної гіпотензії, для підвищення діурезу.

Більш вибірково діючим препаратом є  $\beta_1$ -адреноміметик *добутамін*. Препарат стимулює роботу серця, не впливаючи на тонус судин. Використовують добутамін при гострій декомпенсації функції серця.

Вводять дофамін і добутамін внутрішньовенно крапельно.

Останнім часом у медичній практиці застосовують синтетичні препарати, у яких інотропна дія поєднується зі сприятливим впливом на коронарний кровообіг. До таких препаратів відносять *амринон*, який блокує активність фосфодіестерази і сприяє накопиченню цАМФ у міокарді. Це супроводжується виходом кальцію із ендоплазматичного ретикулуму кардіоміоцитів, активацією натрій-кальцієвого обміну, інактивацією аденозинових ( $A_1$ ) рецепторів. Застосовують препарат при серцевій недостатності, яка резистентна до терапії серцевими глікозидами. Призначають його для приймання всередину і внутрішньовенного введення. Ефект препарату триває близько 4-7 годин. Однак амринон часто може стати причиною побічних ефектів: тромбоцитопенії, диспепсичних розладів, гіпотензії, аритмій, порушення функції нирок, подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

Механізмом дії *мілринону* такий самий, як у амринону, але активність препарату у 20 разів вища. Крім того, застосування препарату не супроводжується такою кількістю побічних ефектів (не спричиняє розвиток тромбоцитопенії). Вводять мілринон внутрішньовенно. Тривалість ефекту коливається в межах 48-72 годин. Застосовують мілринон з метою короткочасної терапії гострої серцевої недостатності.

*Сулмазол* пригнічує активність фосфодіестерази і блокує  $A_1$ -аденозинові рецептори у міокарді, що супроводжується збільшенням сили серцевих скорочень. Крім того, препарат підвищує активність міофібрилярної АТФази.

Останнім часом у клінічну практику терапії судинної недостатності впроваджуються препарати *левосимендан*, який підвищує актив-

ність  $\text{Ca}^{2+}$ -залежної АТФази ендоплазматичного ретикулуму кардіоміоцитів, і веснаріон, який впливає на активність цитокінів.

## АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

Антигіпертензивними називають лікарські засоби різної хімічної будови, які здатні знижувати підвищений артеріальний тиск.

Гіпертонічна хвороба - найбільш поширене захворювання серцево-судинної системи. Нею страждає 10-30% населення світу, причому частота захворювання вища в Японії та у високорозвинених країнах Європи й Америки. Близько 80% всіх випадків підвищеного артеріального тиску припадає на частку есенціальної (первинної) гіпертензії, інші 20% становлять симптоматичні гіпертензії (ниркові, ендокринні та інші).

Існують різні точки зору про первинні механізми гіпертонічної хвороби. Найчастіше етіотропними факторами є психоемоційні перевантаження і вікові зміни в діенцефалогіпоталамічних структурах. Важливу роль відіграє також спадковий фактор. На початкових стадіях захворювання спостерігається надмірна активація симпатoadренолової системи. Це супроводжується збільшенням серцевого викиду, підвищенням тону судин, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Зміни в нирках супроводжуються зменшенням виведення натрію і води із організму. Як результат - збільшення об'єму циркулюючої крові і накопичення натрію у судинних стінках, що супроводжується набряком і потовщенням останніх. Одночасно у клітинах гладеньких м'язів судин підвищується вміст іонізованого кальцію. Все це є причиною підвищення чутливості м'язових клітин судин до дії ендогенних пресорних речовин (катехоламінів, ангіотензину II та ін.). Поступово розвивається гіпертрофія м'язового шару. Ці процеси виражені переважно у дрібних артеріолах.

### Класифікація антигіпертензивних засобів

За ефективністю та значенням у лікуванні гіпертонічної хвороби велику кількість антигіпертензивних засобів можна розділити на основні та допоміжні засоби. До групи основних антигіпертензивних засобів відносять:

- 1  $\beta$ -Адреноблокатори.
- 2 Блокатори кальцієвих каналів.

3 Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину II.

4 Сечогінні засоби.

До групи допоміжних антигіпертензивних засобів відносять:

1  $\alpha$ -Адреноблокатори.

2 Центральні  $\alpha_2$ -адреноміетики.

3 Гангліоблокатори.

4 Симпатолітики.

5 Міотропні спазмолітики.

6 Агоністи імідазолінових рецепторів.

## ОСНОВНІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

### $\beta$ -Адреноблокатори

До  $\beta$ -адреноблокаторів відносять такі лікарські засоби, як *пропранолол (анаприлін, обзидан, індерал), надолол (коргард), алпренолол, окспренолол (тразикор), піндолол (віскен), соталол (соталекс), атенолол (тенормін), метопролол (беталок), талінолол (корданум), небіволол (небілет), ацебуталол (сектрал)*.

Завдяки подібності хімічної структури  $\beta$ -адреноблокаторів і катехоламінів препарати даної групи взаємодіють з  $\beta$ -адренорецепторами постсинаптичних мембран і усувають вплив катехоламінів на серце та судини.  $\beta$ -Блокатори поділяють на окремі групи на основі тих чи інших характерних властивостей.

1 Відповідно до спорідненості до типу  $\beta$ -адренорецепторів виділяють селективні  $\beta_1$ - та неселективні  $\beta_{1,2}$ -адреноблокатори. Але при застосуванні  $\beta_1$ -адреноблокаторів у великих дозах вибірковість дії втрачається, і препарати блокують також  $\beta_2$ -адренорецептори. Тому важливе значення має правильне дозування  $\beta$ -адреноблокаторів.

2 Препарати з “внутрішньою симпатоміметичною активністю” та препарати, що не мають такої активності. Препарати з внутрішньою симпатоміметичною активністю мають у хімічній структурі молекули аміно- або гідроксильні групи у боковому ланцюгу ароматичного кільця, що зумовлює здатність цих препаратів поряд із блокувальною дією стимулювати активні центри  $\beta$ -адренорецепторів у фізіологічних

межах. Завдяки цьому частота серцевих скорочень міокарда у спокої суттєво не знижується, а  $\beta$ -блокувальний вплив на активність синусового вузла проявляється під час фізичних та емоційних навантажень (тобто в умовах підвищеної активності катехоламінів).

$\beta_1$ -Адренорецептори містяться у клітинах міокарда і провідної системи серця, клітинах юстагломерулярного апарата нирок та у жировій тканині.  $\beta_2$ -Адренорецептори в значних кількостях зосереджені у клітинах гладеньких м'язів бронхів, деяких судинних ділянок (в основному скелетних м'язів), вагітної матки, печінки, скелетних м'язах, підшлунковій залозі; а також на мембранах пресинаптичних закінчень адрено- та холінергічних волокон. У центральній нервовій системі є обидва типи  $\beta$ -адренорецепторів.

Ураховуючи здатність препаратів блокувати той чи інший тип  $\beta$ -адренорецепторів та наявність у них симпатоміметичної активності,  $\beta$ -адреноблокатори поділяють на такі групи.

Некардіоселективні препарати:

а) без “внутрішньої симпатоміметичної активності”: *пропранолол (анаприлін), надолол (коргард)*;

б) із “внутрішньою симпатоміметичною активністю”: *піндолол (віскен, окспренолол (тразикор), соталол (соталекс)*.

2 Кардіоселективні препарати:

а) без “внутрішньої симпатоміметичної активності”: *метопролол (вазокардин), атенолол (тенормін), небіволол (небілет), бетаксоллол (локрен)*;

б) із “внутрішньою симпатоміметичною активністю”: *ацebutаллол (сектрал), талінолол (корданум), цемепролол (цемерпрол)*.

3 Препарати з мембраностабілізуювальною активністю та без неї. Мембраностабілізуювальна активність  $\beta$ -блокаторів зумовлена зниженням проникності мембран для іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  (у провідній системі серця та робочому міокарді) та сприяє протиаритмічній дії препаратів. Цей вид активності виражений у *пропранололу, окспренололу, ацebutалолу*; меншою мірою - у *надололу, алпренололу, піндололу і метопрололу*.

4 Також  $\beta$ -блокатори відрізняються ступенем ліпофільності молекул та здатністю проникати через різні мембрани, у тому числі через гематоенцефалічний бар'єр. Із препаратів, які проявляють виражені гідрофільні властивості та не проникають до центральної нервової си-

стеми, заслуговує на увагу *атенолол*. Препарат позбавлений седативного ефекту, повільно всмоктується у кишечнику і характеризується значною тривалістю дії. Атенолол призначають, як правило, 1 раз на добу.

Останніми роками широко застосовується у клінічній практиці новий препарат із групи  $\beta$ -адреноблокаторів - *небіволол* (*небілет*). Крім властивостей, притаманних іншим  $\beta$ -блокаторам, небілет стимулює синтез оксиду азоту, що сприяє покращанню коронарного кровотоку і зниженню периферичного опору судин.

Антигіпертензивний ефект  $\beta$ -блокаторів зумовлений блокуванням  $\beta_1$ -адренорецепторів серця, в результаті чого зменшуються частота та сила серцевих скорочень, хвилиний об'єм циркулюючої крові, адренергічні реакції на фізичні навантаження. Також зменшується потреба міокарда у кисні. Хвилиний об'єм циркулюючої крові зменшується на 10-25% при однократному введенні препарату, а при подальшому регулярному застосуванні ця величина становить близько 5-15%. Препарати з "внутрішньою симпатоміметичною активністю" проявляють менший вплив на хвилиний об'єм циркулюючої крові, але їх гіпотензивна активність від цього не знижується.

Важливе значення для гіпотензивного ефекту має здатність препаратів блокувати  $\beta$ -адренорецептори клітин юкстагломерулярного апарата нирок і, таким чином, зменшувати секрецію реніну. В результаті знижуються утворення ангіотензину II і продукція альдостерону.

$\beta$ -Адреноблокатори з ліпофільними властивостями проникають через гематоенцефалічний бар'єр і заспокійливо впливають на центральну нервову систему. Тривале застосування цих препаратів супроводжується пригніченням центральних ланок регуляції тону симпатичної нервової системи.

У гіпотензивній дії неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів має значення блокування пресинаптичних  $\beta_2$ -адренорецепторів, що супроводжується зменшенням секреції норадреналіну в синапсах та зниженням стимуляції адренорецепторів судин та серця.

Більшість  $\beta$ -адреноблокаторів вводять парентерально та призначають всередину. Більшість препаратів швидко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, вступає у зв'язок із білками плазми, зазнає біотрансформації і виводиться через печінку (анаприлін, окспренолол та ін.). Ці препарати призначають тричі на день. Препарати з гідрофі-



льними властивостями (піндолол, атенолол, надолол та ін.) погано розчиняються у ліпідах, повільно всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, незначною мірою зв'язуються з білками плазми, виводяться із організму у незміненому вигляді через нирки. Призначають ці препарати 1-2 рази на добу.

$\beta$ -Адреноблокатори показані при есенціальній і симптоматичній артеріальній гіпертензії. Початковий гіпотензивний ефект розвивається через кілька годин з моменту приймання. Стабільно виражене зниження артеріального тиску спостерігається протягом тривалого строку, в зв'язку з чим ефективність  $\beta$ -блокаторів доцільно оцінювати через 3-4 тижні від початку приймання. Доцільніше призначати  $\beta$ -адреноблокатори хворим із гіперкінетичним синдромом, який розвивається у відповідь на фізичне навантаження. Препарати даної групи у більшості випадків використовують не як засоби монотерапії, а в комбінації з іншими гіпотензивними препаратами. Широко застосовують у клінічній практиці комбінацію  $\beta$ -блокаторів із діуретиками (“Тено-рік” та ін.), що значно підвищує ефективність лікування.

Крім того,  $\beta$ -адреноблокатори застосовують для лікування тахіаритмій (переважно надшлуночкової локалізації); стенокардії напруження, не чутливої до терапії нітратами; гіпертрофічних кардіоміопатій; тиреотоксикозів; для стимулювання пологової активності у породіль із гіпертензією та іншими видами екстрагенітальної патології; при паркінсонізмі судинного походження з переважанням клініки тремтячого гіперкінезу.

Основними побічними ефектами, які обмежують застосування  $\beta$ -адреноблокаторів невибіркової дії, є бронхоспазм і розлади периферичного кровообігу (похолодіння кінцівок, симптоми переміжної кульгавості).

Крім того, при терапії  $\beta$ -блокаторами можуть спостерігатися брадикардія, порушення атріовентрикулярної провідності. Як виявилось, серцева недостатність під час застосування  $\beta$ -адреноблокаторів розвивається в меншій кількості випадків, ніж очікувалось, оскільки зниження артеріального тиску полегшує роботу серця до такого ступеня, що робота серця не погіршується навіть за умови зменшеного серцевого викиду. Відчуття втоми пов'язане зі зменшенням церебрального кровотоку і може спостерігатися при терапії будь-яким препаратом даної

групи.  $\beta$ -Адреноблокатори, які проникають у центральну нервову систему, можуть бути причиною безсоння, тривожних снів, галюцинацій.

При призначенні  $\beta$ -адреноблокаторів хворим із цукровим діабетом іноді спостерігається гіпоглікемія, зумовлена пригнічувальним впливом препаратів на процеси гліколізу. Крім того, терапія  $\beta$ -адреноблокаторами супроводжується погіршенням ліпідного обміну, збільшенням кількості ліпопротеїнів низької і дуже низької густини, що сприяє розвитку атеросклерозу.

Не рекомендують призначати  $\beta$ -адреноблокатори вагітним, оскільки препарати підвищують тонус матки.

Ще одним ускладненням при систематичній терапії  $\beta$ -адреноблокаторами є “феномен віддачі”, який розвивається при раптовому припиненні приймання препарату. Він проявляється гіпертонічними кризами і нападами стенокардії та тахіаритмії. Поступова відміна препарату і перехід на інші схеми лікування є найбільш простим і надійним способом попередження “феномену віддачі”.

## **Блокатори кальцієвих каналів**

Препарати, які відносять до групи блокаторів кальцієвих каналів (БКК), поділяють на 3 покоління:

I покоління: *верапаміл (ізоптин), ніфедипін (фенігідин), дилтіазем.*

II покоління:

а) група верапамілу: *галопаміл, аніпаміл, фаліпаміл;*

б) група ніфедипіну: *ісрадипін, амлодипін, фелодипін, нітрендипін, німодипін, нікардипін* та ін.;

в) група дилтіазему: *клентіазем.*

III покоління: *нафтопідил, емопаміл.*

Основні відмінності препаратів другого покоління від першого - це більша тривалість дії, більш висока тканинна специфічність, менша кількість небажаних ефектів. III покоління - це БКК, у яких додатково виражені особливі властивості:  $\alpha$ -адреноміметична активність у нафтопідилу; симпатоміметична активність - у емопамілу.

БКК блокують потенціалзалежні кальцієві канали у мембранах кардіоміоцитів та гладеньких м'язів судин. Це супроводжується зниженням загального периферичного опору судин і зменшенням скоротливості міокарда. Крім того, препарати зменшують агрегацію тромбо-

цитів, пригнічують автоматизм клітин синусового вузла та ектопічних осередків у передсердях і уповільнюють проведення через атріовентрикулярний вузол.

Розрізняють кілька типів потенціалзалежних кальцієвих каналів: T, N, P та L. БКК впливають на повільні канали L-типу. Приймання препаратів цієї групи супроводжується значним зниженням концентрації цитоплазматичного кальцію і розслабленням клітин гладеньких м'язів артерій. Доведено, що вміст внутрішньоклітинного кальцію у хворих гіпертонічною хворобою підвищений, що є причиною схильності до генералізованої вазоконстрикції. Ефект БКК стосовно венозних судин виражений незначною мірою.

На відміну від клітин гладеньких м'язів судин деполяризація мембран м'язових волокон передсердь і шлуночків пов'язана з рухом іонів натрію через "швидкі" натрієві канали та іонів кальцію через "повільні" кальцієві канали L-типу. В синоатріальному й атріовентрикулярному вузлах деполяризація більшою мірою залежить від швидкості входу іонів кальцію через "повільні" канали. Протягом останніх 15 років ученими досліджуються можливості синтезу БКК з переважною дією на коронарні, мозкові та інші периферичні судини.

Зменшуючи скоротливу функцію міокарда, БКК сприяють регресу гіпертрофії лівого шлуночка. На відміну від інших груп антигіпертензивних препаратів призначення БКК не супроводжується явищами ортостатичної гіпотензії. Препарати в терапевтичних дозах не впливають на нормальний рівень артеріального тиску, не проявляють негативної дії на вуглеводний і ліпідний обміни, що дозволяє призначати їх хворим на цукровий діабет. БКК не впливають на бронхи і не зменшують кровотоку в кінцівках, не впливають на фізичну витривалість. Препарати здатні посилювати виведення води та іонів натрію із організму.

БКК вводять парентерально, призначають для приймання всередину та сублінгвально. Препарати добре всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, зв'язуються з білками крові, проникають у різні тканини та органи, в тому числі й центральну нервову систему. Тривалість дії препаратів I покоління - 4-6 годин, II - до 12 годин.

Препарати майже повністю біотрансформуються печінкою, виводяться в основному через нирки.

Основні показання для призначення БКК - це гіпертонічна хвороба, гіпертонічні кризи (коринфар та його аналоги), гіпертонічна хво-

роба в поєднанні з ішемічною хворобою серця або при схильності до пароксизмальної суправентрикулярної тахіаритмії, нефрогенна гіпертонія, гіпертонія з порушенням мозкового кровообігу та ін.

При монотерапії артеріальної гіпертонії легкого і середнього ступенів тяжкості високоєфективні такі препарати, як ніфедипін, фелодипін, верапаміл та дилтіазем. Стабільний ефект розвивається через 1-2 тижні після початку регулярного приймання препарату в індивідуально підібраній дозі. Підвищення частоти серцевих скорочень спостерігається на початку терапії і виражене у пацієнтів молодого віку. При тяжкій формі гіпертонії БКК комбінують з  $\beta$ -адре-ноблокаторами або інгібіторами ангіотензинконвертуючого ферменту.

Останнім часом БКК з коротким періодом дії все більше поступаються місцем препаратам з тривалим ефектом (нітрендипін, фелодипін, алодипін та ін.). Активність нітрендипіну втричі вища, ніж у ніфедипіну. Окрім системної вазодилатації зі зменшенням периферичного опору судин, препарат розширює ниркові судини, збільшує виведення іонів натрію і води, підвищує вміст у крові натрійуретичного гормону. Найбільш виражений ефект спостерігається у пацієнтів похилого віку з гіпертонією на фоні низького рівня реніну. Препарат призначають 1 раз на добу. При тривалому прийманні нітрендипін сприяє зворотному розвитку гіпертрофії міокарда. При гіпертонічних кризах препарат можна приймати під язик.

Фелодипін характеризується вираженим впливом на судини. Препарат не має негативної інотропної дії на міокард і не впливає на провідність. Фелодипін ефективний при гіпертонії будь-якого ступеня тяжкості, включаючи хворих похилого віку з нирковою гіпертензією. Порівняно з ніфедипіном препарат має вищу ефективність при призначенні у комбінації з сечогінними засобами і  $\beta$ -адреноблокаторами.

БКК при тривалому застосуванні можуть стати причиною головного болю, запаморочення, припливів (почервоніння шкіри обличчя). У перші дні лікування БКК можуть розвиватися набряки стоп, гомілок, ліктів унаслідок стазу судин і порушення місцевої мікроциркуляції. Спостерігається брадикардія (частіше при призначенні верапамілу), іноді - рефлексорна тахікардія (при призначенні ніфедипіну). Приймання БКК може супроводжуватися запорами.

## **Блокатори ангіотензинперетворювального ферменту**

Блокатори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) поділяють на два покоління.

I покоління: *каптоприл (капотен)*.

II покоління: *еналаприл, лізиноприл, раміприл, беназеприл, фозиноприл, трандолаприл* та ін.

Для препаратів II покоління характерні більш висока активність, відсутність у хімічній структурі молекул сульфгідрильних груп, здатних аутоімунізувати організм, більша тривалість дії, менша частота розвитку побічних ефектів.

Ренін синтезується у кірковому шарі нирок (у клітинах юктагломерулярного апарата) під впливом симпатичної імпульсації, а також при зменшенні ниркового кровотоку, зниженні артеріального тиску або збільшенні концентрації натрію в дистальних канальцях. Ренін, діючи на ангіотензиноген, відщепляє від нього ангіотензин I. Останній під впливом АПФ (кінази II) перетворюється в ангіотензин II. Процес утворення ангіотензину II відбувається у тканинах серця, головного мозку, легенів та інших органів. Висока концентрація АПФ виявлена в ендотелії судин. Із ангіотензину II у надниркових залозах утворюється ангіотензин III. Ангіотензини II і III стимулюють вивільнення альдостерону, який підвищує реабсорбцію натрію і еквівалентних кількостей води в нирках, а також стимулює секрецію калію. Ангіотензини II і III сприяють підвищенню судинної “жорсткості” і стимулюють синтез колагену, сприяючи фіброзу міокарда.

У різних тканинах виявлено 4 типи рецепторів для ангіотензину II. Основні серцево-судинні ефекти зумовлені стимуляцією ангіотензинових рецепторів першого типу (AT<sub>1</sub>). Для ангіотензину II характерні надзвичайно виражена судинозвужувальна дія і кардіостимулювальний вплив. Крім того, ангіотензин II виконує функції ростового фактора кардіоміоцитів і клітин гладеньких м'язів судин, збільшує секрецію вазопресину, адренкортикотропного гормону і пролактину.

Важливо зазначити, що АПФ, крім перетворення ангіотензину I у ангіотензин II, каталізує реакції інактивації брадикініну та енкефалінів, які розширюють судини, знижують артеріальний тиск, збільшують виведення натрію і води із організму, знижують агрегацію тромбоцитів.

Блокатори АПФ зменшують утворення ангіотензину II і тим самим попереджають розвиток його ефектів. Крім того, інгібітори АПФ сприяють збереженню брадикініну та енкефалінів, посилюючи їх ефек-

кти. В результаті зменшується тонус артеріальних і венозних судин; знижується артеріальний тиск; зменшуються перед- та постнавантаження на серце; збільшується кровотік у серці, нирках та інших органах; збільшується діурез. Застосування інгібіторів АПФ супроводжується зменшенням гіпертрофії серцевого м'язу і судинної стінки.

Препарати групи блокаторів АПФ призначають всередину. Лише лізиноприл і вазотек можна вводити внутрішньовенно. Препарати добре всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Приймання препаратів не залежить від їди (крім каптоприлу, який призначають за 2-3 години до їди). У крові препарати зв'язуються з білками плазми. Виняток становлять каптоприл і лізиноприл, ступінь зв'язування з білками яких становить 20-30%. Препарати добре проникають в усі тканини. Терапевтичний ефект каптоприлу розвивається через 1 годину, інших препаратів - через 2 години. Тривалість дії каптоприлу - 6 годин, інших препаратів - 24 години. Через це каптоприл призначають 4 рази на добу, а всі інші - 1 раз. Елімінують блокатори АПФ переважно через нирки. Винятками є раміприл, беназеприл, периндаприл, які на 60% виводяться печінкою.

Препарати ефективні при легкій, помірно тяжкій і рефрактерній до інших гіпотензивних засобів гіпертонічній хворобі. При сублінгвальному прийманні каптоприл може купірувати гіпертензивний криз. Препарати комбінують з гіпотензивними засобами центральної дії, БКК,

β-адреноблокаторами, діуретиками.

Блокатори АПФ збільшують кровотік у міокарді, печінці, мозку, нирках, не впливаючи на об'єм циркулюючої крові. У цілому ефективність препаратів пропорційна концентрації реніну у крові, хоча інгібітори АПФ знижують артеріальний тиск і у хворих з нормальною активністю реніну у плазмі (ефективність препаратів при цьому менша).

У наш час блокатори АПФ призначають також для лікування хронічної серцевої недостатності. Завдяки зниженню тонуусу артеріол і вен препарати зменшують перед- і постнавантаження на серце, тиск у правому і лівому шлуночках. Через 3 місяці від початку приймання блокаторів АПФ суттєво зменшується гіпертрофія лівого шлуночка.

Застосовують інгібітори АПФ при постінфарктному кардіосклерозі. При діабетичній нефропатії препарати розширюють еферентну

артерію і зменшують внутрішньоклубочкову гіпертензію (основну причину розвитку гломерулосклерозу).

При застосуванні інгібіторів АПФ можлива надмірна гіпотензія, розвиток якої більш імовірний у хворих, що раніше приймали високі дози діуретиків. Лікування препаратами часто супроводжується сухим кашлем, який не купірується за допомогою протикашльових засобів. Причиною кашлю є пригнічення інактивації брадикініну і підвищення синтезу простагландину  $E_2$  у бронхах. Результатом такої дії може стати і розвиток ангіоневротичного набряку. Інгібітори АПФ можуть бути причиною алергічних шкірних висипань, нейтропенії, порушення смакових відчуттів (втрата смаку, металічний смак у роті), головного болю, запаморочення.

Незважаючи на значну кількість побічних ефектів, блокатори АПФ не мають вікових обмежень при призначенні, не викликають розвиток феномену “віддачі”. Однак їх призначення супроводжується повільним розвитком звикання.

Частина хворих резистентна до гіпотензивної терапії інгібіторами АПФ. Це зумовлено тим, що утворення ангіотензину II регулюється не тільки АПФ, але й іншими ензимами (хімазами, катепсином та ін.). Тому більш повного “виключення” ренін-ангіотензинової системи можна досягнути лише за допомогою блокаторів ангіотензинових рецепторів.

## **Блокатори ангіотензинових рецепторів**

Дана група представлена такими препаратами, як *лозартан (козаар)*, *ірбезартан*, *валзартан (діован)*, *золарзартан* та інші.

Родоначальником цієї групи препаратів є *саралазин*, який на сьогодні втратив своє значення і не застосовується в клінічній практиці. У 1992 році в медичну практику був упроваджений лозартан (козаар). Пізніше були розроблені такі препарати, як ірбезартан, валзартан, золарзартан, епрозартан.

Препарати блокують ангіотензинові рецептори в судинах, надниркових залозах та інших органах, знижують рівень альдостерону і норадреналіну в крові. В результаті зменшується загальний периферичний опір судин, знижуються системний артеріальний тиск і тиск у малому колі кровообігу. Крім того, препарати проявляють натрійуретичну та діуретичну дію. Блокатори ангіотензинових рецепторів не впли-

вають на метаболізм брадикініну. Гіпотензивна активність препаратів не нижча, ніж у інгібіторів АПФ.

Препарати призначають ентерально незалежно від приймання їжі. Біодоступність становить близько 30%. Блокатори ангіотензинових рецепторів проникають у різні тканини та органи, зв'язуються з білками плазми. Антигіпертензивний ефект розвивається протягом 6 годин, зберігається до 24 годин. Призначають препарати 1 раз на добу. Максимальний ефект спостерігається через 3-6 тижнів постійного приймання і зберігається тривалий час після відміни препарату. Виводяться блокатори ангіотензинових рецепторів та їх метаболіти через печінку.

Препарати призначають при гіпертонічній хворобі, реноваскулярній гіпертензії, для діагностики підвищеної активності ренін-ангіотензинової системи. Зараз досліджується можливість застосування препаратів під час лікування серцевої недостатності.

Приймання блокаторів ангіотензинових рецепторів може супроводжуватися головним болем, ортостатичною гіпотензією, тахікардією, гіперкаліємією, кашлем. Перелічені побічні ефекти не мають постійного характеру. Препаратам даної групи властива тератогенна дія, у зв'язку з чим вони протипоказані під час вагітності.

## **Інгібітори вазопептидаз**

Останнім часом у клінічній практиці з'явився гіпотензивний препарат нового класу - інгібітор вазопептидаз *омапатрилат*.

Вазопептидази представлені двома ферментами клітинних мембран: ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ) і нейтральною ендопептидазою. Останній фермент каталізує інактивацію судинорозширювальних пептидів (натрійуретичного гормону, брадикініну та адреномедуліну).

Омапатрилат пригнічує активність АПФ і нейтральної ендопептидази. Це супроводжується зниженням рівня ангіотензину II і підвищенням активності вазодилатуючих пептидів. У результаті зменшуються периферичний опір судин і об'єм циркулюючої крові, знижуються артеріальний тиск і постнавантаження на міокард. Крім того, препарат проявляє кардіопротекторну дію.

Омапатрилат призначають всередину. Препарат добре всмоктується із кишечника, біодоступність його близько 30%. У крові омапатрилат вступає у зв'язок з білками. Метаболізм препарату відбувається



в печінці, основний шлях елімінації - нирки. Тривалість дії омапатрилату - близько 24 годин. Призначають його 1 раз на добу.

Омапатрилат призначають для лікування артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності.

Приймання препарату може супроводжуватися головним болем, кашлем, диспептичними розладами, шкірними висипаннями.

### **Діуретики**

До сечогінних засобів відносять такі, як *фуросемід, дихлотіазид, оксодолін, клопамід, спіронолактон, трімтерен* та ін.

Дія діуретиків на нефрон супроводжується зменшенням реабсорбції натрію і води та зниженням об'єму екстрацелюлярної рідини. Сечогінні засоби мають гіпотензивний ефект на різних етапах захворювання і суттєво потенціюють дію препаратів інших груп. Діуретики широко застосовують для монотерапії початкової стадії гіпертонічної хвороби. Для лікування гіпертонічної хвороби застосовують в основному препарати тіазидного та нетіазидного походження з середньою силою діуретичної дії (дихлотіазид, оксодолін, клопамід) і калійзберігаючі препарати із слабкою діуретичною дією (спіронолактон, трімтерен). З метою посилення ефекту та зменшення побічної дії часто діуретики комбінують між собою. Під час лікування загострень гіпертонічної хвороби II і III стадій та для екстреної терапії гіпертонічних кризів використовують потужні "петлеві" діуретики (фуросемід та ін.). Препарати з середньою та слабкою діуретичною активністю не впливають на рівень артеріального тиску у здорових людей.

Початкове зниження артеріального тиску під час застосування діуретиків є наслідком збільшення екскреції натрію і води із організму та зменшення об'єму циркулюючої крові. Через 6-8 тижнів після початку терапії сечогінними засобами діуретичний ефект препаратів поступово зменшується і серцевий викид нормалізується. Це пояснюється тим, що зменшення об'єму плазми і зниження артеріального тиску супроводжуються підвищенням активності реніну та альдостерону в крові, які попереджають подальшу втрату організмом рідини і солей. За цих умов гіпотензивний ефект діуретиків пов'язують зі зменшенням периферичного опору судин. Ймовірно, зниження судинного тиску зумовлене поступовим "вимиванням" внутрішньоклітинного натрію і зростанням концентрації іонів калію у судинних стінках. Незважаючи на підвищену активність ренін-ангіотензинової системи,

опір периферичних і ниркових судин зменшується. Діуретики знижують як систолічний, так і діастолічний тиск, зберігають (або навіть збільшують) об'єм серцевого викиду. Терапія діуретиками не супроводжується ортостатичною гіпотензією.

Найбільш широкого використання в лікуванні гіпертонічної хвороби набув дихлотіазид (гіпотіазид), який, як правило, призначають двічі на день, підбираючи для кожного хворого індивідуальну дозу. Останнім часом перевагу віддають препаратам тривалої дії (оксодоліну і клопаміду), які призначають 1 раз на день або через 1-2 дні.

При надмірному сечогінному ефекті з'являються м'язова слабкість (результат втрати калію), спрага, сухість у ротовій порожнині, парестезії. Для профілактики гіпокаліємії призначають препарати калію (калію хлорид, "Аспаркам", "Панангін") або комбінують тiazидні діуретики з калійзберігаючими препаратами.

## ДОПОМІЖНІ ГІПОТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

### $\alpha$ -Адреноблокатори

До  $\alpha$ -адреноблокаторів відносять *празозин*, *доксазозин*, *теразозин* ( $\alpha_1$ -адреноблокатори); *фентоламін*, *тропафен*, *піроксан* ( $\alpha_{1,2}$ -адреноблокатори).

Неселективні  $\alpha$ -адреноблокатори розширюють кровоносні судини в результаті блокування  $\alpha_1$ - і  $\alpha_2$ -адренорецепторів. Але ці препарати не застосовують для систематичного лікування артеріальної гіпертензії, оскільки вони не забезпечують тривалого гіпотензивного ефекту. Короткочасність дії зумовлена блокуванням  $\alpha_2$ -адренорецепторів пресинаптичних мембран, які регулюють зворотний негативний зв'язок. Блокування цих рецепторів супроводжується надмірним вивільненням норадреналіну в синаптичні щілини. Це сприяє відновленню адренергічної передачі, що є причиною нестійкого блокування постсинаптичних  $\alpha$ -адренорецепторів. Неселективні  $\alpha$ -адреноблокатори використовують при підвищенні артеріального тиску на фоні високого рівня в крові адреналіну (при феохромоцитомі) і для купірування гіпертензивних кризів.

Стойке і тривале блокування постсинаптичних  $\alpha$ -адренорецепторів спостерігається при призначенні селективних  $\alpha_1$ -адренобло-

каторів (празозин, доксазозин та ін.), оскільки препарати не порушують функціонування зворотного негативного зв'язку в адренергічних синапсах. Блокування  $\alpha_1$ -адренорецепторів судин супроводжується зниженням загального периферичного опору, венозного повернення крові та навантаження на лівий шлуночок. Антигіпертензивний ефект  $\alpha_1$ -адреноблокаторів не супроводжується тахікардією та підвищенням хвилинного об'єму. Припускають, що, крім адренолітичної дії, празозин і доксазозин справляють помірний міотропний спазмолітичний вплив на гладенькі м'язи судин. Для обох препаратів типова також протисклеротична дія. Вони знижують рівень ліпопротеїнів низької і дуже низької густини, дещо підвищують рівень ліпопротеїнів високої густини. Цей ефект особливо корисний у випадках поєднання артеріальної гіпертензії і гіперліпідемії.

Під час приймання всередину препарати добре всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Екскретуються препарати в основному з фекаліями, лише незначна частина введеної дози виводиться із організму із сечею. Празозин призначають двічі на день, доксазозин - 1 раз.

$\alpha_1$ -Адреноблокатори призначають для лікування гіпертонічної хвороби різного ступеня. Завдяки здатності зменшувати перед- та постнавантаження препарати застосовують у хворих з явищами серцевої та ниркової недостатності, застою у легеневих судинах. Відсутність суттєвого впливу на вуглеводний обмін дозволяє призначати  $\alpha_1$ -адреноблокатори хворим на цукровий діабет без коригування доз інсуліну. Празозин показаний при гіпертонії вагітних.

Під час приймання перших доз препаратів можливі головний біль, надмірна гіпотензія, сонливість. Іноді терапія  $\alpha_1$ -адреноблокаторами супроводжується сухістю в роті, закладеністю носа, проносами, шкірними висипаннями, поліартритом.

## **Центральні $\alpha_2$ -адреноміметики**

*Клофелін* і *метилдофа* збуджують  $\alpha_2$ -адренорецептори на тілах і дендритах нейронів мозку (у тому числі судинорухового центру), що супроводжується гальмівним ефектом. Антигіпертензивний ефект зумовлений пригніченням пресорного відділу судинорухового центру, загальним зменшенням тонуусу симпатичної іннервації. Це супроводжується зменшенням периферичного судинного опору і частоти сер-

цевих скорочень, зниженням секреції катехоламінів наднирковими залозами і тимчасовим зниженням продукції реніну.

*Клофелін* є одним із найбільш потужних і швидкодіючих антигіпертензивних препаратів. Стійкій гіпотензії може передувати короточасне (до проникнення препарату у ЦНС) підвищення артеріального тиску внаслідок збудження  $\alpha_2$ -адренорецепторів на постсинаптичних мембранах клітин гладеньких м'язів судин. Дана фаза триває 5-10 хвилин. Гіпотензивний ефект клофеліну триває 10-12 годин. Як правило, терапію клофеліном починають з невеликих доз, які приймають 2-4 рази на добу. Поступово дозу препарату збільшують. Через 18-36 годин після раптової відміни клофеліну розвивається синдром "віддачі" тривалістю від 1 до 5 днів. Він проявляється гіпертензією, аж до гіпертензивних кризів; енцефалопатією, тахікардією, порушеннями серцевого ритму, болями у животі. Синдром "віддачі" є результатом розгальмовування симпатичних центрів і купірується невеликими дозами клофеліну в комбінації з  $\beta$ -адреноблокаторами. Поступове зменшення дози клофеліну наприкінці курсу лікування попереджає розвиток синдрому "віддачі". Період поступової відміни препарату триває не менше 7 днів.

Клофелін призначають всередину і парентерально. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, виводиться із організму нирками. Призначають клофелін при гіпертонічній хворобі і гіпертензивних кризах. Стосовно ЦНС препарат проявляє седативний і снодійний ефекти, знижує температуру тіла. Клофелін потенціює дію етилового спирту, снодійних і психотропних засобів пригнічувальної дії. Препарат підвищує апетит, зменшує секрецію слинних залоз (сухість у роті). Терапія клофеліном може супроводжуватися появою запорів, затримкою сечовипускання, порушеннями зору. Препарат затримує в організмі іони натрію і воду. Тривале приймання клофеліну супроводжується розвитком звикання, тому в процесі лікування дозу препарату доводиться збільшувати у 2-5 разів. У хворих, які приймають клофелін, при зміні положення тіла може розвинути ортостатичний колапс. Клофелін зменшує нирковий кровотік, що зумовлено гіперпродукцією реніну. Уповільнення кровотоку в судинах мозку, сітківки, нижніх кінцівок сприяє тромбоутворенню.

*Метилдофа* в організмі перетворюється в  $\alpha$ -метилнорадреналін, який стимулює постсинаптичні  $\alpha_2$ -адренорецептори центральної нервової системи, пригнічуючи активність судинорухового центру. Гіпо-

тензія пов'язана із розширенням судин і зниженням загального периферичного опору. На початку ефекту зменшується також серцевий викид. Препарат розширює ниркові судини та збільшує діурез. Вплив метилдофи на ЦНС проявляється також седативним і снодійним ефектами. Призначають препарат всередину та парентерально 1 раз на день.

Іноді при лікуванні метилдофою розвиваються в'ялість, підвищена втомлюваність, порушення уваги, сонливість. Часто спостерігаються сухість у роті, закладеність носа, запаморочення, диспепсія, шкірні висипання. Іноді приймання метилдофи може супроводжуватися розвитком агранулоцитозу, гемолітичної анемії, тромбоцитопенії. Ортостатична гіпотензія менш характерна, ніж при прийманні клофеліну. Всі побічні ефекти частіше мають місце у пацієнтів похилого віку. До препарату швидко розвивається звикання.

## Гангліоблокатори

До групи гангліоблокаторів відносять такі препарати, як *пентамін*, *бензогексоній*, *пірилен* та інші. Блокуючи  $N_p$ -холінорецептори у симпатичних гангліях, препарати перешкоджають надходженню судинозвужувальних імпульсів. Введення гангліоблокаторів супроводжується значним розширенням дрібних артерій, капілярів, венул і зниженням артеріального тиску. У зв'язку з пригніченням рефлексорних механізмів, які підтримують постійний рівень артеріального тиску при зміні положення тіла, можливий ортостатичний колапс. Серцевий викид і ударний об'єм зменшуються в основному за рахунок зменшення венозного повернення крові до серця. Розширення венозного русла супроводжується зниженням переднавантаження. Відбувається депонування крові у розширених судинах брижейки, нижніх кінцівок. Знижується тиск у малому колі кровообігу і у правому шлуночку. Зменшується об'єм циркулюючої крові. У результаті розширення резистивних судин зменшуються периферичний судинний опір і навантаження на лівий шлуночок (постнавантаження).

Гангліоблокатори застосовують для керованої гіпотонії при проведенні хірургічних операцій, лікування набряку легенів і мозку. Препарати можуть бути використані для купірування гіпертензивних кризів. Широкого застосування для лікування гіпертонічної хвороби гангліоблокатори не знайшли, оскільки їх введення супроводжується значною кількістю побічних ефектів: зменшення тонуусу шлунково-

кишкового тракту і сечового міхура, розвиток запорів аж до паралітичної непрохідності кишечника, порушення акомодатції, сухість у роті. Найбільш небезпечним ускладненням при застосуванні гангліоблокаторів є ортостатична гіпотензія. При регулярному прийманні до препаратів швидко розвивається звикання.

### Симпатолітики

До групи симпатолітиків відносять такі препарати, як *октадин* та *резерпін*. Вони пригнічують передачу збудження на рівні пресинаптичних мембран адренергічних волокон. Дані препарати зменшують запаси норадреналіну, в результаті у відповідь на нервові імпульси кількість медіатора, що виділяється у синаптичну щілину, зменшується.

*Резерпін* - алкалоїд раувольфії. Препарат порушує депонування норадреналіну у везикулах, що сприяє інактивації медіатора під дією цитоплазматичної моноамінооксидази. Гіпотензивна дія резерпіну зумовлена переважно його периферичними ефектами (розширення судин, зниження загального периферичного опору, зменшення серцевого викиду в результаті брадикардії). Однак резерпін здатний також виснажувати депо катехоламінів і у центральній нервовій системі. Внаслідок цього препарат проявляє пригнічувальну дію на ЦНС, що супроводжується зниженням реактивності судинорухового центру, лімбічної системи, ретикулярної формації стовбура мозку. Така дія є основою психоседативного ефекту, зумовлює сонливість і депресії. Резерпін призначають для приймання всередину 1 раз на добу. Гіпотензивний ефект розвивається через 1-2 тижні після початку приймання, оскільки саме цей час необхідний для виснаження фонду катехоламінів. Гіпотензивний ефект стабільний і зберігається протягом 3-4 тижнів після відміни препарату. Феномен “віддачі” відсутній. Загалом резерпін - слабкий гіпотензивний засіб і, як правило, є компонентом у комбінованих препаратах (“*Адельфан*” та ін.). Препарат не викликає розвитку ортостатичного колапсу.

Побічні ефекти резерпіну зумовлені його механізмом дії. Так, тривале приймання препарату у прийнятих гіпотензивних дозах (1 мг на добу), особливо пацієнтами похилого віку, може супроводжуватися депресією і явищами паркінсонізму, що є результатом виснаження запасів дофаміну у ядрах стовбура мозку. Підвищення тонуусу парасимпатичних центрів супроводжується збільшенням секреції залоз і моторики шлунково-кишкового тракту (загострення виразкової хвороби,

проноси), підвищенням тонусу бронхів (загострення бронхіальної астми), брадикардією, набуханням слизової оболонки носа і т.д.

*Октадин* порушує процес вивільнення норадреналіну і запобігає його зворотному нейрональному захопленню адренергічними волокнами. Препарат погано розчинний у ліпідах, тому він не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і позбавлений центральної дії. На початку лікування октадин знижує серцевий викид, а при тривалому прийманні знижується периферичний опір і зменшується венозне повернення крові до серця. На фоні приймання октадину можливий розвиток ортостатичної гіпотензії. Призначають октадин 1 раз на добу. Гіпотензивний ефект розвивається через 4-7 діб і може зберігатися протягом 1-2 тижнів після відміни октадину.

Крім ортостатичного колапсу, октадин може бути причиною брадикардії, порушення провідності через атріовентрикулярний вузол, підвищення тонусу бронхів, проносів, набухання слизових оболонок.

### **Активатори калієвих каналів**

Препарати активують (відкривають) у мембранах калієві канали і сприяють виходу іонів калію із клітини. Це супроводжується гіперполяризацією мембрани і затримкою активації кальцієвих каналів. Чутливість гладеньких м'язів до судинозвужувальних агентів (катехоламіни, ангіотензин II та ін.) різко зменшується. Препарати цієї групи розширюють тільки артеріоли. Їх гіпотензивний ефект зумовлений зменшенням загального периферичного опору судин.

*Міноксидил* - один із найбільш активних препаратів цієї групи. Використовують міноксидил для лікування найбільш тяжких і злоякісних форм гіпертонічної хвороби, які резистентні до звичайних гіпотензивних засобів і їх комбінацій. Препарат значно знижує артеріальний тиск і зменшує постнавантаження. Призначають міноксидил для приймання всередину. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, основний шлях елімінації - нирки. Гіпотензивний ефект триває 24 години. Із побічних ефектів типові гірсутизм обличчя, ушкодження перикарда, шкірні висипання, головні болі. Міноксидил затримує в організмі іони натрію і воду.

*Діазоксид* проявляє більшу гіпотензивну активність, ніж міноксидил. Препарат в основному вводять внутрішньовенно для купірування гіпертензивних кризів. Ефект розвивається через 2-5 хвилин і триває 6-10 годин. При ентеральному введенні препарату зниження

артеріального тиску відбувається поступово. Крім зменшення тонуусу артеріол, діазоксид пригнічує роботу серця. Препарат гальмує секрецію інсуліну і підвищує рівень цукру у крові. Із побічних ефектів потрібно назвати затримку в організмі іонів натрію і води, підвищення рівня сечової кислоти у крові.

### **Донатори оксиду азоту**

*Натрію нітропрусид* - гіпотензивний засіб, що впливає на резистивні та емісні судини. Ефект препарату не супроводжується збільшенням серцевого викиду. Механізм дії натрію нітропрусиду подібний до механізму нітрогліцерину. У організмі із препарату вивільняється оксид азоту, який стимулює цитозольну гуанілатциклазу. У результаті підвищується рівень цГМФ, зменшується концентрація вільних іонів кальцію. Тонус гладеньких м'язів судин зменшується. Натрію нітропрусид вводять внутрішньовенно крапельно при гіпертензивних кризах, для керованої гіпотензії. Ефект препарату розвивається через 2-3 хвилини. Введення препарату може супроводжуватися тахікардією, головним болем, диспептичними розладами, м'язовими посмикуваннями.

### **Різні міотропні засоби**

*Апресин (гідралазин)* помірно розширює резистивні судини, зменшує загальний периферичний опір судин, знижує артеріальний тиск. Препарат призначають всередину. Апресин добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, зв'язується з білками плазми. Швидкість метаболізму апресину в різних людей не однакова, що необхідно враховувати при дозуванні препарату. В середньому ефект апресину триває 6-8 годин. Побічні ефекти: тахікардія, болі у серці, аритмії, інфаркт міокарда, головний біль, порушення водно-сольового обміну, аутоімунні реакції (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін.), диспептичні розлади.

*Дибазол* проявляє спазмолітичну дію стосовно всіх органів, що містять гладенькі м'язи. Препарат розширює судини, знижує артеріальний тиск за рахунок зменшення загального периферичного опору і серцевого викиду. Гіпотензивна активність дибазолу помірно виражена і нетривала. Під час лікування гіпертонії дибазол зазвичай комбінують з іншими гіпотензивними препаратами. При гіпертонічних кри-



зах, особливо з явищами енцефалопатії, препарат вводять внутрішньовенно. Переноситься дибазол добре. Побічні ефекти спостерігаються рідко.

*Магнію сульфат* вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно при гіпертонічних кризах. Крім прямої міотропної дії, магнію сульфат порушує передачу збудження у вегетативних гангліях. У великих дозах препарат пригнічує судиноруховий центр. Стосовно центральної нервової системи магнію сульфат проявляє заспокійливий, а у великих дозах - наркотичний ефекти. Препарат пригнічує судоми. Широта терапевтичної дії невелика. При передозуванні магнію сульфату пригнічується дихання. Антагоністами іонів магнію є іони кальцію, тому при передозуванні магнію сульфату вводять кальцію хлорид.

*Папаверину гідрохлорид* – алкалоїд опію, який у наш час виробляють синтетичним шляхом. Препарат є міотропним спазмолітиком. Папаверин знижує тонус і зменшує скоротливу активність гладеньких м'язів і у зв'язку з цим проявляє судинорозширювальний і спазмолітичний ефекти. У великих дозах папаверин пригнічує збудливість серцевого м'яза й уповільнює внутрішньосерцеву провідність. Механізм дії папаверину полягає у блокуванні ферменту фосфодіестерази, у результаті чого накопичується внутрішньоклітинний циклічний 3,5-аденозинмонофосфат, що спричиняє порушення скоротливості гладеньких м'язів і їх розслаблення при спастичних станах. Для препарату характерна слабка седативна дія на ЦНС. Папаверин використовують при спазмах судин (у тому числі й судин головного мозку), при спастичних станах гладеньких м'язів бронхів і органів черевної порожнини. Побічних ефектів папаверин майже не спричиняє.

*Но-шпа (дротаверин)* має властивості, подібні до папаверину, але характеризується більш вираженим і більш тривалим спазмолітичним ефектом. Застосовують но-шпу як окремий препарат або в комбінації з нікотиновою кислотою (Нікошпан). Хворі добре переносять но-шпу.

*Пентоксифілін* – препарат, який покращує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові. Пентоксифілін розширює судини і покращує постачання кисню до тканин. Механізм дії зумовлений блокуванням аденозинових рецепторів і пригніченням фосфодіестерази, що сприяє накопиченню цАМФ у гладеньких м'язах судин і тромбоцитах. Крім того, зменшується агрегація тромбоцитів, підвищується еластич-

ність еритроцитів, знижується в'язкість крові. Пентоксифілін приймають всередину і вводять внутрішньовенно або внутрішньоартеріально.

### **Агоністи імідазолінових рецепторів**

Ця нова група препаратів представлена *моксонідин*ом і *рилменідин*ом.

*Моксонідин* (*фізіотенс*) стимулює  $\alpha_2$ -адренорецептори і  $I_1$ - (імідазолінові) рецептори. Препарат проявляє високу гіпотензивну активність. Кількість побічних ефектів значно менша, ніж у клофеліну. Рилменідин має більшу, ніж моксонідин, гіпотензивну активність.

## **ПРИНЦИПИ КОМБІНАЦІЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ**

Лікування гіпертонічної хвороби є складною проблемою, яка потребує наполегливості й уваги з боку як лікаря, так і пацієнта. У розвитку гіпертонічної хвороби виділяють початкову транзиторну стадію, коли артеріальний тиск підвищується епізодично під впливом несприятливих стресових факторів. Але поступово періоди з нормальним тиском скорочуються, а періоди з незначно підвищеним тиском стають довшими. На цьому етапі хворі рідко звертаються до лікаря. Хоча саме в цій стадії гіпертонічна хвороба може бути радикально вилікувана. В цей період рекомендується обмежити кількість кухонної солі, рідини, відмовитися від шкідливих звичок, запобігати стресам, упорядкувати режим праці та відпочинку. Для лікування пацієнтів у початковій стадії гіпертонічної хвороби застосовують збори лікарських трав з гіпотензивними і седативними властивостями, невеликі дози транквілізаторів. Можливе також курсове лікування із призначенням антигіпертензивного препарату. Хворі повинні знаходитися під наглядом лікаря протягом кількох років навіть за умови повної нормалізації артеріального тиску.

Але частіше пацієнти звертаються до лікаря лише в стадії, коли патологія уже стабілізувалася. У випадку I («м'якої») стадії гіпертонії, коли діастолічний тиск у межах 95-104 мм рт. стовпчика, можливе повне вилікування. При цьому приймання лікарських препаратів обов'язкове і лікування проводиться тривалий час. Питання про відміну препаратів вирішується індивідуально. При II (помірній) стадії гіпертонії, коли діастолічний тиск 105-115 мм рт. ст., необхідна безперервна, фактично позитивна, фармакотерапія. Мета лікування – призупинити про-

гресування хвороби і попередити гіпертонічні кризи. Повне вилікування практично неможливе. У III (тяжкій) стадії гіпертонічної хвороби, коли діастолічний тиск постійно знаходиться на межі 115 мм рт.ст. і вище, фармакотерапія стикається зі значними труднощами і проводиться з метою максимально відстрочити розвиток тяжких ускладнень (інсультів, інфарктів, серцевої та ниркової недостатності).

Антигіпертензивні засоби використовують згідно з так званою поступеневою схемою лікування гіпертонічної хвороби. Виділяють 4 етапи лікування гіпертонії. На першому ступені лікування (при I-II стадіях захворювання) використовують монотерапію. Необхідно пам'ятати, що не існує універсального засобу для всіх хворих. Лікування починають з призначення мінімальних ефективних доз вибраного препарату, потім дози поступово збільшують, але не доводять до рівня, коли з'являються побічні ефекти. При цьому тиск знижується поступово, значні і тривалі в часі періоди зростання тиску не спостерігаються. Якщо через 2-4 тижні від початку монотерапії ефект відсутній або розвиваються побічні реакції, необхідно замінити препарат іншим. Для монотерапії застосовують гіпотензивні засоби основної групи.

При неефективності монотерапії переходять до другого ступеня лікування – призначення двокомпонентної терапії. Хворому призначають препарати, які посилюють гіпотензивну дію один одного. Це дозволяє застосовувати обидва препарати в мінімальних дозах. Препарати підбирають так, щоб вони згладжували небажані побічні ефекти один одного. Частіше поєднують препарати основної групи, а за неможливості досягти необхідного ефекту або уникнути побічних ефектів додають препарати із допоміжної групи.

Третій ступінь лікування гіпертонії – це вимушений крок, оскільки чим менше призначених препаратів, тим легше контролювати результат. На третьому етапі, окрім двох препаратів, призначають і третій засіб, який вибирають із основної або допоміжної групи (найчастіше це міотропний вазодилататор апресин).

При прогресуванні гіпертонії переходять на четвертий ступінь лікування, коли арсенал застосовуваних препаратів поповнюється такими сильнодіючими засобами, як октадин, міноксидил та ін., або ж препаратом основної групи, який до цього часу не застосовувався. Задача цієї ступені полягає в тому, щоб не тільки контролювати артеріальний тиск, але і відновити порушення регіонального кровообігу, роботи серця та нирок. В схему лікування вводять нові, або підвищують

доза для уже застосовуваних препаратів. Особливо важливо попередити розвиток гіпертонічних кризів, які в міру прогресування хвороби стають дедалі небезпечнішими.

В клініці часто застосовують комбіновані препарати, такі як аделфан, трирезид, синіпрес, бринердин, кристепін, норматенз, хомвіотензин та ін. так наприклад, аделфан містить симпатолітик резерпін, міотропний спазмолітик апресин і діуретик дихлотіазид. Така комбінація забезпечує тривалий антигіпертензивний ефект.

## **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ КУПІРУВАННЯ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ КРИЗІВ**

Гіпертензивний криз – це різке підвищення артеріального тиску, яке супроводжується головним болем, мерехтінням «мушок», пеленою перед очима, роздратованістю, серцебиттям, болями в серці, нудотою, блюванням та ін. Криз може спричинити інсульт, гостру лівошлуночкову недостатність з можливим набряком легенів, інфаркт міокарда, швидке прогресування ниркової недостатності. Лікування кризу – завдання невідкладної допомоги. При цьому перевага віддається гіпотензивним засобам швидкої дії, які вводять внутрішньовенно. Хворому надають сидячого або напівсидячого положення. Для більш тривалого гіпотензивного ефекту препарати також одночасно вводять внутрішньом'язово. Проводять контроль артеріального тиску. Для лікування гіпертонічного кризу вводять парентерально натрію нітропрусид, нітрогліцерин, діазоксид, лабеталол, фуросемід, магнію сульфат, пентамін, клофелін, еналаприл, дибазол, німодипін.

У хворих з високим тонусом симпатoadреналової системи, блюванням, неспокоєм та іншими симптомами енцефалопатії використовують аміназин у дозі 50-100 мг внутрішньом'язово або дроперідол у дозі 5 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Для перорального і сублінгвального введення при кризі призначають каптоприл, ніфедипін, клофелін.

## **ГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ**

Препарати, які підвищують артеріальний тиск, застосовують при шоківих станах різного генезу, колапсі, артеріальній гіпотензії, алергічних реакціях, які супроводжуються зниженням тиску. Перед введенням препарату необхідно встановити причину зниження тиску. Па-

тогенетична терапія у всіх випадках зводиться до введення препаратів, які підвищують тиск.

Умовно їх можна класифікувати за механізмом дії.

1 Засоби, що стимулюють судиноруховий центр, – аналептики (*кофеїн, кордіамін, камфора, сульфокамфокаїн*).

2 Засоби, які тонізують центральну нервову і серцево-судинну системи (*настойки, рідкі екстракти елеутерококу, женьшень, родіоли рожевої, заманихи, аралії, лимоннику та ін.), пантокрин*).

3 Засоби периферичної судинозвужувальної та кардіотонічної дії.

3.1 Препарати, які не вибірково стимулюють  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори судин і серця (*норадреналін, адреналін, ефедрин*).

3.2 Препарати, які стимулюють  $\alpha$ -адренорецептори (*мезатон*).

3.3 Гормональні препарати (*вазопресин, пітуїтрин*).

3.4 Стимулятори дофамінових рецепторів (*дофамін*).

3.5 Препарати периферичної дії (*ангіотензинамід (гіпертензин)*).

3.6 Кардіотонічні засоби глікозидної (*строфантин*) та неглікозидної (*добутамін*) природи.

4 Засоби, які збільшують об'єм циркулюючої крові (*поліглюкін, реополіглюкін, гемодез, полідез та ін.*).

Фармакологія препаратів груп 1, 2, 3.1-3.3 та 3.6 подана у відповідних розділах.

## СТИМУЛЯТОРИ ДОФАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

*Дофамін (допамін)* у малих дозах (1-5 мг/кг за 1 хвилину), стимулюючи периферичні дофамінові рецептори, розширює ниркові і мезентеріальні судини. Функція серця при цьому не змінюється. При введенні середніх доз (5-20 мг/кг за 1 хвилину) дофамін стимулює  $\beta_1$ -адренорецептори серця, що супроводжується збільшенням серцевого викиду і частоти серцевих скорочень. Нирковий кровоток збільшується. Артеріальний тиск суттєво не змінюється. При введенні великих доз препарату (більше 20 мг/кг за хвилину) дофамін стимулює також  $\alpha$ -адренорецептори. Внаслідок цього периферичний судинний опір і артеріальний тиск підвищуються. Опір ниркових судин зростає. Частота і сила серцевих скорочень залишаються підвищеними, оскільки

ки стимуляція  $\beta_1$ -адренорецепторів зберігається. Дофамін може спричинити серцеву аритмію. До центральної нервової системи дофамін не проникає. Показаний дофамін при шоці різного генезу. Вводять препарат шляхом внутрішньовенної інфузії.

## **ГІПЕРТЕНЗИВНІ ПРЕПАРАТИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ДІЇ**

*Ангіотензинамід* – це амід природного вазоконстриктора ангіотензину II, який утворюється в організмі. Судинозвужувальна дія ангіотензинаміду приблизно в 40 разів вища за аналогічну дію норадреналіну. Пресорний ефект препарату пов'язаний з його впливом на ангіотензинові рецептори артерій, при цьому тонус вен незначно підвищується. Найбільшу чутливість до ангіотензинаміду мають судини внутрішніх органів, шкіри та нирок. Препарат практично позбавлений прямої дії на серце та його коронарний кровотік. Ангіотензинамід стимулює продукцію альдостерону, який, у свою чергу, затримує в організмі іони натрію, що є причиною збільшення об'єму екстрацелюлярної рідини і підвищення артеріального тиску. Крім того, ангіотензинамід посилює виділення адреналіну, стимулює судиноруховий центр, симпатичні ганглії, посилює периферичну дію норадреналіну. Препарат вводять внутрішньовенно крапельно. Тахіфілаксії до ангіотензинаміду не розвивається. Показаний препарат при гострій артеріальній гіпотензії. Із побічних ефектів можливі головний біль, алергічні реакції, звуження ниркових судин.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ ЗБІЛЬШУЮТЬ ОБ'ЄМ ЦИРКУЛЮЮЧОЇ КРОВІ**

При гіпотензії з гіповолемією суттєвий терапевтичний ефект дає вливання крові, плазми або плазмозамінників, ізотонічного розчину хлориду натрію. Особливо висока ефективність цих препаратів при крововтратах і дегідратації організму. Одночасно потрібно призначати антиагреганти та антикоагулянти.

Для лікування шоків станів препаратами вибору є стимулятори  $\alpha$ -адренорецепторів (*норадреналін, мезатон, фетанол*), *дофамін* і *ангіотензинамід*. Застосування адреналіну з цією метою можливе, але малододільне, оскільки стимуляція  $\beta$ -адренорецепторів су-

проводжується розширенням ряду судин і гіпертензивна дія менш виражена. Також потрібно не забувати, що виражена кардіостимулювальна дія адреналіну є небезпечною за наявності супутньої ішемічної хвороби серця.

Препаратами вибору для лікування різних видів артеріальних гіпотензій є *мідодрин* і *етилефрин* (*фетанол*), які характеризуються більш довготривалими ефектами порівняно з іншими препаратами (*мезатоном*, *кофеїном* тощо).

## **ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ (АНТИАНГІНАЛЬНІ ЗАСОБИ)**

Антиангінальні засоби усувають невідповідність між кисневим запитом міокарда і можливістю його постачання. В результаті цього препарати купірують напади стенокардії і полегшують перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС).

Згідно з даними ВООЗ за останні 40 років частота ІБС у світі зростає більш ніж у 10 разів. Тенденція до зростання зберігається в основному за рахунок вікової категорії 35-40 років. Існує ряд клінічних форм ІХС: стенокардія (*angina pectoris*), інфаркт міокарда, коронарний (атеросклеротичний) кардіосклероз.

### Класифікація антиангінальних засобів

I Засоби, які зменшують потребу міокарда у кисні і покращують його кровопостачання.

1 Органічні нітрати: *нітрогліцерин*, *сустак*, *тринітролонг*, *ериніт*, *нітросорбід*, *ізосорбїду динітрат*, *ізосорбїду мононітрат*.

2 Блокатори кальцієвих каналів: *ніфедипін*, *дилтіазем*, *верапаміл*, *амлодипін*, *нікардин*, *нісолдин*.

3 Активатори калієвих каналів: *пінацидил*, *нікорандил*.

4 Різні засоби: *аміодарон*, *молсидомін*.

II Засоби, які зменшують потребу міокарда у кисні.

1  $\beta$ -Адреноблокатори: *анаприлін*, *піндолол*, *надолол*, *метопролол*, *атенолол*, *талінолол*.

2 Брадикардичні препарати: *алінідин*, *фаліпаміл*.

III Коронаролітичні засоби.

1 Міотропні коронаролітики: *диніридабол, папаверину гідрохлорид, но-шпа*.

2 Коронаролітики рефлексорної дії: *валідол*.

3 Енергозабезпечувальні засоби: *предуктал (триметазидин), АТФ-лонг, антиоксиданти, антигіпоксанти*.

Необхідно пам'ятати, що лікування ІХС комплексне і обов'язково містить, крім антиангінальних, препарати інших груп: транквілізатори, антиагреганти й антикоагулянти, вітаміни, анаболічні засоби, антисклеротичні засоби та інші.

Основними антиангінальними засобами є препарати трьох фармакологічних груп: органічні нітрати, блокатори кальцієвих каналів,  $\beta$ -адреноблокатори.

## **ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ ПОТРЕБУ МІОКАРДА В КИСНІ І ПОКРАЩУЮТЬ ЙОГО КРОВОПОСТАЧАННЯ**

### **Органічні нітрати**

*Нітрогліцерин* був запропонований для лікування ІХС у 1876 році і до сьогодні є основним препаратом, зважаючи на надійність дії і частоту застосування.

Нітрати взаємодіють із сульфгідрильними групами ендогенних “нітратних” рецепторів, що розміщені в ендотеліальних клітинах судин. Як рецептор функціонує цистеїн. При взаємодії цистеїну з нітратами утворюється нітросоцистеїн і вивільняється  $\text{NO}_2$ , який потім перетворюється в  $\text{NO}$ . Останній дифундує у клітини гладеньких м'язів судин і, стимулюючи гуанілатциклазу, підвищує рівень цГМФ, який з участю цГМФ-залежної протеїнкінази втручається в процеси м'язового скорочення. Дефосфорилуються легкі ланцюги міозину і гладенькі м'язи розслабляються. Крім того, нітрати стимулюють синтез простагландинів і пригнічують утворення тромбоксану  $\text{A}_2$ , що є причиною зменшення агрегації та адгезії тромбоцитів і покращання мікроциркуляції.

Крім периферичної, у нітратів виражена також центральна дія. Препарати зменшують адренергічну імпульсацію до серця і судин, що також сприяє судинорозширювальній дії.



Основним фактором протиішемічної дії є здатність нітратів зменшувати венозне повернення до серця в результаті розширення ємнісних судин і депонування крові в них. Менш вираженим, але також корисним, є зниження тонуусу артеріол, у результаті чого зменшується опір на виході крові із серця у фазу систоли. В результаті зменшуються перед- і постнавантажання на серце, що супроводжується зниженням роботи серця і зменшенням кисневого запиту.

Покращання коронарного кровотоку відіграє другорядне значення. Однак нітрати, на відміну від інших коронаролітиків, мають свої особливості. Препарати розширюють великі вінцеві артерії, сприяючи збільшенню перфузійного тиску на вході у склерозовані сегменти судин. Швидкість кровотоку в ішемізованій зоні зростає і стає більшою, або такою самою, як і у здорових ділянках. Для нітратів не типовий феномен “обкрадання”.

У механізмі коронаролітичної дії нітратів має значення ще й той факт, що розподіл внутрішньокардіального кровотоку відбувається на користь найбільш вразливих субендокардіальних ділянок.

Нітрати розширюють також судини мозку, внутрішніх органів, сітківки. Будучи спазмолітиками міотропної дії, вони зменшують тонуус гладеньких м'язів внутрішніх органів (шлунково-кишкового тракту, бронхіол та ін.).

Лікарські форми, у вигляді яких використовують нітрати, визначають шлях введення, швидкість розвитку і тривалість антиангінального ефекту. У випадках призначення засобу з метою попередження нападів стенокардії швидкість розвитку ефекту не має вирішального значення. Але при купіруванні нападів це вирішальний фактор. Для купірування стенокардії використовують ряд лікарських форм нітрогліцерину для сублінгвального використання: таблетки, спиртовий і олійний розчини (дозують краплями), аерозолі для зрошення ротової порожнини, капсули. Ці лікарські форми не можна ковтати, оскільки засіб руйнується при першому проходженні через печінку. Розроблена і застосовується лікарська форма нітрогліцерину для внутрішньовенового введення.

При сублінгвальному застосуванні препарат всмоктується із ротової порожнини у систему верхньої порожнистої вени і, минаючи печінку, надходить у системний кровотік. Такий шлях введення забезпечує високу біодоступність засобу (більше 90%). Необхідно зазначити, що засвоєння нітрогліцерину суттєво залежить від інтенсивності

секреції слини. При сухості у роті біозасвоєння значно зменшується. Тому у хворих із порушенням салівації перевагу віддають використанню аерозолю.

При сублінгвальному прийманні максимальна концентрація нітрогліцерину в кровоносному руслі створюється через 2-3 хвилини, а через 20 хвилин у крові визначають лише сліди препарату. Ефект препарату триває лише 15-20 хвилин і зумовлений впливом активного метаболіту нітрогліцерину - динітрогліцерину. Біотрансформація нітрогліцерину у печінці проходить шляхом кон'югації з глутатіоном. Утворені ди- і мононітрати малоактивні. Екскреція цих метаболітів проходить у незміненому вигляді або у вигляді ефірів з глюкуроною кислотою через нирки і легені (близько 25%).

Для попередження нападів стенокардії застосовують препарати нітрогліцерину пролонгованої дії (спеціальні мікрокапсульовані форми, які містять гранули з різною швидкістю всмоктування), що дозволяє призначати їх від 1 до 3-4 разів на добу. Одним із таких препаратів є *сустак* (призначають у таблетках для приймання всередину). Близьким до нього за тривалістю дії є *тринітролонг*, який у вигляді полімерних плівок накладається на слизову ясен. Для наскірного застосування призначають препарати нітрогліцерину у вигляді мазей, аерозолів, пластирів-дисків. Ефект при використанні наскірних форм розвивається повільно і триває 8-24 години.

До групи нітратів тривалої дії відносять *нітросорбід*, *ериніт*, *ізосорбід* *мононітрат*, *ізосорбід* *динітрат*. Їх ефективність дещо менша, ніж пролонгованих форм нітрогліцерину.

Нітрати застосовують для купірування і попередження нападів стенокардії. Також нітрати з успіхом застосовують під час лікування інфаркту міокарда в гострій фазі (вводять внутрішньовенно крапельно).

Найбільш небезпечним ускладненням при застосуванні нітратів є ортостатична гіпотензія. Іноді розвивається рефлекторна тахікардія. Як наслідок розширення судин оболонки мозку, може підвищуватися внутрішньочерепний тиск, що супроводжується головними болями. Описані випадки геморагічного інсульту. Нітрати розширюють судини ока без підвищення внутрішньоочного тиску. Приймання препаратів супроводжується відчуттям жару, гіперемією обличчя. Через 1,5-2 місяці регулярного приймання нітрогліцерину у 58% випадків розвивається толерантність. Раптове припинення тривалої терапії нітратами часто супроводжується феноменом "віддачі" - посилюються болі

за грудниною, частішають напади стенокардії. Може розвинутися інфаркт міокарда або раптова смерть. Тому припинення тривалої терапії нітратами повинно проводитися шляхом поступового зниження доз і частоти приймання.

## **Блокатори кальцієвих каналів**

Класифікація препаратів:

I покоління: *верапаміл (ізонтин), ніфедипін (фенігідин), дилтіазем.*

II покоління: *галопаміл, амлодипін, фелодипін, нітрендипін, нікардипін, німодипін.*

III покоління: *нафтопідил, емопаміл.*

Препарати II покоління порівняно з I характеризуються більшою тривалістю дії і більш вибіркоvim впливом на кальцієві канали судин. III покоління - це препарати з додатковими властивостями: нафтопідил проявляє  $\alpha$ -адренолітичну, а емопідил - симпатолітичну активність. Препарати всіх поколінь проявляють антиангінальну, протиаритмічну й антигіпертензивну дії.

БКК порушують проникнення іонів кальцію через повільні кальцієві канали L-типу із екстрацелюлярного простору у м'язові клітини серця і судин. Зменшення концентрації вільних іонів  $Ca^{2+}$  у міокардіоцитах супроводжується зниженням затрати енергії АТФ для механічної роботи серця. Сила серцевих скорочень зменшується. Це супроводжується зниженням потреби міокарда у кисні. Зменшення роботи серця також є наслідком розширення периферичних артерій і зниженням постнавантаження. Антиангінальному ефекту сприяє також розширення коронарних судин, яке зумовлене зниженням надходження іонів кальцію у клітини гладеньких м'язів. У результаті зростає постачання міокарда киснем.

БКК покращують субендокардіальний кровотік і, ймовірно, збільшують колатеральний кровообіг.

БКК вводять парентерально, призначають всередину і сублінгвально. Препарати добре (більше 90%) і швидко всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, але при першому проходженні через печінку зазнають пресистемної елімінації. Біодоступність БКК приблизно 35% (для ніфедипіну, нітрендипіну і амлодипіну вона коливається від 65 до 90%). Близько 90% кількості препаратів, що надходить у системний

кровотік, зв'язується з білками плазми. БКК добре проникають у різні органи та тканини, у тому числі й у ЦНС. Тривалість дії препаратів I покоління 4-6 годин, II покоління - 12 годин. БКК майже на 100% біо-трансформуються печінкою з утворенням неактивних метаболітів. Винятком є верапаміл і дилтіазем, метаболіти яких проявляють деяку фармакологічну активність. Екскреція препаратів проходить за допомогою нирок (80-90%) і частково - печінки.

Препарати показані для лікування всіх видів стенокардії (варіантної і стенокардії напруження). Якщо стенокардія супроводжується суправентрикулярними порушеннями ритму (тахікардією), то перевагу віддають препаратам групи верапамілу або дилтіазему. При брадикардії, порушенні атріовентрикулярної провідності й артеріальній гіпертензії показані ніфедипін та його препарати.

Крім того, БКК використовують під час лікування гіпертонічної хвороби, надшлуночкових тахіаритмій, тріпотінні та миготливій аритмії передсердь, для усунення судинних порушень кровопостачання, для попередження холодового бронхоспазму.

Терапія БКК може супроводжуватися головними болями, запамороченням, артеріальною гіпотензією, припливами (частіше при призначенні ніфедипіну). В перші дні лікування можуть набрякати ступні та гомілки, розвиватися запори. При застосуванні верапамілу відмічається брадикардія. Терапія ніфедипіном може супроводжуватися рефлексорною тахікардією.

## **Активатори калієвих каналів**

*Пінацидил* і *нікорандил* відкривають калієві канали і сприяють виходу іонів калію із клітин гладеньких м'язів, що супроводжується гіперполяризацією мембрани. В результаті потенціалзалежні кальцієві канали не відкриваються і зменшується концентрація кальцію всередині клітин. Тонус гладеньких м'язів судин зменшується.

*Пінацидил* розширює як периферичні, так і коронарні судини, зменшує постнавантаження на серце. Введення препарату супроводжується рефлексорною тахікардією. Крім того, пінацидил знижує вміст у крові холестерину і тригліцеридів. Із побічних ефектів можливі набряки, головний біль, прискорене серцебиття, тахікардія, гіпертрихоз та ін. Препарат показаний при вазоспастичній формі стенокардії і при серцевій недостатності.

*Нікорандил* розширює судини не тільки за рахунок активації калієвих каналів, але і шляхом утворення NO (нітратоподібна дія). Введення препарату супроводжується розширенням коронарних, резистивних і ємнісних судин, завдяки чому зменшується перед- і постанавантаження на міокард. Дія препарату супроводжується рефлекторною тахікардією. Показаний нікорандил при стабільній і вазоспастичній формах стенокардії, гіпертонічній хворобі. Із побічних ефектів можливі головний біль, прискорене серцебиття, диспептичні явища.

## **Різні засоби**

*Аміодарон* проявляє протиішемічну і протиаритмічну дії. Основою механізму дії препарату є блокування калієвих, а також (частково) кальцієвих і натрієвих каналів. Крім того, аміодарону притаманна  $\beta$ - та  $\alpha$ -адреноблокувальна активність. Препарат є антагоністом глюкозону. Все це супроводжується зменшенням частоти серцевих скорочень, зниженням артеріального тиску, підвищенням коронарного кровотоку. Таким чином, зменшується потреба міокарда у кисні. Препарат також покращує коронарний кровотік.

Із шлунково-кишкового тракту всмоктується приблизно 50% прийнятої дози аміодарону. Метаболізм препарату відбувається у печінці, основний шлях виведення із організму - кишечник. Препарат показаний для профілактики нападів стенокардії, профілактики і лікування суправентрикулярних і шлуночкових аритмій. Виражений терапевтичний ефект розвивається через кілька тижнів від початку приймання.

Тривалі курси лікування аміодароном можуть супроводжуватися відкладанням мікрокристалів препарату у рогівці ока, пігментацією шкіри, фотодерматозами, дисфункцією щитовидної залози, брадикардією, гіпотонією.

*Молсидомін (корватон)* подібно до нітратів сприяє утворенню оксиду азоту. Однак при тривалому застосуванні препарату толерантність не розвивається, оскільки молсидомін не взаємодіє з SH-групами білків. Метаболіт молсидоміну зазнає подальшого пасивного перетворення з вивільненням газоподібного оксиду азоту. Препарат проявляє вибіркочуву периферичну венодилітуючу дію, зменшує агрегацію і адгезію тромбоцитів і збільшує еластичність великих артерій. Молсидомін зменшує перед- і постанавантаження на серце, знижує потребу міокарда в кисні та збільшує коронарний кровотік.

Препарат вводять парентерально, приймають сублінгвально та всередину. Із шлунково-кишкового тракту всмоктується близько 60% прийнятої дози. Препарат не взаємодіє із білками плазми. Ефект розвивається через 20-30 хвилин під час приймання всередину, а при сублінгвальному введенні - через 5 хвилин. Тривалість ефекту 6-8 годин. Біотрансформація відбувається у печінці. Виводяться метаболіти нирками та печінкою.

Молсидомін показаний для купірування та профілактики нападів стенокардії, для лікування хронічної серцевої недостатності.

Побічні ефекти: ортостатична гіпотензія, головний біль, гіперемія обличчя, нудота, м'язові спазми та ін.

## **ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ ПОТРЕБУ МІОКАРДА В КИСНІ**

### **$\beta$ -Адреноблокатори**

$\beta$ -Адреноблокатори (*анаприлін, піндолол, надолол, метопролол, атенолол, талінолол* та ін.) є основними препаратами терапії у більшості випадків ІХС.

Блокуючи  $\beta$ -адренорецептори в серці, препарати зменшують надмірний вплив на серцево-судинну систему стресових ситуацій та негативних емоцій. Під впливом  $\beta$ -адреноблокаторів зменшуються сила та частота скорочень серця, в результаті чого зменшується його потреба в кисні.  $\beta$ -Блокатори негативно впливають на коронарний кровотік. Причиною цього є блокування  $\beta_2$ -рецепторів коронарних судин (для неселективних препаратів), зменшення ударного та хвилинового об'ємів циркулюючої крові. Висока ефективність  $\beta$ -блокаторів при ІХС зумовлена виключно значним зменшенням роботи серця.

Тривала терапія  $\beta$ -блокаторами (місяці і роки) в індивідуально підібраних дозах знижує в 2 (і більше) рази частоту раптової смертності хворих на ІХС і пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда; полегшує стан хворих, підвищує витривалість до фізичних навантажень, значно зменшує частоту і тяжкість нападів стенокардії.

У цілому перевагу віддають селективним  $\beta_1$ -адреноблокаторам, оскільки вони не блокують  $\beta_2$ -адренорецептори і меншою мірою редукують коронарний і периферичний кровотоки. Крім того, при супутній патології органів дихання ці препарати мало підвищують ризик розвитку бронхоспазму.

β-Адреноблокатори з внутрішньою симпатоміметичною активністю (піндолол та ін.) меншою мірою зменшують скоротливу активність міокарда, у зв'язку з чим їм віддають перевагу під час лікування хворих з ослабленим серцем і у постінфарктному періоді.

β-Адреноблокатори вводять парентерально і призначають всередину. Більшість препаратів добре (на 70-90%) всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Біодоступність β-блокаторів становить близько 50%. Біотрансформація їх відбувається в печінці. Ступінь зв'язування з білками плазми для різних препаратів значно коливається (від 5% до 90%). β-Блокатори добре проникають у різні тканини. Тривалість ефекту більшості препаратів - близько 8 годин, метопрололу - 12 годин, атенололу і піндололу - 24 години. Ліпофільні β-блокатори в основному виводяться через печінку, гідрофільні - через нирки.

β-Адреноблокатори найчастіше використовують для лікування стенокардії напруження у хворих з тенденцією до підвищення артеріального тиску і частоти серцевих скорочень. Як правило, використовують селективні β-блокатори у комбінації з препаратами інших фармакологічних груп. Хворим із брадикардією або схильністю до неї, з прихованими проявами серцевої недостатності краще призначати β-блокатори з внутрішньою симпатоміметичною активністю.

β-Адреноблокатори призначають для лікування гіпертонії, надшлуночкових аритмій, екстрасистолій, тиреотоксикозу.

При терапії β-адреноблокаторами можуть спостерігатися брадикардія, порушення провідності, артеріальна гіпотензія, серцева недостатність, бронхоспазм, погіршення ліпідного спектра (препарати збільшують кількість атерогенних ліпопротеїдів), пригнічення центральної нервової системи, гіпоглікемія, спазм судин кінцівок, диспептичні розлади.

Для препаратів характерний синдром відміни. Тому β-блокатори відмінюють поступово, зменшуючи дозу протягом тижня або більше.

## **Брадикардичні препарати**

*Алінідин* і *фаліпаміл* значно зменшують частоту серцевих скорочень і потребу міокарда в кисні. Препарати практично не впливають на інші показники серцевої діяльності і гемодинаміки. Брадикардія зумовлена прямим пригнічувальним впливом препаратів на автоматизм синусового вузла (уповільнюється фаза діастолічної деполяриза-

ції). Крім антиангінальної, у препаратів також виражена протиаритмічна дія.

## **ЗАСОБИ, ЩО ЗБІЛЬШУЮТЬ ДОСТАВКУ КИСНЮ**

### **Міотропні коронаролітики**

До цієї групи входять препарати (*дипіридабол, папаверину гідрохлорид, но-шпа*), які розширюють коронарні судини та усувають коронарспазм.

*Дипіридабол (курантил)* впливає на мікроциркуляцію крові у міокарді, знижуючи опір дрібних резистивних судин. Препарат пригнічує зворотне поглинання аденозину клітинами міокарда та еритроцитами, а також блокує фермент аденозиндезаміназу. Як відомо, аденозин виділяється при ішемії міокарда і проявляє виражену коронаророзширювальну дію. Одночасно курантил гальмує агрегацію тромбоцитів, покращуючи мікроциркуляцію. Загальний периферичний опір препарат не змінює. Показаний дипіридабол при стенокардії без явищ атеросклерозу коронарних судин. При атеросклеротичному ураженні коронарних артерій дипіридабол не покращує доставку кисню до ішемізованої ділянки, а навіть може погіршити його кровопостачання. Це пояснюється тим, що в ішемізованій ділянці міокарда в умовах гіпоксії дрібні коронарні судини розширені максимально (компенсаторна реакція). При введенні дипіридаболу відбувається розширення артерій і капілярів у незмінній ділянці міокарда. Це сприяє зменшенню припливу крові і кисню до ішемізованої ділянки. Розвивається синдром “обкрадання”. Даний ефект іноді використовують для виявлення прихованої коронарної недостатності.

Препарат призначають всередину. Із побічних ефектів можуть спостерігатися диспепсичні явища, головний біль, гіпотензія.

*Папаверину гідрохлорид* - алкалоїд опію. Для нього характерна відносно невисока коронаролітична активність, що зумовлено короткочасністю дії. Препарат пригнічує фермент фосфодіестеразу. При цьому підвищується рівень цАМФ, зменшується концентрація іонів кальцію у гладеньких м'язах судин і збільшується в кардіоміоцитах. Одночасно препарат незначною мірою пригнічує захоплення аденозину клітинами міокарда. Розширення коронарних судин супроводжується посиленням скорочень міокарда. Крім того, папаверин зменшує



системний артеріальний тиск, тонус судин мозку і розслабляє гладенькі м'язи внутрішніх органів. Значення папаверину для лікування ІХС обмежене.

*Но-шпа* має подібні до папаверину хімічну структуру і фармакологічні властивості, але спазмолітична активність у препараті виражена краще і коронаролітична дія більш тривала.

### **Коронаролітики рефлексорної дії**

*Валідол* - це 25-30-процентний розчин ментолу у ментоловому ефірі ізовалеріанової кислоти. Препарат використовують для купірування нападів стенокардії легкого ступеня. Приймають препарат під язик (таблетку, капсулу або краплі на шматочку цукру). Подразнюючи холодкові рецептори ротової порожнини, валідол рефлексорно покращує коронарний кровотік. У цілому ефективність препарату як антиангінального засобу низька. Якщо через 2-3 хвилини біль не купірується, можна вважати, що валідол не діє, і потрібно замінити його нітрогліцерином. Крім того, препарат проявляє седативні властивості.

### **Енергозабезпечувальні засоби**

*Предуктал (триметазидин)* безпосередньо впливає на кардіоміоцити в зоні ішемії і нормалізує їх енергетичний баланс. Це не супроводжується змінами з боку загальної гемодинаміки. Припускають, що дія препарату пов'язана з блокуванням ферменту 3-кетואцил-КоА-тіолази, в результаті чого пригнічується окиснення жирних кислот. На цьому фоні активується окиснення глюкози, що сприятливо впливає на функції міокарда. Препарат призначають тричі на день. «*Предуктал М*»В - нова лікарська форма, для якої характерна більша тривалість дії. Призначають «*Предуктал МВ*» двічі на день. Препарат добре всмоктується із кишечника, метаболізується у печінці, виводяться метаболіти через нирки. Терапія предукталом практично не супроводжується побічними ефектами.

*Аденозинтрифосфорна кислота (АТФ)* бере участь у багатьох обмінних процесах. При взаємодії з актоміозином вона розпадається на АДФ і неорганічний фосфат, при цьому вивільняється енергія, значна частина якої використовується для роботи серцевого м'яза, а також для анаболічних процесів. Крім того, АТФ розглядають як один із медіаторів збудження в аденозинових рецепторах. При ішемічній хворобі серця вміст АТФ у міокарді знижується. Введення АТФ

посилює мозкове і коронарне кровопостачання. Враховуючи відомий факт, що для проникнення АТФ через клітинні мембрани необхідна значна затрата енергії, цінність екзогенної АТФ як джерела енергії є сумнівною. У зв'язку з цим був створений препарат АТФ-лонг, який виконує роль координаційного препарату: АТФ разом з калієм, гістидином та магнієм проникає всередину кардіоміоцитів, забезпечуючи протишемічний та протиаритмічний ефекти.

Для корекції гіпоксії в міокарді були розроблені спеціальні засоби, відомі під назвою антигіпоксанти. Значне місце серед засобів застосовуваних для боротьби з гіпоксією займають також антиоксиданти, які, як правило, поряд з антирадикальною дією гальмують перекисне окиснення ліпідів з антигіпоксичною активністю. До засобів, які поєднують антиоксидантну й антигіпоксичну дії, відносять *елюксипін, мексидол, убінон, оліфен*.

## **ПРИНЦИПИ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФАРКТУ МІОКАРДА**

Інфаркт міокарда – гостре захворювання, зумовлене виникненням одного або кількох осередків некрозу серцевого м'яза у результаті абсолютної або відносної недостатності коронарного кровообігу. В абсолютній більшості випадків основною причиною інфаркту міокарда є атеросклероз вінцевих судин (zareєстрований у 90% померлих від інфаркту). Як правило, інфаркт міокарда супроводжується сильними болями, відчуттям страху смерті, збудженням, різкою активацією симпатoadреналової системи, спазмом коронарних і периферичних артерій. Все це створює додаткове навантаження на уражений орган і ще більше посилює конфлікт між кисневим запитом міокарда і різко обмеженою можливістю постачання кисню до серця. У 90% випадків інфаркт супроводжується аритміями і гострою серцевою недостатністю, які можуть призвести до фібриляції шлуночків і кардіогенного шоку. Всі лікувальні заходи при інфаркті міокарда повинні проводитися у стислі строки.

Для пригнічення больового синдрому, відчуття смерті, збудження хворому призначають наркотичні анагетики (*фентаніл, морфін, промедол, трамадол*), транквілізатори (*сибазон*) і нейролептики (*дроперидол*, за умови, коли артеріальний тиск не знижений). Якщо больовий синдром не знімається, то через 20-30 хвилин повторно вводять наркотичний анагетик. За необхідності хворому дають *закис*

азоту з киснем. Знеболення за допомогою анальгіну з димедролом, як правило, не ефективне.

З метою розвантаження серця внутрішньовенно крапельно вводять *нітрогліцерин* або *ізосорбїду динїтрат*. Ефективність цього заходу тим вища, чим раніше він проводиться. Необхідно пам'ятати, що введення нітратів протипоказане при колапсі та шоці.

З метою зменшення роботи серця і пригнічення тахікардії вводять  $\beta_1$ -адреноблокатори. Перевага віддається *метопрололу* або *атенололу* (спочатку препарати вводять внутрішньовенно, а потім – всередину).

З метою усунення порушень ритму, попередження шлуночкових аритмій вводять *лідокаїн* та *аміодарон*.

Для підтримання скоротливої активності міокарда рідко застосовують серцеві глікозиди (*строфантин*, *ізоланід* та ін.), які на фоні гіпокаліємії можуть провокувати небезпечні порушення ритму. Перевагу віддають *дофаміну* і *добутаміну*. Вводять їх внутрішньовенно крапельно. При загрозі набряку легенів дофамін вводять разом із нітрогліцерином. Для живлення міокарда вводять глюкозу з інсуліном.

Для боротьби з безпосередньою причиною інфаркту міокарда – тромбозом коронарних судин - використовують фібринолітики (*стрептокіназу*, *урокіназу*, *актелізе* та ін.). Ці препарати розчиняють свіжі тромби і відновлюють кровотік у судинах. Також застосовують антикоагулянти: *гепарин*, *фраксипарин* та ін.

Інгаляція *кисню* вважається обов'язковою протягом усього періоду терапії гострого інфаркту міокарда. З метою підвищення проникності стінки судин у зоні ішемії вводять препарати *гіалуронїдази*. Для пригнічення запальних процесів у міокарді призначають антиоксиданти (*емоксипін*,  *$\alpha$ -токоферол*, *дибунол*, *глюкокортикоїди*).

## ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ

Залежно від локалізації патологічного осередку аритмії поділяють на надшлуночкові (суправентрикулярні) і шлуночкові. За характером порушень розрізняють тахіаритмії (екстрасистолії, пароксизмальна тахікардія, тріпотіння, фібриляція передсердь або шлуночків та ін.) і брадіаритмії (різні типи блокад, синдром слабкості синусового вузла).

Найбільш небезпечні аритмії шлуночкового походження, які вимагають невідкладної терапії.

Безпосередні причини порушень ритму досить різноманітні. Але найбільш загальними, очевидно, є місцеві порушення електролітного обміну (дефіцит іонів  $K^+$  і  $Mg^{2+}$ , надлишок іонів  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ), які розвиваються в міокарді в умовах гіпоксії, запального процесу, токсичного або аутоімунного ушкодження, підвищення тону симпатичної іннервації, надлишку гормонів щитовидної залози і т.п.

Графічно процес формування потенціалу дії має такий вигляд.

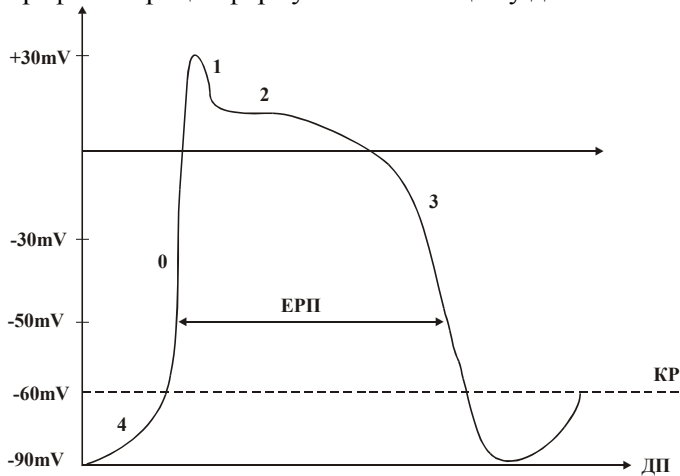


Рисунок 1 - Потенціал дії клітин міокарда і синусового вузла:

4 - фаза спонтанної діастолічної деполаризації;

0 - фаза швидкої деполаризації;

1 - фаза початкової швидкої реполаризації;

2 - фаза “плато”;

3 - фаза кінцевої швидкої реполаризації;

ДП - діастолічний потенціал;

ЕРП - ефективний рефрактерний період;

КР - критичний рівень деполаризації

Фізіологічним водієм ритму серця є синусовий вузол, розміщений у стінці правого передсердя. Від синусового вузла імпульси передаються на атріовентрикулярний вузол, потім - на пучок Гіса і його гілочки, далі - на волокна Пуркіньє. Зазначені структури утворюють провідну систему серця, по якій імпульси досягають м'язових волокон шлуночків.

Клітини синусового вузла здатні спонтанно повільно деполяризуватися (явище автоматизму) в період діастоли (фаза 4). В інших ділянках провідної системи за нормальних умов автоматизм виражений меншою мірою і пригнічений автоматизмом синусового вузла. Фаза 4 у синусовому вузлі зумовлена проникненням іонів  $\text{Ca}^{2+}$  (і незначної кількості іонів  $\text{Na}^+$ ) через повільні кальцієві канали всередину клітин під час діастоли. Після досягнення критичного рівня деполяризації відкриваються “швидкі” канали і проникність клітинної мембрани для іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  різко зростає (швидка деполяризація, фаза 0). Хвиля збудження поширюється на сусідні ділянки мембрани. Після фази 0 починаються процеси реполяризації. Швидка реполяризація (фаза 1) зумовлена виходом іонів  $\text{K}^+$  із клітини. Під час фази “плато” у клітину проникають іони  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Na}^+$ , а іони  $\text{K}^+$  в цей же час виходять із клітини. Фаза 3 (кінцева швидка реполяризація) зумовлена роботою натрій-калієвого насоса, який відновлює початкове співвідношення концентрацій іонів поза та всередині клітини (викачує із клітини іони  $\text{Na}^+$  в обмін на іони  $\text{K}^+$ ). Паралельно з натрій-калієвим функціонує кальцієвий насос, який викачує надлишок іонів  $\text{Ca}^{2+}$  із клітини.

Під час фаз 0, 1 і 2 клітина не здатна відповідати на нові сигнали, якщо такі до неї надходять. Цей час називають абсолютним рефрактерним періодом. Тільки наприкінці фази 3 імпульс підвищеної сили здатен спричинити збудження клітини. Час від початку потенціалу дії до моменту, коли стає можливим нове збудження клітини, називають ефективним рефрактерним періодом. Рефрактерність є захисним механізмом від надто швидкого повторного збудження, яке могло б порушити скоротливу функцію міокарда.

Швидкість діастолічної деполяризації у клітинах міокарда і провідної системи серця залежить від функціонування вегетативної нервової системи. Підвищення тонуру симпатичної іннервації супроводжується збільшенням кальцієвої (і натрієвої) проникності мембрани і прискоренням спонтанної деполяризації. Активація парасимпатичної нервової системи супроводжується виходом іонів  $\text{K}^+$  і гіперполяризацією клітинної мембрани, що уповільнює спонтанну деполяризацію: частота скорочень міокарда зменшується.

Класифікація протиаритмічних засобів:

I Засоби для лікування тахіаритмій.

1 Мембраностабілізуювальні засоби (блокатори натрієвих каналів):

а) підгрупа ІА (хінідину): *хінідин, новокаїнамід, дизопірамід, етмозин*;

б) підгрупа ІВ: *лідокаїн, тримекаїн, дифенін*;

в) підгрупа ІС: *аймалін, етацизин, пропафенон (ритмілен)*.

2 β-Адренолітики: *пропранолол (анаприлін), окспренолол, піндолол, метопролол, талінолол, атенолол* та ін.

3 Препарати, які уповільнюють реполяризацію: *аміодарон, орнід*.

4 Блокатори кальцієвих каналів: *верапаміл, дилтіазем*.

5 Різні засоби: *аденозин, калію хлорид, препарати магнію, дигоксин*.

II Засоби для лікування брадіаритмій.

1 М-холіноблокатори: *атропін*.

2 Адреноміметики: *адреналін, ізадрин, ефедрин*.

3 Гормональні засоби: *глюкагон*.

## МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУВАЛЬНІ ЗАСОБИ

### Протиаритмічні засоби ІА групи (хінідиноподібні засоби)

Засоби зменшують проникність клітинної мембрани для іонів  $\text{Na}^+$  через “повільні” канали ектопічних осередків автоматизму, тим самим гальмуючи швидкість спонтанної деполяризації натрієвого типу (фаза 4). Крім того, у клітинах, здатних до автоматизму, препарати зазначеної групи пригнічують проникнення іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  через “швидкі” канали (фаза 0) і вихід іонів  $\text{K}^+$  із клітини під час реполяризації (фаза 2), тобто продовжують ефективний рефрактерний період. У результаті вирівнюється тривалість рефрактерного періоду в ектопічному осередку і в нормальних ділянках робочого міокарда. Хінідиноподібні засоби на кардіограмі збільшують тривалість інтервалів P-Q, QRS, QT. Препарати пригнічують скоротливу функцію лівого шлуночка і знижують артеріальний тиск. Під впливом хінідину, дизопіраміду та етмозину частота серцевих скорочень зростає в результаті блокування препаратами М-холінорецепторів. Зазначені лікарські засоби сприяють атріовентрикулярній провідності.

*Хінідин* призначають в основному перорально, іноді - внутрішньовенно. Останній шлях введення застосовують рідко через небезпе-

ку значного зниження артеріального тиску і розвитку серцевої недостатності. Біодоступність препарату із шлунково-кишкового тракту коливається від 44% до 89%, що зумовлено різною швидкістю біотрансформації у печінці при першому проходженні через неї. Ступінь зв'язування з білками плазми у хінідину - 70-80%. Дія препарату при прийманні всередину починається через 1-2 години, тривалість її - 8 годин. Призначають хінідин 3-5 разів у день. Основний шлях виведення із організму - нирки. Показаний препарат при суправентрикулярних і шлуночкових аритміях. Максимальну ефективність проявляє при передсердних формах, особливо при пароксизмальній і миготливій аритміях, фібриляції передсердь. При терапії хінідином можуть спостерігатися диспептичні розлади, загострення серцевої недостатності, артеріальна гіпотензія, порушення зору, дзвін у вухах, зниження слуху, головні болі, тромбоцитопенія, гепатотоксичність.

*Новокаїнамід* вводять парентерально (внутрішньом'язово і внутрішньовенно) і призначають всередину. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Біодоступність його близько 85%. Ступінь зв'язування з білками плазми - 15-20%. Виводиться новокаїнамід і його ацетильовані метаболіти (біотрансформується в печінці близько 70% введеної дози) в основному нирками. Призначають препарат 4-6 разів на добу. Новокаїнамід найбільш ефективний при шлуночкових аритміях (при екстрасистоліях і пароксизмальній шлуночкової тахікардії). Препарат не призначають при хронічних формах аритмій. Терапія новокаїнамідом може супроводжуватися диспептичними розладами, гіпотензією; при тривалому застосуванні - синдромом червоного вовчака, агранулоцитозом, міалгіями та артралгіями; при швидкому внутрішньовенному введенні можливі колапс, судоми.

*Дизопірамід (ритмілен)* призначають для приймання всередину і для парентерального введення (внутрішньом'язово, внутрішньовенно). Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, біодоступність становить 70-85%. Ступінь зв'язування з білками плазми - 20-30%, тривалість дії - 4-5 годин. Призначають дизопірамід 3-4 рази на день. Приблизно 50% введеної дози зазнає біотрансформації у печінці. Виводяться препарат і його метаболіти через нирки. Дизопірамід показаний при шлуночкових екстрасистоліях, пароксизмах суправентрикулярної і шлуночкової тахікардії, для профілактики аритмій під час хірургічних операцій на серці і великих судинах. Ускладнення в основному зумовлені М-холіноблокувальною активністю пре-

парату: сухість у роті, порушення акомодациї, підвищення внутрішньочного тиску, тахікардія, диспепсія. Іноді препарат може бути причиною агранулоцитозу і фотосенсибілізації.

*Етмозин* призначають всередину і вводять внутрішньовенно крапельно. Із шлунково-кишкового тракту препарат добре всмоктується, біодоступність близько 38%. Не більше 10% препарату зв'язується з білками плазми. Ефект розвивається через 10-20 хв при внутрішньовенному введенні і через 2-3 дні під час приймання всередину. Препарат майже повністю метаболізується у печінці, виводиться через нирки. Показаний етмозин при тяжких шлуночкових аритміях на фоні стенокардії, при тріпотінні та мерехтінні передсердь. Для препарату типові побічні ефекти, зумовлені блокуванням М-холінорецепторів. Крім того, при терапії етмозином можливі болі у шлунку, шкірний свербіж, оніміння язика, запаморочення.

## **Протиаритмічні засоби ІВ групи**

Фармакодинаміка *лідокаїну* і *дифеніну* відрізняється тим, що, крім блокування натрієвих каналів (уповільнення переважно фази 4), препарати підвищують мембранну проникність для іонів  $K^+$ , полегшуючи їх вихід із клітин. Результатом цього є укорочення фази 2 реполяризації мембрани. Препарати зменшують тривалість ефективного рефрактерного періоду і потенціалу дії. На ЕКГ спостерігається збільшення тривалості періоду P-Q і комплексу QRS. Тривалість інтервалу Q-T препарати групи ІВ зменшують. Скоротлива активність лівого шлуночка при застосуванні препаратів не страждає.

*Тримекаїн* за своєю хімічною структурою і фармакологічними властивостями близький до лідокаїну. Препарат також проявляє подібну протиаритмічну дію.

*Лідокаїн* вводять внутрішньом'язово, внутрішньовенно крапельно і призначають всередину. В зв'язку зі значною біотрансформацією препарату при першому проходженні через печінку біодоступність із шлунково-кишкового тракту менше 30%. Значна частина введеної дози лідокаїну зв'язується з альбумінами (10-40%) і з кислими гліко-протеїнами. В результаті біотрансформації утворюються токсичні метаболіти. Тому тривала інфузія лідокаїну часто супроводжується небажаними ефектами. Лідокаїн є препаратом вибору для лікування і профілактики шлуночкових аритмій при інфаркті міокарда, у



післяопераційному періоді. У більшості випадків хворі переносять лідокаїн добре. Токсична дія препарату може проявлятися у вигляді гіпотензії, сонливості, запаморочення, слабості, неспокою, оніміння язика та губ.

*Дифенін* частіше призначають всередину, але препарат можна вводити і внутрішньовенно. Всмоктується дифенін із шлунково-кишкового тракту повільно, біодоступність дуже висока - 98%. Близько 87-93% введеної дози препарату зв'язується з білками крові. 90% дози препарату зазнає біотрансформації у печінці. Метаболіти виводяться в основному через нирки, частково - через печінку. Дифенін ефективний лише при шлуночкових аритміях на фоні передозування серцевих глікозидів. Це єдиний препарат, який здатний суттєво покращити проведення імпульсів через атріовентрикулярний вузол. Дифенін проявляє протиаритмічну дію в умовах гіпокаліємії і не зменшує силу скорочень міокарда. При використанні препарату можливі неврологічні розлади (ністагм, атаксія, дизартрія, підвищена збудливість чи загальмованість). При призначенні великих доз можливі брадикардія і гіпотензія.

### **Протиаритмічні засоби ІС групи**

Механізм дії *аймаліну*, *етацізину* і *пропафенону* подібний до механізму дії препаратів групи ІА. Препарати зменшують проникність клітинної мембрани для іонів  $\text{Na}^+$  і уповільнюють діастолічну деполяризацію (фаза 4). Але препарати не впливають на мембранну проникність для іонів  $\text{K}^+$  (фаза 2). Необхідно зазначити, що аймалін має симпатоміметичну, етацізин - М-холінолітичну, а пропафенон -  $\beta$ -адренолітичну активність. Введення препаратів групи ІС супроводжується такими змінами ЕКГ: збільшується тривалість інтервалу Р-Q і комплексу QRS. Тривалість інтервалу QT не змінюється. Препарати зменшують скоротливу здатність міокарда і дещо знижують артеріальний тиск. Аймалін і пропафенон зменшують, а етацізин збільшує частоту серцевих скорочень.

*Аймалін* вводять парентерально і призначають всередину. Із шлунково-кишкового тракту препарат всмоктується погано, незначною мірою зв'язується з білками плазми. Аймалін майже повністю зазнає біотрансформації у печінці, метаболіти виводяться через нирки. Призначають препарат 3-6 разів на добу. Застосовують препарат тіль-

ки при шлуночкових аритміях. При терапії аймаліном можуть спостерігатися такі побічні ефекти, як диспептичні розлади, гіпотензія, асистолія, холестаза, цирозоподібні зміни печінки.

*Етацизин* вводять внутрішньовенно і призначають всередину. Він добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, але біодоступність при цьому становить 40%, оскільки значна кількість препарату інактивується при першому проходженні через печінку. Ступінь зв'язування з білками плазми дуже низький. При внутрішньовенному введенні ефект розвивається через 10-15 хвилин, а при прийманні всередину - через 1-2 дні. Біотрансформація етацизину відбувається у печінці з утворенням неактивних метаболітів, які виводяться через нирки. Препарат показаний при шлуночкових і суправентрикулярних аритміях. Етацизин може стати причиною таких небажаних ефектів, як нудота, оніміння язика, запаморочення, порушення акомодатії. Препарат проявляє аритмогенні властивості. Внутрішньовенне введення може супроводжуватися шумом у вухах, онімінням різних частин тіла, "сіткою" перед очима.

*Пропафенон* вводять внутрішньовенно і призначають всередину. При ентаральному введенні таблетку не можна розжовувати, оскільки при цьому розвивається поверхнево-анестезувальний ефект і з'являється виразний гіркий смак у роті. Біодоступність препарату із шлунково-кишкового тракту становить 50%. При прийманні всередину ефект розвивається через 1 годину і триває 6-7 годин. Ступінь зв'язування препарату з білками крові високий - 95%. Виводиться пропафенон із організму через нирки і печінку. Призначають його 4 рази на день при шлуночкових і суправентрикулярних аритміях на фоні міокардіодистрофій, пороків серця та інших патологічних станів.

## **β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ**

Основою протиаритмічної дії *анаприліну*, *окспренололу*, *піндололу*, *метопрололу*, *талінололу*, *атенололу* та ін. є блокування β<sub>1</sub>-адренорецепторів у серці й усунення аритмогенного впливу катехоламінів. Крім того, деякі препарати (анаприлін) впливають на натрієву провідність у фазах 4 і 0 ("хінідиноподібний" мембраностабілізувальний ефект). Однак цей ефект добре виражений лише при призначенні великих доз препаратів, а у діапазоні звичайних доз має другорядне значення. β-Адреноблокатори зменшують потребу міока-

рда в кисні. Тим самим препарати усувають гіпоксію і пов'язані з нею порушення енергетичного обміну і функціональних властивостей клітинних мембран, патологічні зміни електролітного балансу.  $\beta$ -Блокатори дещо прискорюють вихід іонів  $K^+$  із клітин і укорочують фазу 2 реполяризації, зменшуючи ефективний рефрактерний період. У результаті зменшення впливу катехоламінів на діастолічну деполяризацію пригнічуються автоматизм синусового вузла і активність ектопічних осередків збудження. Провідність через атріовентрикулярний вузол під впливом  $\beta$ -адреноблокаторів уповільнюється. На ЕКГ спостерігається подовження інтервалу P-Q.

Застосовують  $\beta$ -адреноблокатори при суправентрикулярних і шлуночкових тахіаритміях, зумовлених високим симпатoadреналовим тонусом (нейрогенні, гормональні порушення ритму, початковий період інфаркту міокарда і т.п.).

Одним із найбільш серйозних побічних ефектів  $\beta$ -адреноблокаторів є пригнічення скоротливої здатності міокарда аж до гострої серцевої недостатності. Через це застосування  $\beta$ -блокаторів є небезпечним у гострому періоді інфаркту міокарда за наявності ознак серцевої недостатності. Крім того, під час приймання препаратів можливі атріовентрикулярні блокади. Препарати неселективної дії (анаприлін, окспренолол, надолол та ін.) за рахунок блокування  $\beta_2$ -адренорецепторів можуть викликати бронхоспазм, порушення кровопостачання кінцівок, головний біль та ін. Селективні  $\beta_1$ -адреноблокатори (метопролол, талінолол, атенолол) подібних побічних ефектів не викликають.

## ПРЕПАРАТИ, ЯКІ УПОВІЛЬНЮЮТЬ РЕПОЛЯРИЗАЦІЮ

Найбільш цікавим із препаратів цієї групи є *аміодарон* (*кордарон*). Препарат проявляє широкий спектр протиаритмічної активності. Аміодарон блокує калієві канали й уповільнює швидкість реполяризації провідних волокон у фазу 3, подовжує потенціал дії і значно збільшує тривалість ефективного рефрактерного періоду. Аміодарону властива помірно виражена блокувальна дія стосовно натрієвих каналів,  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренорецепторів. Також препарат незначною мірою блокує кальцієві канали. Аміодарон повністю усуває стимулювальну дію

глюкагону на міокард за рахунок повного блокування глюкагонових рецепторів. На ЕКГ збільшується тривалість інтервалів QT і P-Q.

Призначають аміодарон внутрішньовенно і всередину. Препарат погано всмоктується із шлунково-кишкового тракту, зазнає пресистемної біотрансформації у стінці кишечника та у печінці. Біодоступність його під час приймання всередину становить 20%. Ступінь зв'язування з білками плазми крові більше 90%. Елімінація препарату відбувається через печінку. Призначають аміодарон 1 раз на добу. Під час приймання всередину ефект розвивається через 1-2 тижні та зберігається 15-20 днів після відміни препарату.

Показаний аміодарон при різних видах суправентрикулярних та шлуночкових аритмій, стенокардії напруження.

При тривалому прийманні аміодарону у рогівці ока утворюється жовто-коричневий мікроосад, який зникає після відміни препарату. Можливі також ніші побічні ефекти: диспептичні розлади, головний біль, атаксія, парестезії, порушення функції щитовидної залози (препарат містить йод), дифузна інтерстиціальна пневмонія, фіброз легень, гепатоцелюлярний некроз.

*Орнід (бретилій)* зменшує проникність клітинної мембрани для іонів  $Ca^{2+}$  (входження в клітину) під час фази 2. Крім того, препарат властива симпатолітична активність: він зменшує вивільнення катехоламінів із пресинаптичних закінчень. Вводять орнід внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Із шлунково-кишкового тракту препарат не всмоктується. При введенні у м'яз протиаритмічний ефект розвивається через 30 хвилин і зберігається протягом 12 годин. Препарат виводиться через нирки у незміненому вигляді.

Показаний орнід тільки при шлуночкових формах аритмій, особливо у гострий період інфаркту міокарда або у випадках, рефрактерних до терапії лідокаїном.

Побічні ефекти проявляються у вигляді відчуття жару, хворобливості та напруження литкових м'язів, нудоти, набухання слизової оболонки носа, тимчасового погіршення зору, вираженого зниження артеріального тиску.

## **БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ**

Механізм протиаритмічної дії верапамілу та дилтіазему полягає у блокуванні “повільних” кальцієвих каналів L-типу. Препарати порушують транспорт іонів  $Ca^{2+}$  всередину клітин і уповільнюють кальцій-

залежну деполяризацію (фаза 4, частково - фаза 0) у синусовому та атріовентрикулярному вузлах. У результаті пригнічується автоматизм та уповільнюється атріовентрикулярна провідність. БКК майже не впливають на волокна Пуркінє. На ЕКГ збільшується тривалість інтервалу P-Q. Препарати зменшують скоротливу функцію лівого шлуночка, частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск.

*Верапаміл* є блокатором кальцієвих каналів, який частіше за інші використовують для лікування аритмій. Вводять препарат внутрішньовенно і всередину. Верапаміл добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту (90%). Біодоступність препарату близько 20%. Ступінь зв'язування з білками плазми - 90%. Виводиться препарат із сечею (80%) та жовчю. Призначають верапаміл 3-4 рази на день.

Верапаміл показаний при суправентрикулярних аритміях (пароксизмальній та миготливій аритміях) і стенокардії.

При терапії верапамілом можливі гіпотензія, посилення серцевої недостатності, атріовентрикулярні блокади, диспептичні розлади, запори, набряки на ногах, головні болі, підвищена стомлюваність.

*Дилтіазему* властива дещо менше виражена протиаритмічна активність. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Дія його розвивається через 30 хвилин і триває 6 годин. Дилтіазем активно ацетилюється у печінці і виводиться переважно через кишечник.

Побічні ефекти дилтіазему аналогічні до попереднього препарату.

## **РІЗНІ ЗАСОБИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИАРИТМІЧНУ АКТИВНІСТЬ**

До цієї групи препаратів відносять *аденозин, препарати калію (калію хлорид та ін.) та магнію, дигоксин*.

*Аденозин* - нуклеотид, який утворюється при розкладанні АТФ. Він виконує функції медіатора пуринергічних синапсів і локального гормону. Аденозин взаємодіє з аденозиновими рецепторами типів А<sub>1</sub>-А<sub>4</sub>, які через G-білки стимулюють або пригнічують аденілатциклазу. Препарат уповільнює атріовентрикулярну провідність і пригнічує скоротливу активність міокарда (вплив на А<sub>1</sub>-рецептори), розширює коронарні судини і зменшує агрегацію тромбоцитів (вплив на А<sub>2</sub>-рецептори). Крім того, аденозин підвищує тонус бронхіол (А<sub>1</sub>-рецептори), стимулює вихід біологічно активних речовин із базофілів

(А<sub>3</sub>-рецептори), пригнічує центральну нервову систему. Вводять аденозин внутрішньовенно. Тривалість дії препарату близько 30 секунд. Аденозин показаний для купірування суправентрикулярних тахіаритмій. Ефект зумовлений пригніченням атріовентрикулярної провідності. Введення препарату супроводжується такими небажаними явищами, як почервоніння обличчя, порушення дихання, короткочасна атріовентрикулярна блокада.

Препарати калію (*калію хлорид*, “*Аспаркам*”, “*Панангін*”, *поляризувальна суміш*) використовуються при аритміях, що супроводжуються зменшенням концентрації іонів K<sup>+</sup> у плазмі крові та у міокарді (в тому числі при інтоксикації препаратами наперстянки, пароксизмах миготіння передсердь, “свіжій” шлуночкової екстрасистолії, інфаркті міокарда та ін.). Іони калію впливають на міокард подібно до ацетилхоліну: зменшують частоту серцевих скорочень, пригнічують провідність, автоматизм і збудливість. Малі концентрації іонів K<sup>+</sup> розширюють коронарні судини, а великі - звужують. Призначають препарати калію всередину і внутрішньовенно. Із шлунково-кишкового тракту препарати всмоктуються добре.

Протиаритмічна активність властива також препаратам магнію (*магнію сульфат*, *магнію оротат*, *магнію аспарагінат*). Особливо ефективні ці препарати при гіпомагніємії. Як допоміжні засоби можуть використовуватися при шлуночкової тахікардії і фібриляції.

*Дигоксин* - препарат із групи серцевих глікозидів, який використовують при суправентрикулярних формах тахіаритмії. Активність препарату зумовлена підвищенням тону блукаючого нерва, внаслідок чого уповільнюється провідність через атріовентрикулярний вузол. У результаті утруднюється проведення надмірно частих імпульсів до шлуночків.

## **ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРАДІАРИТМІЙ**

Причинами брадіаритмії можуть бути атріовентрикулярна і синоатріальна блокади, блоки проведення по пучку Гіса, передсердна асистолія. Така патологія розвивається при інфаркті міокарда; гострих запальних і дистрофічних процесах у міокарді; інтоксикації серцевими глікозидами, холіноміметиками, солями калію та ін. Крайнім випадком брадикардії є напади тимчасової асистолії з припиненням крово-

бігу і втратою свідомості тривалістю до 5 секунд і більше (напади Морганьї-Адамса-Стокса).

### **М-холіноблокатори**

За наявності блокад у різних відділах провідної системи з явищами брадисистолії покращити автоматизм і провідність можна шляхом зменшення гальмівного впливу блукаючого нерва. З цією метою застосовують М-холіноблокатор атропін. Препарат вводять парентерально і всередину. Атропін добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Ступінь зв'язування з білками плазми - 50%. Атропін добре проникає у різні тканини і органи. Показаний атропін при синусовій брадикардії, синоатріальній і атріовентрикулярній блокадах, при інтоксикації серцевими глікозидами. Побічні ефекти зумовлені М-холіноблокувальною активністю: сухість слизових оболонок, запори, тахікардія, підвищення внутрішньочного тиску, порушення акомодациї, зниження тону сечового міхура, порушення тепловіддачі.

### **Адреноміметики**

*Адреналін, ізадрин і ефедрин* збуджують  $\beta_1$ -адренорецептори серця, в результаті чого підвищується автоматизм та полегшується провідність. Застосування адреноміметиків є більш ефективним під час лікування брадіаритмій. Ізадрин призначають сублінгвально 4-6 разів на день. Ефедрин, як правило, призначають всередину. У найбільш тяжких випадках брадикардії показано внутрішньовенне введення ізадрину або адреналіну. Взагалі, через здатність значно підвищувати потребу міокарда в кисні, при атріовентрикулярних блокадах, нападах Морганьї-Адамса-Стокса адреналін використовують тільки у крайніх випадках.

### **Глюкагон**

*Глюкагон* стимулює глюкагонові рецептори в міокарді і провідній системі серця. В результаті збільшується вивільнення кальцію із внутрішньоклітинних депо, що супроводжується підвищенням автоматизму клітин синусового вузла, полегшенням провідності через атріовентрикулярний вузол, посиленням скоротливої здатності міокарда. Вводять глюкагон внутрішньовенно, іноді - внутрішньом'язово або під шкіру. При внутрішньовенному введенні ефект розвивається через

1-4 і триває 20-30 хвилин. Препарат показаний при застійній серцевій недостатності з тяжкою брадикардією, серцевій недостатності при повній атріовентрикулярній блокаді і фібриляції шлуночків, при гострій серцевій недостатності, кардіогенному шоці, отруєннях β-адреноблокаторами, блокаторами кальцієвих каналів і серцевими глікозидами, тяжкій гіпоглікемії. Терапія глюкагоном може супроводжуватися диспептичними розладами, погіршенням коронарного кровообігу, гіпертонічними кризами, алергічними реакціями, зниженням тону сфінктера стравоходу.

Тяжка і тривала брадисистолія потребує невідкладних заходів із застосуванням штучного водія ритму.



# **ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІЇ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ**

## **ЗАСОБИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ПРИ ГІПОФУНКЦІЇ ТРАВНИХ ЗАЛОЗ**

Гіпофункція травних залоз (шлунка, підшлункової залози, печінки) будь-яких відділів шлунково-кишкового тракту супроводжується порушенням харчування організму в цілому й одночасно розладами моторної функції шлунково-кишкового тракту. Причому порушення функції одного органа може бути причиною розладів секреції інших органів.

### **ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ПРИ ГІПОСЕКРЕЦІЇ ЗАЛОЗ ШЛУНКА**

Слизова шлунка секретує кілька ферментів, основним із яких є пепсиноген. Для перетворення його в активний фермент - пепсин - необхідне кисле середовище шлунка. У зв'язку з цим паріетальні клітини залоз шлунка секретують соляну кислоту (точніше, іони водню). Гіпофункція залоз шлунка виявляється часто: у 10-15% практично здорових людей. Іноді - це лише недостатня секреція соляної кислоти, але досить часто вона поєднується з гіпосекрецією пепсину. Гіпосекреція часто супроводжується розвитком запального процесу: розвиваються гіпоацидний та анацидний гастрити. У таких випадках лікування хворих ускладнюється.

На відміну від інших травних залоз секреторний апарат шлунка контролюється блукаючим нервом, а також рядом гормонів шлунково-кишкового тракту та інших ендогенних речовин. Відомо, що підвищення тонузу блукаючого нерва, вивільнення гастрину і гістаміну посилюють секрецію залоз шлунка. Усунення холінергічних впливів або дії гістаміну та гастрину супроводжується зниженням секреції шлункового соку. До ендогенних засобів, які пригнічують секрецію залоз шлунка, відносять: секретин, холецистокінін, простагландини, вазоактивний пептид кишечника, пептид, що пригнічує секрецію шлунка, та ін.

При гіпоацидних станах, коли причиною зниженої секреції є функціональні порушення, застосування гастрину, екстрактивних речовин і гістаміну суттєво збільшує виділення шлункового соку. При органічних ураженнях слизової оболонки шлунка секреція залоз не збільшу-

ється. У зв'язку з цим вищеназвані засоби можуть бути використані з діагностичною метою.

При гіпоацидних та анацидних гастритах, що супроводжуються атрофічними процесами, спроби стимулювати секрецію малоефективні або зовсім не ефективні. Під час лікування таких станів доводиться використовувати засоби замісної терапії. З цією метою використовують *препарати пепсину, соляної кислоти і пентагастрин*.

Найбільш фізіологічним вважається *натуральний шлунковий сік*, який отримують від тварин. Приймають його по 1 столовій ложці під час їди. Дещо менше активний штучний шлунковий сік, який отримують при настоюванні слизових оболонок шлунків свиней у 0,2-0,5% розчині соляної кислоти. Приймають його по 1-2 столові ложки під час їди. Із слизових оболонок шлунків телят і ягнят отримують також абомін - сухий препарат у таблетках. Приймають його по 1-2 таблетки під час їди протягом 1-3 місяців. Абомін містить суму протеолітичних ферментів шлунка, але лікування препаратом повинно супроводжуватися одночасним прийманням соляної кислоти. Із слизових оболонок свиней отримують пепсин у вигляді порошку, який призначають з розчином соляної кислоти (2 порошки з 5 мл розведеної соляної кислоти розчиняють у 200 мл води і приймають по 1 столовій ложці під час їди).

При гіпо- та анацидних станах без дефіциту пепсину призначають *соляну кислоту* у стандартному розведеному розчині по 10-15 крапель у ½ склянки води під час їди. Щоб при цьому не страждала емаль зубів, рекомендують приймання розчину соляної кислоти через трубочку із подальшим полосканням порожнини рота. Взагалі у таких випадках перевагу віддають прийманню всередину органічних кислот - яблучної, лимонної, оцтової та інших. Зазначені кислоти після вивільнення іонів водню беруть в організмі участь в енергетичному обміні. Також рекомендують вживати кислі продукти: соки квашеної капусти, кислих ягід, фруктів та ін. Крім того, можна призначати ацидин-пепсин. Таблетку препарату розчиняють у ½ склянки води і приймають всередину під час або відразу після їди.

*Пентагастрин* – синтетичний аналог гормону гастрину. Застосовують як стимулятор шлункової секреції для діагностики секреторної активності шлунка. Фармацевтична промисловість виробляє пентагастрин у вигляді ампульованого розчину з концентрацією 0,025%. Вводять препарат під шкіру. Після введення пентагастрину проводять забір шлункового соку кожні 15 хвилин.

## ПРЕПАРАТИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ПРИ ГІПОФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Підшлункова залоза протягом доби виділяє 1,5-2 л соку, у якому міститься більше десяти ферментів. Підшлунковий сік містить також значну кількість бікарбонатів і має лужну реакцію. Це забезпечує нейтралізацію соляної кислоти, яка надходить із шлунка у кишечник, і нормальну роботу панкреатичних ферментів. Останні відіграють надзвичайно важливу роль у травленні білків, жирів та вуглеводів.

Трипсин, хемотрипсин, карбоксипептидази А і В та еластаза завершують розпочатий пепсином протеоліз білків до амінокислот. Амілаза підшлункового соку забезпечує розщеплення полісахаридів. Ліпаза і фосфоліпаза гідролізують жирні кислоти з довгими ланцюгами і фосфоліпіди. Для подальшого розщеплення жирів необхідна жовч, яка забезпечує їх емульгацію. Також жовч необхідна для всмоктування простих, у тому числі незамінних, амінокислот.

Недостатність функції підшлункової залози розвивається в результаті перенесених гострих і хронічних панкреатитів, при хронічних гастритах, холангітах, виразковій хворобі та ін.

До складу препаратів панкреатичних ферментів часто вводять пепсин або компоненти жовчі для посилення функціонального взаємозв'язку органів травлення. Такі комбінації найбільш ефективні при хронічних розладах травлення, у тому числі у людей похилого та старечого віку. Панкреатичні ферменти отримують із залоз забитої худоби, окремі ферменти - із мікроорганізмів і навіть із рослин.

Найчастіше застосовують такі препарати: *панкреатин, панкурмен, панзинорм-форте, фестал, ензистал, котазим-форте, дигестал, солізим, нігедаза, сомілаза, мезим-форте, креон*. Усі препарати діють у лужному середовищі та інактивуються у кислому. В зв'язку з цим їх випускають у вигляді драже, капсул, дражированих таблеток. Лікування препаратами проводять курсами від 2 до 4-6 тижнів. При позитивному результаті зникають здуття живота, проноси; поліпшується загальний стан хворого.

Показання до застосування препаратів: хронічний панкреатит, ахілія, хронічні гіпо- і анацидний гастрити, хронічний гепатит, гепатоцистит та ін.

Препарати добре переносяться. Необхідно враховувати, що вони містять значну кількість пуринів і можуть стати причиною загострен-

ня порушень пуринового обміну (подагра, утворення “уратних” каменів у нирках).

## **ПРЕПАРАТИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ СЕКРЕЦІЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

У деяких випадках, наприклад при гострому панкреатиті, використовують препарати, які пригнічують секрецію підшлункової залози.

У нормі у підшлунковій залозі утворюється неактивний трипсин, який лише після надходження у дванадцятипалу кишку активується ентерокиназою і перетворюється у трипсин. При гострому панкреатиті активація трипсиногену відбувається безпосередньо у підшлунковій залозі під дією цитокінази та інших факторів. Активний трипсин активує й інші протеолітичні ферменти підшлункової залози. Це призводить до некрозу підшлункової залози, відбувається «самоперетравлювання» залози. Одночасно утворюється брадикінін, який розширює судини і спричиняє гіпотензію.

Метою лікування цього стану є зменшення секреції підшлункової залози та інактивація протеолітичних ферментів: трипсину і калікреїну. Це досягається застосуванням таких препаратів:

- М-холіноблокаторів (*атропін* та ін.);
- інгібіторів протеолітичних ферментів (*контрикал, трасилол, гордокс, амінокапронова кислота* та ін.).

Найчастіше застосовують контрикал, який одержують із тканини легенів забитої худоби. Препарат дозують у одиницях дії і вводять внутрішньовенно крапельно.

## **ПРЕПАРАТИ, ЩО ПОЛІПШУЮТЬ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ (ГЕПАТОТРОПНІ ПРЕПАРАТИ)**

До гепатотропних засобів належать жовчогінні препарати; засоби, які підвищують резистентність гепатоцитів до агресивних впливів (гепатопротектори); препарати, які сприяють розчиненню жовчних каменів.

Продукція жовчі гепатоцитами відбувається безперервно. Жовч виділяється у жовчні капіляри, із них - у дрібні та великі жовчні протоки, які збирають її у загальну жовчну протоку. У періодах між травленням жовч депонується у великих протоках і жовчному міхурі, де вона концентрується. У загальній жовчній протоці, у жовчному міхурі

та на виході у дванадцятипалу кишку розміщені сфінктери. У процесі евакуації жовчі важливу роль відіграє парасимпатична нервова система. Підвищення її тонусу супроводжується розслабленням сфінктерів і скороченням міхура. Масивний викид жовчі відбувається під час акту травлення, основним стимулом для цього є місцевий гормон - холецистокінін, який виробляється епітелієм 12-палої кишки при надходженні до неї їжі. Об'єм продукції жовчі за добу складає 1 л.

Для нормального травлення необхідні жовчні кислоти, які емульгують жири та активують ліпази. Завдяки цьому забезпечується перетравлювання жирів, а також всмоктування жиророзчинних компонентів їжі, у тому числі й вітамінів А, D, Е, К, F. Крім того, жовчні кислоти підвищують активність панкреатичних протеаз і амілази, виявляють бактеріостатичну дію стосовно гнильної мікрофлори кишечника.

Усі жовчогінні засоби поділяють на дві групи:

- засоби, які стимулюють утворення жовчі (холесекретерики);
- засоби, які сприяють виведенню жовчі (холекінетики).

## **Засоби, які стимулюють утворення жовчі**

До групи холесекретиків відносять такі препарати.

**1 Препарати жовчі та жовчних кислот.** Ці лікарські засоби, всмоктуючись у кров, стимулюють жовчоутворення в гепатоцитах і одночасно виконують функцію замісної терапії. Це такі препарати, як *алохол, холензим, холафлукс, ліобіл, кислота хенодезоксиколева* та ін.

**2 Препарати рослинного походження.** Ці лікарські засоби використовують у вигляді настоїв, відварів і зборів лікарських трав, а також у вигляді екстрактів із однієї або суміші декількох лікарських рослин. Холесекреторна дія властива флавоноїдам і ефірним оліям безсмертника, кукурудзяних приймочок, барбарису, плодів горобини і шипшини, пижми, коренів куркуми і кульбаби та ін. Під комерційними назвами промисловість випускає у таблетках витяжки із рослин у вигляді препаратів *холагол, фламін, берберину сульфат, холосас* (густий водяний екстракт плодів шипшини). Крім того, в аптеках продають жовчогінні збори, кукурудзяні приймочки, квітки і плоди безсмертника піщаного, шипшини, горобини та ін. Ці препарати можуть бути використані в домашніх умовах для приготування настоїв і відварів. Призначають їх за 30 хвилин до їди тричі на день.

**3 Препарати синтетичні:** *оксафенамід, циквалон, нікодин, одестон* та ін. Ці лікарські засоби не тільки сприяють утворенню

жовчі, але і її відділенню. Препаратам цієї групи властива більш виражена холеретична дія, ніж лікарським засобам, що містять жовч та жовчні кислоти. Синтетичні препарати підвищують тонус жовчного міхура і розслабляють гладеньку мускулатуру жовчних протоків (за винятком нікодину). Крім того, деякі з них виявляють протимікробну дію (нікодин), що дуже важливо при лікуванні запальних захворювань печінки, жовчного міхура і жовчних шляхів. Призначають ці препарати перед їдою тричі на день.

## Препарати, які сприяють виведенню жовчі

Холекінетики спричиняють скорочення жовчного міхура і розслабляють сфінктер Одді. Це супроводжується викидом міхурової жовчі у дванадцятипалу кишку. Механізм дії більшості з них зумовлений специфічним подразненням слизової дванадцятипалої кишки, у результаті чого відбувається виділення у кров гормоноподібного фактора - холецистокініну, який, власне, і реалізує кінетичний ефект.

*Холецистокінін* – препарат гормону дванадцятипалої кишки, молекули якого побудовані із 33 залишків амінокислот. Виділяють холецистокінін із слизової оболонки дванадцятипалої кишки свиней. Препарат сприяє скороченню жовчного міхура й одночасно активує секрецію підшлункової залози та пригнічує секрецію хлористоводневої кислоти у шлунку. Застосовують холецистокінін для діагностики скоротливої здатності і вмісту жовчного міхура.

*Магнію сульфат* вводять у вигляді теплого розчину (25-10% по 50-200 мл відповідно) за допомогою дуоденального зонда один раз на кілька днів або призначають всередину (25% розчин по 1 столовій ложці 3-4 рази на день протягом 2-3 тижнів) або проводять “тюбаж”: лежачи на правому боці, хворий протягом 30 хвилин випиває 100 мл 10-20% розчину сульфату магнію, після чого на ділянку печінки кладуть грілку і хворий у тому самому положенні лежить 1,5-2 години.

Холекінетичну дію виявляють також *сорбіт* (50-70 мл 10% розчину 2-3 рази на день до їди), оливкова або соняшникова олії (по 1-2 столові ложки 2-3 рази на день, можна додати лимонний сік), рослини, які містять гіркоти (кульбаба, деревій, полин та ін.), ефірні олії ялівцю, тмину, коріандру та ін., екстракти і сік плодів журавлини, брусниці та ін.

Показанням до призначення холекінетиків є атонія жовчного міхура із застоєм жовчі при дискінезіях, хронічному гепатиті, анацидних

та гіпоацидних станах. Препарати протипоказані в гострому періоді захворювань печінки, за наявності каменів у жовчному міхурі, при загостреннях гіперацидних гастритів і виразковій хворобі.

Для послаблення спастичних явищ у жовчовивідних шляхах доцільно вводити міотропні спазмолітики: *но-шпу*, *ніковерин*, *папаверин*, *еуфілін*, *атропін*, *платифілін*. Застосовують спазмолітики для усунення болю, що виникає при патології жовчовивідних шляхів. При помірній інтенсивності болю вони ефективні й добре поєднуються з іншими гепатотропними засобами. При інтенсивному болю під час нападу жовчнокам'яної хвороби препарати вводять парентерально з анальгіном. У випадках неефективності необхідно надати невідкладну медичну допомогу.

Стимулює виділення жовчі приймання мінеральних вод “Єсентуки”, “Смирновська”, “Слов'янська” та ін. Вони збільшують секрецію жовчі за рахунок водного компонента. Мінеральні солі, всмоктуючись у шлунково-кишковому тракті, виділяються у первинну жовч гепатоцитами, підвищуючи осмотичний тиск у жовчних капілярах і сприяючи збільшенню водної фази. Одночасно зменшується зворотне всмоктування води та електролітів у жовчних шляхах та жовчному міхурі. В результаті в'язкість жовчі зменшується. Крім того, мінеральні солі сприяють підвищенню колоїдної стабільності компонентів жовчі, а саме: іони кальцію утворюють комплекси з жовчними кислотами, зменшуючи ймовірність утворення важкорозчинних осадів. Призначають мінеральні води у теплому вигляді за 20-30 хвилин до їди.

## Гепатопротекторні засоби

Гепатопротекторами називають засоби, які підвищують резистентність тканин печінки до несприятливих впливів, зменшують пошкодження і деструкцію клітин паренхіми.

Гепатопротекторна дія зумовлена нормалізацією метаболічних процесів у гепатоцитах, підвищенням активності мікросомальних ферментів, відновленням пошкоджених клітинних мембран. Препарати показані при гострому та хронічному гепатитах, дистрофії та цирозі печінки, токсичних ураженнях печінки ( у тому числі при алкоголізмі, печінковій комі та ін.).

Найбільш широкого застосування набули гепатопротектори із розторопші плямистої та інших рослин, багатих на флавоноїди: *силібор*, *легалон*, *карсил*, *гепабене*, *гепатофільк Планта*, *силібінін*, *ЛІВ-52*, *розанол*, *катерген* та ін.

*Флавоноїди* – це фенольні сполуки (два фенольних залишки), похідні хромону і хроману. У поєднанні з аскорбіновою кислотою вони беруть участь в окисно-відновних процесах, а також входять до складу антиоксидантної системи клітин. Ці сполуки проявляють протизапальний, жовчогінний, противірусний, противиразковий, анагетичний та імуномодулювальний ефекти. Флавоноїди укріплюють судинну стінку, покращують мікроциркуляцію органів, мікроциркуляцію органів, усувають судинний спазм, підвищують вміст кальцію і кортикостероїдів у крові, знижують рівень холестерину. Флавоноїди широко використовують для профілактики захворювань шлунка, печінки і серцево-судинної системи. Антиоксидантна активність флавоноїдів вища за аналогічну активність вітаміну Е. Ці сполуки добре всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, накопичуються в організмі у печінці та нирках. Флавоноїдам розторопші плямистої притаманна висока гепатотропність, завдяки чому вони найбільш ефективні при захворюваннях печінки. Крім того, всі препарати стимулюють синтез білків, нормалізують обмін фосфоліпідів, підвищують запаси глутатіону в печінці.

Інша група гепатопротекторів представлена засобами, які беруть участь у побудові клітинних мембран (ненасичені жирні кислоти, холін, фосфоліпіди, незамінні амінокислоти та ін.). До складу препаратів, як правило, входять вітаміни, які беруть участь у детоксикуючій функції печінки і необхідні для відновлення мембран. До таких препаратів можна віднести *есенціале*, *тіотриазолін*, *ацетметіонін*.

Препарат *есенціале* містить ненасичені жирні кислоти у вигляді фосфоліпідів, вітаміни групи В, токоферол. Препарат вводять внутрішньовенно у критичних випадках (печінкова кома, гострі отруєння з порушеннями функції печінки та ін.). В інших випадках частіше призначають всередину (по 2-3 капсули тричі на день перед їдою). *Есенціале* показаний при хронічних гепатитах, цирозі печінки, порушенні функції печінки при цукровому діабеті, для профілактики рецидивів жовчнокам'яної хвороби, в передопераційний та постопераційний періоди та ін.

*Тіотриазолін* – синтетичний препарат, який проявляє протиішемічну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу й імуномодулювальну активності. Він попереджує загибель гепатоцитів, пригнічує жирову інфільтрацію і некротичні процеси в печінці, відновлює гепатоцити і нормалізує в них білковий, вуглеводний і пігментний обміни. *Тіотриазолін* стимулює синтез і виділення жовчі. Крім того, препарат



проявляє протиішемічну дію в міокарді, зменшує зони некрозу після інфаркту, активізує фібринолітичні властивості крові. Вводять препарат внутрішньовенно і внутрішньом'язево при гепатитах, цирозах печінки, а також при ішемічній хворобі серця, інфарктах міокарда, кардіосклерозі та аритміях.

Препарат *ацетметіонін* містить метильні групи, які необхідні для синтезу мембранних фосфоліпідів, а також для утворення цистеїну, глутатіону, сульфатів і таурину, які проявляють детоксикуючу дію. Крім того, препарат має антидепресивну, знеболювальну та протизапальну активність.

## **Холелітичні препарати**

Холелітичні препарати сприяють розчиненню жовчних каменів. Доведено, що деякі похідні дезоксихолевої кислоти – урсодезоксихолева кислота (препарат *урсофалк*) і хенодезоксихолева кислота (препарат *хенофалк*) здатні розчиняти утворені у жовчному міхурі холестеринові камені зі вмістом кальцію менше 4%. Застосування препаратів цих кислот призводить до зменшення концентрації холестерину у жовчі. Для хенодезоксихолевої кислоти це пов'язано з пригніченням синтезу холестерину в гепатоцитах. Урсодезоксихолева кислота знижує всмоктування ендогенного та екзогенного холестерину у кишечнику, а також пригнічує продукування холестерину у печінці. Зниження рівня холестерину в жовчі зменшує ймовірність утворення холестеринових каменів у жовчному пузирі. А зміна співвідношення холестерину і жовчних кислот на користь останніх сприяє поступовому розчиненню холестеринових каменів. Дані препарати ефективні при застосуванні їх більше року. Призначають їх всередину. Із побічних ефектів можуть спостерігатися пронос, свербіння шкіри, підвищення рівня амінотрансферази. Препарат урсофалк (містить урсодезоксихолеву кислоту) проявляє менше побічних ефектів, але є більш дорогим. Застосовують урсофалк не лише для розчинення холестеринових каменів, а й для лікування біліарного цирозу печінки.

## **ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА МОТОРИКУ КИШЕЧНИКА**

### **Засоби, які стимулюють моторику кишечника (прокінетики)**

До цієї групи препаратів відносять засоби, які усувають атонію кишечника. Механізм дії різних прокінетиків може бути зумовлений як впливом на еферентну та аферентну іннервацію, так і безпосереднім впливом на гладенькі м'язи.

До даної групи препаратів відносять препарати, які стимулюють М-холінорецептори в області закінчень парасимпатичних нервових волокон: М-холіноміметики (*ацеклідин*) і антихолінестеразні засоби (*прозерин, піридостигмін, дистигмін*). Також моторну функцію кишечника підвищують агоністи серотонінових 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторів (*цизаприд*) і агоністи мотилінових рецепторів (*еритроміцин, олеандоміцин*). Мотилінові рецептори розміщені в антральній частині шлунка і дванадцятипалої кишки. Вони активуються мотиліном – гастроінтестинальним пептидом, який стимулює моторику шлунково-кишкового тракту.

Крім того, такі препарати, як гормональний препарат *вазопресин* і проносні засоби, також активують гладенькі м'язи кишечника.

### **Засоби, які пригнічують моторику і перистальтику та знижують спазм гладеньких м'язів кишечника**

При спастичних станах шлунково-кишкового тракту для зниження його тонуусу і перистальтики використовують М-холіноблокувальні засоби (*атропін, платифілін, метацін*), гангліоблокатори (*бензогексоній, пірилен*) і міотропні спазмолітики (*папаверин, но-шпа*).

Деяке пригнічення моторики і перистальтики відмічається при введенні адреноміметиків (*ізадрин*).

### **Протипроносні (антидіарейні) засоби**

До антидіарейних засобів належать симптоматичні препарати, які усувають пронос шляхом гальмування перистальтики кишечника і скорочення його сфінктерів або усувають подразнювальний вплив на сли-

зову оболонку кишечника. Як патогенетичне лікування розглядається застосування препаратів, які ліквідують дисбактеріоз кишечника.

Причиною діареї можуть бути різні захворювання та інтоксикації (психогенна діарея, холера, дизентерія, отруєння солями важких металів і миш'яком, різка зміна характеру їжі, недостатність секреторної функції шлунка і підшлункової залози та ін.). Часте рідке випорожнення протягом кількох днів небезпечно дегідратацією і втратою електrolітів, що може супроводжуватися гіпотонією, порушеннями свідомості, судомами та іншими розладами.

Ліквідація діареї при кожному захворюванні потребує специфічного лікування. Так, при інфекційних ентероколітах необхідно призначити хіміотерапію. При проносах, зумовлених недостатністю секреторної функції шлунка або підшлункової залози, призначають препарати замісної терапії (пепсин, шлунковий сік та ін.). У випадку дисбактеріозу знищується патогенна флора і проводиться замісна терапія за допомогою кисломолочних продуктів та препаратів, які містять біфідобактерії.

Крім зазначеної терапії, застосовують засоби з неспецифічною протизапальною дією. До цієї групи відносять обволікаючі, в'язучі, адсорбуючі засоби.

В'язучі засоби здатні утворювати на поверхні слизових оболонок, ерозій або виразок плівку, яка захищає пошкоджену шкіру або слизову від подразнення і зменшує запалення. Як результат – зменшується моторика кишечника, прискорюється епітелізація виразок і ерозій. Із групи в'язучих препаратів для лікування діареї використовують органічний препарат *танальбін*, *відвари і настої трави звіробою*, *кори дуба*, *плоди чорниці і черемхи*, а також неорганічний препарат – *бісмуту нітрат основний*.

*Танальбін* – сполука таніну з білком казеїном. Він проявляє в'язучий ефект лише в кишечнику, оскільки перетравлюється білковий компонент препарату і вивільняється танін, який і викликає в'язучий ефект. Захищаючи слизову оболонку від подразнення і ослаблюючи запалення, танін зменшує перистальтику кишечника і ліквідує пронос. *Танальбін* призначається всередину по 1-2 таблетки 3-4 рази на день.

*Бісмуту нітрат основний* має в'язучий і протимікробний ефекти.

Усі перелічені в`язучі засоби використовують при запальних процесах тонкого і товстого кишечника самостійно або в комбінації з протимікробними, спазмолітичними та обволікаючими засобами.

Обволікаючі засоби – це високомолекулярні сполуки, які утворюють з водою колоїдні сполуки, здатні механічно захищати слизову оболонку шлунково-кишкового тракту від подразнення. В результаті цього зменшується рефлексорна перистальтика кишечника, створюються умови для зниження запального процесу. Як обволікаючі засоби використовують *слизи із крохмалю, аравійської камеді; відвар насіння льону; настій, екстракт і порошок кореня алтеї.*

Як адсорбуючі засоби застосовують *активоване вугілля (карболен)*. Препарат використовують при гастритах, метеоризмі, інфекційних захворюваннях, харчових інтоксикаціях, отруєннях.

При диспепсіях, метеоризмі призначають активоване вугілля по 1-2 грами 3-4 рази на день. При гострих отруєннях – по 20-30 грамів з подальшим введенням сольового послаблюючого засобу.

Із синтетичних протипроносних засобів широко застосовують *лопераміду гідрохлорид (імодіум)*, який за структурою нагадує опіюїдні анальгетики. Препарат знижує тонус і перистальтику кишечника за рахунок зв'язування з опіюїдними  $\mu$ -рецепторами кишечника. Підвищує тонус сфінктера воротаря. Препарат чинить слабку болезаспокійливу дію. Протипроносний ефект розвивається швидко і триває до 4-6 годин.

## Вітрогінні засоби

При метеоризмі кишечника використовують вітрогінні засоби, які одержують із листя м`яти перцевої, квітів ромашки лікарської.

*Листя м`яти перцевої* містять ефірні олії, каротин, флавоноїди, поліфеноли, стероли, мікроелементи. Основною лікарською речовиною є ментол, який при потраплянні на слизові оболонки і шкіру подразнює холодкові рецептори і спричиняє відчуття холоду. У відповідь на збудження холодкових рецепторів звужуються поверхневі судини і рефлексорно розширюються судини внутрішніх органів. Ця властивість ментолу використовується під час приймання валокордину, який містить ментол, при болях у серці. Ментол володіє також легкою місцевоанестезувальною та антисептичною активністю. Потрапляючи у шлунково-кишковий тракт, ментол подразнює рецептори

слизової оболонки шлунка і кишечника, активує перистальтику і секрецію їх. Одночасно препарати м'яти стимулюють секрецію жовчі. Галенові препарати м'яти перцевої проявляють спазмолітичну дію, пригнічують процеси гниття та бродіння у кишечнику.

*Квітки ромашки лікарської* містять флавоноїди, діоксикумарини, холін, аскорбінову кислоту, каротин, гіркоти, слиз і ефірну олію. Ефірна олія ромашки проявляє легкий збуджувальний ефект на центри довгастого мозку, активує скоротливу активність міокарда, розширює мозкові судини, проявляє жовчогінну дію. У великих дозах ефірна олія пригнічує центральну нервову систему і знижує тонус скелетних м'язів. Галенові препарати ромашки лікарської використовують як потогінні, антиспастичні препарати при болях у шлунку і кишечнику, при виразковій хворобі або при запальних процесах. Препарати ромашки лікарської можуть використовуватися як жовчогінні, антисептичні, вітрогінні засоби. Діючи на слизову, вони знижують запалення, активують регенерацію епітелію, проявляють місцевоанестезувальну активність.

## **ЗАСОБИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ПРИ ПІДВИЩЕНІЙ СЕКРЕТОРНІЙ ФУНКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА, ПОРУШЕННЯХ ЇЇ ТРОФІКИ ТА РЕГЕНЕРАЦІЇ**

Препарати цієї групи призначають при гіперацидних гастритах, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки. За даними деяких дослідників, на виразкову хворобу страждає близько 10% чоловіків віком 30-55 років і 6% жінок, молодше 55 років. Хвороба триває роками, характеризується зміною періодів ремісії та загострення.

Згідно з сучасними уявленнями виразкова хвороба є результатом дисбалансу факторів агресії і захисту. Провідну роль серед факторів агресії відіграють кислотно-пептидний (переважне значення віддається соляній кислоті) і бактеріальний (*Helicobacter pylori*) фактори. До інших факторів агресії відносять компоненти жовчі, лікарські препарати (нестероїдні протизапальні засоби, глюкокортикоїди та ін.), термічні та механічні пошкодження слизової оболонки, часті стресові ситуації та ін. До захисних факторів належать слизовий бар'єр, мікроциркуляція і регенеративна здатність слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, секреція бікарбонату та ін.

Ураховуючи зазначені фактори, терапію проводять в таких напрямках:

- зменшення кислотно-пептидної агресії;
- антибактеріальна терапія стосовно *Helicobacter pylori*;
- підвищення захисних властивостей слизової оболонки;
- посилення регенеративних процесів на виразковій поверхні.

## **Засоби, що зменшують секреторну активність залоз шлунка**

Ця група препаратів займає центральне місце у лікуванні виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, гіперацидного гастриту та інших захворювань кислотно-пептидної природи (езофагіти, хвороба Золінгера-Елісона та ін.). Для розуміння механізму дії препаратів необхідно розглянути механізми регуляції секреції на клітинному рівні.

Шлунковий сік секретується безперервно (близько 2-3 літрів на добу). Секреція різко зростає під час травлення. Слизова оболонка шлунка містить 3 типи секреторних клітин: головні (виробляють пепсиноген), парієтальні (секретують іони водню) і слизові, або мукоцити (секретують муцин і бікарбонат). На мембранах парієтальних клітин розміщені M<sub>2</sub>-холінові, H<sub>2</sub>-гістамінові та гастринові рецептори. Стимуляція цих рецепторів супроводжується підвищенням активності протонної помпи, яка секретує іони водню із клітин у порожнину шлунка. Підвищення кислотності шлункового соку сприяє перетворенню неактивного пепсиногену в активний пепсин. Ацетилхолін, гастрин і гістамін змінюють також секреторну активність головних клітин (зростає секреція пепсиногену). Для зменшення секреторної функції названих клітин застосовують M-холіноблокувальні, H<sub>2</sub>-гістаміноблокувальні препарати та інгібітори протонної помпи. Особливо виражений терапевтичний ефект даних препаратів спостерігається при виразковій хворобі 12-палої кишки, коли більше виражений кислотно-пептидний фактор.

## **M-холіноблокувальні засоби**

Серед препаратів з M-холіноблокувальною активністю потрібно назвати *атропін, платифілін, метацін, пірензепін (гастроцепін), телензепін*. Залежно від спорідненості до різних типів хо-

лінорецепторів ці препарати поділяють на селективні (*пірензепін, телензепін*) та неселективні М-холіноблокатори (*атропін, метацін, платифілін*). Неселективні холінолітики групи атропіну були першими препаратами, які почали успішно застосовувати для лікування виразкової хвороби та гіперацидних гастритів. Механізм дії їх пов'язаний з блокуванням М<sub>2</sub>-холінорецепторів, розмішених на мембранах клітин залоз слизової оболонки шлунка і в гладеньких м'язах шлунково-кишкового тракту. Препарати усувають вагусні холінергічні впливи головним чином на базальну та нічну секрецію, меншою мірою - на стимульовану секрецію. Зменшуються об'єм шлункового соку і вміст у ньому соляної кислоти. Однак холінолітики одночасно зменшують тонус шлунка і кишечника, збільшують час перебування їжі у шлунку і перехід її у дванадцятипалу кишку. Це супроводжується активацією секреторної фази у відповідь на розтягнення шлунка. Клінічно помітна антисекреторна дія неселективних М-холінолітиків розвивається при досить високому ступені блокування периферичних холінорецепторів. А це, як правило, супроводжується небажаними реакціями (запори, сухість у роті, порушення акомодатції, тахікардія та ін.). До холіноблокаторів швидко розвивається звикання, і їх терапевтичний ефект зникає.

Із неселективних холіноблокаторів застосовують *настойку та екстракт беладони, таблетки та ін'єкційні форми атропіну, платифіліну, метаціну* та ін. Використовують і комбіновані препарати: "*Бекарбон*", "*Беластезин*", "*Белалгіл*" та ін. Показані М-холіноблокатори неселективної дії для зняття гіпертонусу пілоричного відділу із затримкою евакуації їжі у дванадцятипалу кишку і при спастичних болях.

Сьогодні в основному використовують селективні препарати *пірензепін* і *телензепін*. Для них характерна більш висока спорідненість із М<sub>1</sub>-холінорецепторами парасимпатичних нервових сплетень шлунка. Селективність дії препаратів різко зменшує ймовірність побічних реакцій, зумовлених блокуванням інших підтипів М-холінорецепторів.

*Пірензепін* вводять парентерально і призначають всередину. Біодоступність із шлунково-кишкового тракту становить 20-30%. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 2 години. Препарат незначною мірою зв'язується з білками плазми, майже не зазнає біотрансформації, виводиться в основному із жовчю. Призначають пірензепін двічі на день за 15-20 хвилин до їди курсами по 3-4 тижні.

При тривалому застосуванні у високих дозах можуть бути сухість у роті, тахікардія та ін.

*Телензепін* за своїми властивостями подібний до пірензепіну, але активність його в 25 разів вища. Однак препарат різко пригнічує секрецію не тільки шлункових, а й слинних залоз, що обмежує його використання.

## **H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори**

Блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів поділяють на 5 поколінь:

- I покоління - *циметидин*;
- II покоління - *ранітидин (зантак)*;
- III покоління - *фамотидин (гастер)*;
- IV покоління - *нізатидин (аксид)*;
- V покоління - *роксатидин (алтат)*.

В основу такої класифікації покладені різна фармакологічна активність препаратів, відмінності фармакокінетики, побічні ефекти.

H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори блокують відповідні рецептори за конкурентним типом. Ступінь спорідненості препаратів із H<sub>2</sub>-гістаміновими рецепторами різний. У препаратів II-V поколінь афінитет суттєво вищий, ніж у препаратів I покоління. Це дає можливість призначати їх у значно менших дозах. Блокатори H<sub>2</sub>-рецепторів пригнічують базальну продукцію соляної кислоти, нічну секрецію, а також секрецію, стимульовану їжею, розтягненням шлунка, гістаміном та ін. Препарати підвищують продукцію простагландину E<sub>2</sub> слизовою оболонкою шлунка і дванадцятипалої кишки, який забезпечує цитопротекторну дію. Завдяки цьому препарати сприяють загоєнню виразок. При монотерапії блокатори гістамінових рецепторів усувають симптоми захворювання і прискорюють загоєння ерозій і виразок шлунка та дванадцятипалої кишки. Однак відміна препаратів може супроводжуватися синдромом “рикошету” (крім нізатидину і роксатидину). Причиною цього є гіпергастринемія, яка розвивається у відповідь на зменшення кислотності у шлунку, та адаптивні реакції у вигляді підвищення щільності H<sub>2</sub>-рецепторів і їх спорідненості із гістаміном. Через це дуже важливо поступово відмінити препарати цієї групи, зменшуючи дозу та застосовуючи інші препарати з антисекреторною активністю.

Препарати даної групи призначають всередину і вводять внутрішньовенно. Біодоступність їх із шлунково-кишкового тракту коливається в межах від 50 до 90%. Ступінь зв'язування з білками плазми - 15-20%.



Препарати досить легко долають плацентарний бар'єр, можуть виділятися з материнським молоком. Циметидин легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, інші препарати - гірше. Тривалість дії циметидину - 6 годин, ранітидину - 8-12 годин, фамотидину - 12-24 години, нізатидину і роксатидину - більше 24 годин. Циметидин призначають 4 рази на день (3 рази після їди і 1 раз на ніч), ранітидин - 2 рази на день (вранці за 30 хвилин до їди і 1 раз на ніч), фамотидин та інші призначають 1 раз на ніч. Курс лікування триває від 4 до 6 тижнів.

Циметидин зазнає біотрансформації на 50%, меншою мірою - ранітидин, фамотидин та інші в організмі практично не метаболізуються. Основний шлях виведення із організму - нирки.

Циметидин є малоактивним, короткодійним і досить токсичним препаратом. Але незважаючи на це, його використовують в практиці лікування виразкової хвороби завдяки вираженій здатності зменшувати артеріальний тиск. У зв'язку з цим циметидин є препаратом вибору для пацієнтів з кровоточивістю виразок.

З урахуванням ролі *Helicobacter pylori* у розвитку виразкової хвороби був створений препарат *ранітидин-вісмут цитрат (телорид)*, який не тільки блокує  $H_2$ -гістамінові рецептори, а й виявляє високу бактерицидну активність стосовно цього мікроорганізму.

Показання до застосування  $H_2$ -гістамолітичних засобів такі.

- 1 Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки.
- 2 Гіперацидні гастрити.
- 3 Дуоденіти, езофагіти та інші захворювання, що супроводжуються підвищеною секрецією соляної кислоти.
- 4 Профілактика ерозій та виразок у хворих з черепно-мозковими травмами, сепсисом, значними опіками та ін.
- 5 Невідкладна допомога при кровоточивості виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, стравоходу (внутрішньовенно вводять ранітидин по 0,05 кожні 6-8 годин, за відсутності ампульованого розчину вводять у шлунок через зонд подрібнений препарат по 0,15г кожні 12 годин).

Із побічних реакцій під час лікування  $H_2$ -гістамолітиками можуть спостерігатися діарея, запори, шкірні висипання, головні та м'язові болі, запаморочення. Ці ефекти частіше виникають при застосуванні циметидину. Крім того, циметидин блокує андрогенні рецептори, що в деяких випадках призводить до порушення сперматогенезу та імпотенції. Якщо препарат призначають вагітним жінкам, то може

народитися дитина з андрогенітальним синдромом. Циметидин зменшує секрецію гонадотропних гормонів і збільшує рівень пролактину, що є причиною розвитку гінекомастії, галактореї, макромастії та ін. Препарати II-V поколінь антиандрогенної активності не виявляють.

Зв'язуючись із  $H_2$ -гістаміновими рецепторами клітин крові, препарати можуть сприяти розвитку лейкопенії, тромбоцитопенії, гемолітичної анемії. Блокуючи  $H_2$ -гістамінові рецептори на тканинних базофілах, препарати збільшують синтез гістаміну і його секрецію, тому можливі загострення бронхіальної астми, шкірних проявів системного червоного вовчка та ін.

Необхідно зазначити, що тривале штучне зменшення кислотності шлункового соку сприяє канцерогенезу.

## **Блокатори протонної помпи**

До цієї групи препаратів відносять *омепразол (омізак, лозек), лансопразол, пантопразол, рабепразол*.

Значний прогрес у фармакотерапії виразкової хвороби був досягнутий з відкриттям протонної помпи. Виявилось, що незалежно від способу стимуляції (ацетилхолін, гістамін, гастрин та ін.) існує єдиний шлях секреції соляної кислоти, який реалізується на рівні зовнішньої мембрани парієтальних клітин за допомогою енергозалежного обміну іонів калію на іони водню. У мембрані функціонує специфічна  $H^+, K^+$ -АТФаза, яка забезпечує продукцію соляної кислоти і надходження у кров іонів калію.

Спираючись на ці дані, були створені препарати, які вибірково блокують роботу  $H^+, K^+$ -АТФази. Причому самі препарати не активні, тобто є проліками. У кислому середовищі в ділянці парієтальних клітин відбувається їх перетворення на активні метаболіти - сульфенаміди, які реагують з сульфгідрильними групами  $H^+, K^+$ -АТФази. Інгібітори протонної помпи виражено пригнічують базальну, нічну і стимульовану секрецію кислоти, у тому числі й у випадках, резистентних до М-холіноблокаторів і  $H_2$ -гістамінолітиків. Необхідно відзначити, що препарати даної групи порушують роботу  $H^+, K^+$ -АТФази і у *Helicobacter pylori*, виявляючи бактеріостатичний ефект.

При призначенні препаратів зазначеної групи у крові підвищується концентрація гастрину, тому при їх раптовій відміні може бути синдром "рикошету". У зв'язку з цим відміну препаратів проводять під прикриттям антацидів.

Препарати вводять внутрішньовенно або призначають всередину перед сніданком. Вони погано всмоктуються у кислому середовищі, тому приймати їх необхідно з гідрокарбонатом натрію. Кишковорозчинні гранули захищені від кислого вмісту шлунка желатиновими капсулами, тому їх не можна розжовувати. Біодоступність препаратів - 35-50%. Препарати зазнають біотрансформації у печінці. Максимальний ефект розвивається через 1-2 години. Ступінь зв'язування з білками крові - 95%. Будучи слабкими основами, препарати швидко поглинаються і накопичуються у кислому середовищі парієтальних клітин, де і виявляють свою дію. Ефект зберігається протягом 24 годин (іноді 3-4 дні). Така тривала дія пояснюється незворотним блокуванням протонної помпи, у зв'язку з чим для відновлення секреції фермент повинен бути синтезований заново. Призначають препарати 1 раз на добу. Екскретуються метаболіти в основному через нирки (80%).

Інгібітори протонної помпи призначаються за тими самими показаннями, що і блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів.

Під час приймання препаратів зазначеної групи можуть спостерігатися головний біль, сонливість, запаморочення, діарея або запори, болі у животі. Ці явища можуть виникати після першого приймання препаратів і, як правило, зникають через 1-2 дні. При внутрішньовенному введенні описані випадки порушень зору та слуху. Тривале застосування блокаторів протонної помпи супроводжується ризиком розвитку гіперплазії слизової оболонки з утворенням мікровузликів (карциноїдів) у підслизовому шарі.

## Гастропротектори

Ця нечисленна група об'єднує засоби різної хімічної будови і з різними механізмами дії, які забезпечують захист слизової оболонки від агресивних впливів і створюють умови для загоювання дефектів або стимулюють цей процес. До даної групи відносять такі препарати, як де-нол, карбенексолон, мізопростол, сукральфат та ін. В основному ці препарати використовуються для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки.

Усі гастропротектори можуть бути поділені на дві основні групи:

1) препарати, які створюють механічний захист слизової оболонки: *сукральфат, де-нол (вісмуту субцитрат)*;

2) препарати, які підвищують захисні функції слизового бар'єра: *карбенексолон, мізопростол*.

## Препарати, які створюють механічний захист на слизовій оболонці

*Сукральфат (вентер)* - це сульфатований дисахарид (сахароза) у комплексі з гідроокисом алюмінію. У кислому середовищі шлунка він полімеризується. Полімерні молекули мають значний негативний заряд (1 молекула має 8 негативних зарядів), завдяки чому препарат утворює досить міцні зв'язки з позитивно зарядженими радикалами білків пошкодженої поверхні. Найбільш міцно препарат зв'язується з ерозивною поверхнею слизової - кількість речовини на дні виразкового кратера в 5-7 разів вища, ніж на здорових ділянках слизової оболонки. Захисна плівка утримується на поверхні шлунка близько 8 годин, а у дванадцятипалій кишці - до 4 годин.

Сукральфат не зменшує секрецію соляної кислоти і пепсину, але вони можуть сорбуватися на його поверхні. Препарат добре переноситься хворими. Іноді можуть спостерігатися дискомфорт в епігастральній ділянці, сухість у роті, свербіння і почервоніння шкіри. Сукральфат може порушувати всмоктування із кишечника фосфору і фтору. Не можна призначати препарат вагітним, матерям, які годують, та дітям до 4 років. Приймають сукральфат за 30 хвилин до їди тричі на день і ще один раз - на ніч. Курс лікування - 4-6 тижнів.

*Де-нол* - це колоїд вісмуту субцитрату, який у кислому середовищі утворює комплекс із протеїнами. Незначна кількість препарату осідає на нормальній слизовій оболонці, а основна маса концентрується в ерозивних ділянках. Крім того, гастропротективна активність де-нолу пов'язана з його здатністю підсилювати локальний синтез простагландину  $E_2$  слизовими оболонками антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки, підвищувати секрецію гідрокарбонату та поліпшувати мікроциркуляцію. Де-нолу властива виражена бактерицидна дія стосовно *Helicobacter pylori*. Збудник зникає з поверхні слизової оболонки шлунка через 30-90 хвилин після приймання препарату. Після тритижневого курсу лікування де-нолом збудник не виявляється зовсім, однак відміна препарату може супроводжуватися реколонізацією мікроба. Тому більш раціонально вважається комбінація де-нолу з антибактеріальними хіміотерапевтичними засобами. Препарат призначають за 30 хвилин до їжі і додатково - на ніч. Курс лікування триває 4-6 тижнів. Де-нол добре переноситься хворими. Іноді можуть спостерігатися нудота, блювання, діарея, головний біль, запаморочення. Вісмуту сульфід, який утворюється у кишечнику, забарвлює язик та екскременти у чорний колір.

## **Препарати, які підвищують захисну функцію слизового бар'єра і стійкість слизової оболонки**

*Карбенексолон (біогастрон)* - це гліциринова кислота, яка міститься у коренях солодки. Препарат стимулює секрецію слизу і підвищує його в'язкість, підвищуючи тим самим надійність захисного бар'єра. Крім того, карбенексолон пригнічує ферменти, які беруть участь в інактивації простагландинів. Препарату властива деяка мінералокортикоїдна і протизапальна активність. Карбенексолон пригнічує перетворення пепсиногену в пепсин. Біогастрон під час приймання всередину всмоктується у шлунку. Ступінь зв'язування з білками плазми - 80-90%. Із організму карбенексолон виводиться нирками (60%) і з жовчю. Препарат зазнає кишково-печінкової рециркуляції. Призначають карбенексолон за 30 хвилин до їди і на ніч. Основне показання - виразкова хвороба шлунка у хворих з високими секреторними параметрами. Іноді карбенексолон призначають також при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки. Побічні ефекти препарату зумовлені його мінералокортикоїдною активністю: набряки, збільшення маси тіла, підвищення артеріального тиску, м'язова слабкість та ін.

*Мізопростол* - це синтетичний аналог простагландину E<sub>1</sub>. Відомо, що слизова оболонка шлунка синтезує простагландини, які стимулюють секрецію слизу і бікарбонату, пригнічують секрецію іонів водню парієтальними клітинами, розширюють судини глибоких шарів слизової та підслизової оболонок із поліпшенням мікроциркуляції і підвищують стійкість судинної стінки до агресивних впливів, створюють необхідні умови для проліферації тканин у процесі загоювання ерозій та виразок.

Особливо виражений гастропротективний ефект мізопростолу спостерігається при лікуванні виразок, які розвиваються після лікування нестероїдними і стероїдними протизапальними засобами, що пригнічують синтез простагландинів. Препарат призначають всередину під час їди 3-4 рази на день. Останнє добове приймання рекомендують перед сном. Дія мізопростолу розвивається через 30 хвилин і триває близько 3 годин. Курс лікування - 4-8 тижнів. Мізопростол не застосовують як препарат монотерапії через часті побічні ефекти: нападоподібні болі у животі, нудоту, блювання, пронос, шкірні висипання, маткові кровотечі під час менструацій. В основному препарат рекомендований як засіб профілактики виразок під час лікування протизапальними засобами.

## Антацидні засоби

До цієї групи належать такі препарати, як *натрію гідрокарбонат*, *кальцію карбонат*, *магнію окис*, *алюмінію гідроокис*, *альмагель*, *фосфалюгель*, *маалокс*, *вікаір*, *вікалін* та ін. Це слабкі луги, які здатні безпосередньо зв'язувати і нейтралізувати соляну кислоту шлункового соку.

Залежно від здатності всмоктуватися із шлунково-кишкового тракту антациди поділяють на засоби резорбтивної та пререзорбтивної дії. До резорбтивних антацидів відносять натрію гідрокарбонат і кальцію карбонат.

*Натрію гідрокарбонат* добре розчинний у воді. Під час приймання всередину препарат швидко розподіляється у шлунку і виявляє майже миттєвий антацидний ефект, купіруючи печію і болі. Однак тривалість дії препарату коротка - 15-20 хвилин. У результаті взаємодії натрію гідрокарбонату із соляною кислотою утворюється вуглекислий газ, який розтягує шлунок. Виникають відригування газом, відчуття тяжкості в епігастрії. Для препарату типовий синдром “віддачі”, тобто внаслідок розтягування шлунка збільшується секреція соляної кислоти і пепсину, що є причиною швидкого відновлення болю. При систематичному прийманні гідрокарбонату натрію внаслідок всмоктування бікарбонатного іона у кишечнику розвивається системний алкалоз (особливо швидко при порушенні функції нирок). Це супроводжується погіршенням апетиту, нудотою, блюванням, слабкістю, болями у животі, спазмами м'язів, судомами. Тривале приймання натрію гідрокарбонату супроводжується накопиченням в організмі іонів натрію, підвищенням артеріального тиску, розвитком набряків.

*Кальцію карбонат (крейда)* погано розчиняється у вмісті шлунка, діє повільно і гірше всмоктується. Нейтралізує соляну кислоту з утворенням вуглекислого газу. Кальцію карбонат сильніше за інші антацидні засоби провокує вторинну секрецію соляної кислоти. Постійне приймання препарату у поєднанні зі звичайною для таких хворих молочною дієтою супроводжується затримкою в організмі іонів кальцію з розвитком так званого “молочно-лужного” синдрому (нудота, блювання, поліурія, гіперкальціємія, кальцифікація судин і нирок, утворення каменів у нирках, азотемія, психічні порушення).

До пререзорбтивних антацидів відносять магнію окис, алюмінію гідроокис, альмагель та інші препарати.

*Магнію окис* при взаємодії з соляною кислотою не виділяє вуглекислого газу. Тому приймання препарату не супроводжується роз-

витком синдрому “віддачі”. Магнію хлорид, що утворюється в реакції нейтралізації, погано всмоктується із кишечника і має слабку проносну дію. Даний ефект зумовлений не лише підвищенням осмотичного тиску в кишечнику, але й посиленням секреції холецистокініну, який стимулює перистальтику. Магнію окис не змінює системного кислотно-лужного стану. Антацидний ефект розвивається повільно.

*Алюмінію гідроокис* має одночасно антацидні та адсорбівні властивості. При взаємодії з соляною кислотою шлунка вуглекислий газ не утворюється. Системний алкалоз під час приймання препарату не розвивається. Систематичне приймання препарату може супроводжуватися зменшенням моторики шлунково-кишкового тракту, що сприяє розвитку запорів. Частина алюмінію гідроокису, яка не прореагувала з соляною кислотою, перетворюється у кишечнику у фосфати і карбонати, які нерозчинні та погано всмоктуються. У зв'язку з цим порушується всмоктування фосфатів, розвиваються гіпофосфатемія і гіпофосфатурія. Дефіцит фосфатів виявляється втомлюваністю, м'язовою слабкістю, порушеннями мислення, анорексією. Тривалий дефіцит фосфатів супроводжується ураженням кісток (розвиваються остеопороз, остеомаліяція), погіршенням загоювання ран, зростанням ризику інфекційних захворювань. Алюміній зв'язує в кишечнику також іони фтору, що є причиною пошкодження зубної емалі.

Для зменшення ризику розвитку ускладнень і підвищення ефективності антацидів у клінічній практиці широко застосовують комбіновані препарати: альмагель, фосфалюгель, маалокс, вікаїр, вікалін, дельцид та ін.

*Альмагель* - це препарат на основі гелю алюмінію гідроокису, який містить також окис магнію і сорбіт, які виявляють проносну і жовчогінну дії. Гелеподібна форма сприяє рівномірному розподілу препарату по поверхні слизової оболонки шлунка.

*Альмагель А* містить додатково анестезин, який під час приймання виявляє місцевоанестезувальну дію і пригнічує секрецію гастрину.

*Фосфалюгель* - препарат, який містить алюмінію фосфат у вигляді гідрофільних колоїдних міцел, гель пектину і агар-агару. Препарат має антацидні та адсорбівні властивості. Завдяки адсорбівним властивостям міцели алюмінію фосфату зв'язують та виводять із кишечника бактерії, віруси, токсичні речовини і гази, які утворюються при процесах бродіння і гниття у кишечнику. Алюмінію фосфат не викликає запорів, не змінює кислотно-лужної рівноваги, не порушує всмок-

тування фосфатів. Гель пектину і агар-агару сприяє утворенню мукоїдного, антипептидного захисного шару у шлунково-кишковому тракті.

*Вікаїр* містить магнію карбонат основний, вісмуту нітрат основний, порошок кори крушини (виявляє проносну дію), порошок кореневища айру (виявляє в'язучу дію) і натрію гідрокарбонат.

До складу *вікаліну* додатково входять рутин (виявляє протизапальну дію) і келін (виявляє спазмолітичну дію).

Як правило, всі антацидні засоби призначають через 1 годину після їди (у зв'язку зі зниженням буферної дії їжі у період максимальної шлункової секреції) або через 3 години після їди (для відновлення антацидної дії після евакуації їжі). Також антациди призначають на ніч для захисту слизової оболонки під час нічної секреції. У гострому періоді курси лікування тривають 2-4 тижні. В деяких випадках доцільно призначати антациди за 30-40 хвилин до їди (якщо виражені болі під час вживання їжі).

Антациди показані при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки з гіперацидним синдромом, при гіперацидних і нормоацидних гастритах, при езофагітах, грижі стравохідного отвору діафрагми, рефлюкс-езофагіті.

## **ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА МОТОРНУ ФУНКЦІЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

### **Блювотні засоби**

До цієї групи препаратів належать *апоморфін*, препарати *блювотного кореня*, *термонсису*, *міді сульфат* і *цинку сульфат*, *алкалоїди вератруму*.

Блювання - це складно-рефлекторний акт, який має захисне значення. Виникає блювання при активізації центру блювання, розміщеного у довгастому мозку. Стимуляторами блювотного центру можуть бути імпульси, які надходять із слизової оболонки шлунка, кишечника та інших порожнинних органів; із вестибулярного апарата, із вищих відділів мозку (психогенне блювання), від зорового, нюхового та смакового аналізаторів та ін. Однак вирішальне значення у виникненні блювання належить хеморецепторам тригерної зони центру блювання,



які виконують функцію “нагромаджувача” подразнень до певного рівня, після чого вони стимулюють блювотний центр. Розміщена тригер-зона на дні IV шлуночка. На мембранах хеморецепторів є D<sub>2</sub>-дофамінові, 5-HT<sub>3</sub>-серотонінові та M<sub>1</sub>-холінорецептори.

*Апоморфін* - специфічний агоніст D<sub>2</sub>-рецепторів, який належить до групи блювотних засобів центральної дії. Препарат застосовують для видалення із шлунка отрут або харчових продуктів, які спричинили отруєння, у випадках, коли не можна зробити промивання шлунка (отруєння грибами та іншими продуктами, які не проходять через зонд, випадки суїциду та ін). Вводять апоморфін під шкіру, іноді внутрішньом'язово. Дія розпочинається через 2-15 хвилин. Не можна викликати блювання у пацієнтів із затьмаренням свідомості, під час вагітності, у дитячому та похилому віці, при отруєннях бензином, гасом, скипидаром, кислотами, лугами та іншими речовинами, які пошкоджують слизові оболонки. У таких випадках перевагу віддають промиванню шлунка, призначають адсорбівні та сольові проносні засоби.

Стимуляторами хеморецепторів тригер-зони можуть бути різні хімічні фактори порушеного обміну речовин при недостатній функції нирок і печінки, під час вагітності. Ряд лікарських препаратів (наркотичні аналгетики, препарати наперстянки, протипухлинні засоби та ін.) також стимулюють хеморецептори.

До засобів, які збуджують блювотний центр рефлекторно, належать *препарати термпсису та іпекакуани*. Під час приймання всередину вони стимулюють рецептори шлунка й у великих дозах здатні провокувати блювання. Алкалоїди цих препаратів після всмоктування із кишечника можуть і безпосередньо збуджувати хеморецептори пускової зони.

Периферичну дію, пов'язану із подразненням слизової оболонки шлунка, мають сольові засоби *міді сульфат* та *цинку сульфат*.

Алкалоїди *вератруму* стимулюють вузлуваті ганглії аферентних волокон блукаючих нервів і тим самим спричиняють блювання.

Використання блювотних засобів у медицині дуже обмежене.

## Протиблювотні засоби

До цієї групи лікарських засобів належать *метоклопрамід (церукал)*, *хлорпропазин*, *тіетилпірезин*, *трифтазин*, *етаперазин*, *скополамін*, “*Аерон*”, *димедрол*, *дипразин*, *ондансетрон*, *гранісетрон* та інші.

Призначають протиблювотні засоби залежно від походження блювання.

При кінетозах (морська та повітряна хвороби) причиною блювання є перезбудження вестибулярного апарату, звідки імпульси за участю мозочка (за участю М-холіно- та Н<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів) надходять до центру блювання. Для профілактики блювання вестибулярного походження призначають таблетки "Аерон" (містять М-холіноблокатори - скополамін і гіосціамін камфорнокислий), *скополамін* і його трансдермальну форму - *скоподерм ТТС*, Н<sub>1</sub>-антигістамінні препарати *димедрол* і *дипразин*. Не є винятком, що в механізмі протиблювотної дії М-холіноблокаторів і антигістамінних засобів має значення їх пряма пригнічувальна дія на центр блювання. Побічними ефектами цих засобів є сонливість, сухість у роті, порушення зору.

*Метоклопрамід (церукал, реглан)* є одним із найбільш часто використовуваних протиблювотних засобів. Механізм його дії полягає у блокуванні D<sub>2</sub>-рецепторів тригер-зони. У великих дозах препарат також блокує 5-НТ<sub>3</sub>-серотонінові рецептори. Призначають метоклопрамід при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, метеоризмі, дискінезіях шлункового тракту, онкологічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, променевої хворобі, уремії, при затримці евакуації вмісту шлунка і рефлюкс-езофагіті. Приймають препарат всередину після їжі, у тяжких випадках вводять парентерально (внутрішньом'язово, внутрішньовенно). Ефект розвивається швидко, триває 6-8 годин. Як побічні ефекти можуть спостерігатися сонливість, шум у вухах, сухість у роті та екстрапірамідні розлади, характерні для паркінсонізму.

Із нейролептиків фенотіазинового ряду як протиблювотні засоби використовують *тіетилперазин*, *хлорпропазин*, *трифтазин*, *етаперазин*. Механізм дії препаратів пов'язаний із блокуванням дофамінових рецепторів тригер-зони. Крім протиблювотної дії, препаратам властиві виражені психоседативний і антипсихотичний ефекти. Нейролептики ефективні при блюванні центрального походження.

*Ондансетрон (зофран)* і *гранісетрон* - протиблювотні препарати, які блокують 5-НТ<sub>3</sub>-серотонінові рецептори. Препарати виявляють високу ефективність при блюванні, пов'язаному з хіміотерапією злоякісних пухлин, у післяопераційному періоді, при променевої хворобі, у тому числі при неефективності інших протиблювотних засобів. Препарати вводять 1 раз на добу у вигляді лікувальних клізм,

внутрішньовенно і приймають всередину натщесерце за 1 годину до сніданку, запиваючи водою. Ефект розвивається через 20 хвилин і триває до 24 годин. Як побічні ефекти можуть спостерігатися головний біль, запаморочення, запори. Екстрапірамідних порушень не виникає.

Протиблювотні засоби не застосовують у хворих у коматозному стані, при глибокому пригніченні центральної нервової системи, кишкової непрохідності, шлунково-кишкових кровотечах і перфораціях виразки.

## **Проносні засоби**

Класифікація проносних засобів:

I Неорганічні засоби.

1 Сольові проносні засоби: *магнію сульфат, натрію сульфат, карловарська сіль, моршинська сіль.*

II Органічні засоби.

1 Препарати рослинного походження:

а) рослинні олії - *олія рицинова;*

б) препарати, що містять антраглікозиди: *екстракт крушини рідкий (сухий), таблетки ревеню, настій листя сени.*

2 Синтетичні засоби: *фенолфталеїн, ізафенін.*

## **Сольові проносні засоби**

*Магнію сульфат, натрію сульфат, карловарську і моршинську солі* призначають для очищення всього (тонкого і товстого) кишечника. Сульфати магнію і натрію створюють у кишечнику високий осмотичний тиск, завдяки чому затримують у просвіті кишечника воду. Об'єм вмісту кишечника збільшується, що супроводжується збудженням механорецепторів і посиленням перистальтики. Препарати діють на всій довжині тонкого і товстого кишечника. В результаті з'являються часті і об'ємні рідкі випорожнення. Дані препарати призначають у випадках гострих запорів або при отруєннях. Приймають всередину по 15-30 грамів, запиваючи 1-2 склянками води. Ефект розвивається через 4-6 годин.

## **Рослинні олії**

*Олію рицинову* одержують із насіння кліщовини. Це один із найстаріших проносних засобів. У дванадцятипалій кишці під впли-

вом панкреатичних ліпаз олія розщеплюється з утворенням гліцерину і рицинової кислоти, яка подразнює рецептори на всій довжині кишечника. Крім того, рицинова кислота порушує всмоктування іонів і води, а частина рицинової олії, що не розщепилася, і гліцерин пом'якшують калові маси. Препарат приймають натщесерце по 15-30 мл протягом 30 хвилин. Проносний ефект розвивається через 2-6 годин. Рицинова олія діє на всій довжині кишечника. Застосовують рицинову олію при гострих запорах, для підготовки хворого до рентгенологічного та інших видів інструментальних досліджень, при підготовці хворого до операції на органах черевної порожнини, при отруєннях речовинами, які не розчинні у жирах.

### **Рослинні препарати, що містять антраглікозиди**

Ці препарати посилюють перистальтику товстого кишечника і полегшують виведення калових мас. Найбільш широкого застосування набули препарати із *листя сени, кори крушини, кореня ревеню, плодів жостера, листя алое* та ін. Антраглікозиди, які є у рослинній сировині, не мають проносної дії. Лише після відщеплення від їх молекули флавоної частини у лужному середовищі кишечника під впливом бактеріальної флори і вивільнення антрахінонів (емозин, хризофанейн, сенідини та ін.) препарати набувають здатності стимулювати перистальтику кишечника. До антрахінонів дуже чутливі рецептори товстого кишечника: вони реагують на такі концентрації цих речовин, до яких рецептори тонкої кишки не чутливі. Крім того, саме в тонкому кишечнику вивільняється основна кількість антрахінонів, де й виявляється їх дія. Антрахінони частково всмоктуються у кров і виділяються із сечею та потом, також можуть виділятися з молоком матері. Призначають препарати частіше на ніч або вранці перед сніданком, але не частіше ніж 1 раз на 2-3 дні. Проносний ефект розвивається через 8-10 годин. При тривалому застосуванні препаратів, що містять антраглікозиди, можуть розвиватися пошкодження слизової оболонки, а потім і м'язового шару кишки. У результаті відкладання антраглікозидів у слизовій оболонці поступово розвивається атрофія м'язового шару і запори набувають хронічного перебігу та важко піддаються терапії. Довготривале використання антраглікозидів супроводжується порушеннями функції печінки.

## Синтетичні проносні засоби

*Фенолфталеїн, ізафенін, гуталакс, дуфалак, бісакодил* та ін. синтетичні проносні засоби за своїми ефектами та показаннями до застосування подібні до препаратів рослинного походження, але відрізняються іншими механізмами дії.

*Фенолфталеїн* всмоктується у тонкому кишечнику і потім секретується у товстому, де подразнює рецепторні закінчення і затримує абсорбцію електrolітів і води. Проносний ефект розвивається через 6-8 годин. Препарат добре переноситься, однак в організмі може кумулювати і несприятливо впливати на нирки. Можливі алергічні реакції, кишкові коліки, прискорене серцебиття, колапс.

*Ізафенін* за механізмом дії і показаннями подібний до фенолфталеїну, але дещо менш токсичний.

Препарати *гуталакс, дуфалак* і *бісакодил* близькі за хімічною будовою і своїми властивостями. Вони не всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. У товстому кишечнику під дією бактерій від цих препаратів відщеплюються певні радикали і препарати перетворюються в активну форму, яка чинить стимулювальну дію на рецептори слизової оболонки кишечника і посилює його перистальтику. Застосовують препарати при хронічних закрепах і за необхідності випорожнення кишечника при діагностичних процедурах. Призначають всередину, ефект розвивається через 6-10 годин.

Існують комбіновані проносні препарати для лікування хронічних закрепів – *кафіол, регулакс*.

## ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА АПЕТИТ

Апетит - це емоційне відчуття, пов'язане із бажанням людини вживати певну їжу. Апетит реалізується нейрогуморальним шляхом. Пріоритетну роль відіграє нервова система. У центральній нервовій системі апетит контролює центр "голоду" (латеральні ядра гіпоталамуса) і центр "насичення" (вентромедулярні ядра гіпоталамуса). Ці центри сприймають подразнення, які йдуть від смакових, нюхових, зорових аналізаторів. Значною мірою апетит залежить від стану лімбічної системи і кори головного мозку.

Основне значення в регуляції апетиту належить таким медіаторам, як норадреналін, серотонін, дофамін, які впливають на відповідні рецептори ( $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -адренорецептори,  $\alpha_1$ -адренорецептори, 5-HT<sub>1B</sub>- і

5-HT<sub>2c</sub>-серотонінові рецептори, D<sub>1</sub>-дофамінові рецептори). Крім того, у гіпоталамусі є нейропептиди, які регулюють апетит і енергетичний баланс. Доведена роль у регуляції апетиту ендогенних речовин: лептину (гормон, який продукується жировою тканиною), холецистокініну, орексину, гормонів, що стимулюють секрецію кортикотропіну, інсуліну, глюкагону, тиротропіну та ін.

## **Засоби, що стимулюють апетит**

Зниження апетиту коригується прийманням ряду смакових і екстрактивних засобів: перцю, кориці, гвоздики, лаврового листу, кропу, хрону, часнику, цибулі, гірчиці, материнки та ін. Сокогінну дію мають бульйони, овочеві відвари та соки, мінеральні води, столові (сухі) вина, пиво.

Із лікарських речовин, що підвищують апетит і секрецію шлункового соку, застосовують гіркоти, тобто препарати з інтенсивним гірким смаком. Як гіркоти застосовують *настойку полину, настой золототисячника звичайного, трилистника водяного, кореневища айру* та ін. Приймають їх за 15-20 хвилин до їжі. Механізм дії полягає в тому, що, збуджуючи рецептори слизової оболонки рота, вони підвищують рефлекторну збудливість центру “голоду”. При прийманні їжі посилюється перша (складнорефлекторна) фаза секреції шлунка.

До засобів, що стимулюють апетит, належить також гормон *інсулін*, який знижує рівень глюкози у крові (глюкагон, який спричиняє гіперглікемію, діє на апетит з протилежного боку). Стимулювально впливають на апетит деякі психотропні засоби (аміназин, амітриптилін, літію карбонат), нейротропні гіпотензивні засоби (клофелін) і анаболічні стероїди.

## **Засоби, що пригнічують апетит (анорексигенні засоби)**

Засоби, що пригнічують апетит, застосовують при аліментарному ожирінні, яке супроводжується порушенням обміну речовин, підвищує ризик розвитку діабету, серцево-судинних захворювань та ін.

Основним методом лікування ожиріння є зменшення кількості їжі з високою енергетичною цінністю і підвищення фізичної активності.

Класифікація засобів, що пригнічують апетит:

1 Препарати, які стимулюють катехоламінергічну систему центральної нервової системи: *фепранон*, *дезонімон*, *мазіндол*.

2 Препарат, який стимулює серотонінергічну систему центральної нервової системи: *фенфлурамін*.

3 Препарат, який стимулює катехоламінергічну і серотонінергічну системи: *сIBUTРАМІН*.

Активним анорексигенним препаратом є *фенамін*, який є похідним фенілалкіламіну і виявляє центральну і периферичну адреноміметичну дію. На синаптичному рівні препарат посилює вихід із нервових закінчень норадреналіну і дофаміну і пригнічує їх зворотне нейрональне захоплення. Це супроводжується збудженням центральних адрено- і дофамінергічних рецепторів і зменшенням відчуття голоду. Одночасно, збуджуючи інші центральні і периферичні нейрони, препарат має ряд небажаних ефектів: психостимулювальний (безсоння, неспокій), тахікардію, підвищення артеріального тиску та ін. Фенамін може стати причиною фізичної лікарської залежності. У зв'язку із вищезазначеним як анорексигенний засіб фенамін не застосовують.

*Фепранон* є похідним фенілалкіламіну. Механізм його дії такий самий, як і у фенаміну. Однак препарат меншою мірою стимулює центральну і периферичну нервові системи. Призначають фепранон всередину за 30-60 хвилин до їжі у першій половині дня (щоб попередити можливе безсоння). Можливі побічні ефекти з боку центральної (неспокій, порушення сну) і периферичної (тахікардія, підвищення артеріального тиску) нервових систем. При застосуванні фепранону можуть бути звикання та фізична лікарська залежність.

Анорексигенний препарат *фенфлурамін* вибірково діє в ділянці серотонінових рецепторів, порушуючи зворотне нейрональне захоплення серотоніну. Препарат пригнічує центральну нервову систему та підвищує артеріальний тиск.

*Сибутрамін* одночасно пригнічує нейрональне захоплення норадреналіну, серотоніну і дофаміну. Препарат зменшує в крові вміст сечової кислоти та ліпідів. Під час лікування сибутраміном можуть спостерігатися тахікардія, порушення сну, головний біль, підвищена збудливість центральної нервової системи.

Одним із шляхів лікування ожиріння є обмеження всмоктування жирів у кишечнику. Досягається це шляхом пригнічення активності ліпази, яка необхідна для всмоктування жирів. Подібний механізм дії характерний для *орлістату*. Препарат блокує ліпазу у шлунку і ки-

щечнику, чим запобігає гідролізу харчових тригліцеридів. У результаті засвоєння жирів зменшується на 30%. Орлістат порушує також всмоктування жиророзчинних вітамінів. Близько 83% дози орлістату виводиться у незміненому вигляді через кишечник. Повна елімінація відбувається протягом 3-5 днів. Побічні ефекти залежать від вмісту харчових жирів. Це можуть бути позиви до дефекації, болі у ділянці живота, діарея, нудота і блювання.

Для зменшення калорійності їжі рекомендують обмежувати вживання цукру або використовувати його замінники неуглеводної структури (*сахарин* та ін.), які за смаком нагадують цукор, але мають низьку калорійність і погано всмоктуються у кишечнику.

Останнім часом з метою зменшення апетиту рекомендують лептин (гормон клітин жирової тканини). Його введення людям, що страждають на ожиріння, сприяє зменшенню маси тіла. Препарат ефективний лише у пацієнтів з недостатністю ендогенного лептину.

*Меланокортин* також пригнічує апетит у результаті взаємодії із специфічними MC<sub>4</sub>-рецепторами. Інші агоністи цих рецепторів також виявляють анорексигенну дію.

Певний інтерес становить *холецистокінін*, який не тільки регулює функції шлунково-кишкового тракту, але і функціонує як фактор насичення. Зараз досліджується ряд сполук, які активують систему холецистокініну.

Однак необхідно пам'ятати, що фармакотерапія ожиріння має допоміжний характер, а основою лікування є поєднання малокалорійної дієти з додатковим фізичним навантаженням.

## СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ

Сечогінними називають лікарські засоби різної хімічної структури, які сприяють виведенню із організму солей та води. Згідно з сучасним розумінням основою механізму дії препаратів є здатність виводити із організму в першу чергу солі натрію. Враховуючи це, сечогінні засоби іноді називають "салуретиками". Сечогінні засоби досить широко застосовуються в медицині, у тому числі у невідкладній терапії. Затримкою солей та води у організмі із збільшенням гідратації тканин, утворенням набряків і накопиченням рідини у порожнинах супроводжуються багато захворювань нирок, серцево-судинна недостатність, деякі форми патології печінки та інші захворювання.



Механізм дії діуретиків можна зрозуміти лише на основі сучасних уявлень про процес утворення сечі. За добу в нирках людини фільтрується 150-200 л рідини, яка містить 25000 мекв. натрію. Близько 2 літрів рідини і 100 мекв. натрію виводиться із сечею, тобто майже 99% первинної сечі зазнає реабсорбції у нефроні. Реабсорбція натрію відбувається із просвіту каналця всередину клітини спочатку через апікальну мембрану. Вважають, що транспорт натрію через апікальну мембрану здійснюється за допомогою білка-переносника, синтез якого регулює альдостерон. Альдостерон спочатку зв'язується з рецепторами клітин ниркового каналця, потім транспортується всередину клітин, де взаємодіє з ядром і стимулює синтез інформаційної РНК, яка контролює синтез білків-переносників (пермеаз) на рибосомах. Натрій, потрапивши у клітину, потім реабсорбується через базальну мембрану епітелію ниркових каналців до інтерстицію і капілярів. Транспорт натрію через базальну мембрану є активним процесом, який відбувається проти градієнта концентрації із затратою енергії за допомогою спеціальних насосів. Один із насосів переносить іони натрію в обмін на іони калію, а інший переносить іони натрію разом із хлором або іонами гідрокарбонату незалежно від іонів калію. За іонами натрію пасивно реабсорбується вода. Ресинтез необхідної АТФ забезпечується за рахунок окисного фосфорилування у кортикальному шарі нирки і за рахунок гліколізу - у мозковому шарі. Для реабсорбції має значення можливість транспортування іонів натрію не тільки через клітину, але і міжклітинними просторами. Натрій "закачується" боковими поверхнями клітин у "сліпі" канали, просвіт яких закритий з боку апікальної мембрани, але відкритий з боку базальної мембрани. Підвищення концентрації натрію у цих міжклітинних просторах супроводжується течією води із каналця у перитубулярні капіляри. Міжклітинні щілини створюють умови для надходження води і натрію із перитубулярного простору всередину каналця, що є дуже важливим.

Ступінь опору стінки каналця для реабсорбції води різний. Низхідний відділ петлі Генле добре проникний для води, а висхідний відділ - для іонів натрію і хлору, але погано проникний для води. Кінцеве формування вторинної сечі здійснюється у дистальному відділі нефрону і збиральних трубочках.

Транспорт натрію і води контролюється гормонами. Вазопресин (антидіуретичний гормон) контролює затримку води в організмі. Мінералокортикоїдний гормон (альдостерон) стимулює затримку натрію. Одночасно відбувається пасивна секреція калію із клітин нефрону че-

рез апікальну мембрану за електрохімічним градієнтом. Транспорт натрію у нирках регулює також натрійуретичний фактор, який секретується передсердями, гіпоталамусом і печінкою. Також беруть участь у регуляції екскреції натрію естрогени, соматотропний гормон, інсулін (посилюють реабсорбцію натрію); прогестерон, паратгормон, глюкагон (пригнічують реабсорбцію натрію). Мають значення також локальні фактори, які утворюються в нирках (кініни, простагландини, дофамін та ін.).

Ураховуючи принципи функціонування системи сечоутворення, стає очевидним, що лікарські препарати, які стимулюють сечовиділення, можуть безпосередньо впливати на сечоутворення в нирках або змінювати гормональну регуляцію.

Існує значна кількість класифікацій сечогінних засобів. Ми наведемо класифікацію, що ґрунтується на механізмі та локалізації дії препаратів.

1 Засоби, що діють на рівні клітин епітелію ниркових каналців.

1 Засоби, які впливають на рівні базальної мембрани:

а) похідні антранілової кислоти: *фуросемід, буфенокс, клопамід*;

б) похідні бензотіадіазепіну - тіазиди: *дихлотіазид, політіазид, циклометіазид*;

в) похідні дихлорфеноксиоцтової кислоти: *кислота етакринова*;

г) інгібітори карбоангідази: *діакарб*.

2 Засоби, які впливають на рівні апікальної мембрани:

а) препарати, які блокують білки-переносники натрію: *тріамтерен, амilorид*;

б) антагоністи альдостерону: *спіронолактон*.

3 Осмотичні діуретики: *сечовина, маніт*.

4 Засоби, які підвищують кровопостачання нирок: *еуфілін, теобромін*.

5 Рослинні сечогінні засоби: *трава польового хвоща, лист толокнянки, березові бруньки, лист ортосифону, квітки волошки синьої, леспенефрил* та ін.

Залежно від сили сечогінної дії всі препарати можна розділити на такі групи.

1 Найбільш ефективні діуретики: *фуросемід (лазикс), етакринова кислота (урегіт), клопамід (бринальдикс), маніт, сечовина.*

2 Діуретики з середньою ефективністю: *тіазидні діуретики (дихлотіазид та ін.), оксодолін (зігротон).*

3 Слабкі діуретики: *спіронолактон (верошпірон, альдак-тон), діакарб, тріамтерен, амілорид, препарати рослинного походження.*

Залежно від швидкості розвитку сечогінної дії препарати поділяють на такі групи.

1 Препарати зі швидким розвитком ефекту (30-40 хвилин): *фуросемід, кислота етакринова, сечовина, маніт, тріамтерен.*

2 Препарати із середньою швидкістю розвитку ефекту: *дихлотіазид, діакарб, еуфілін, теофілін, циклометіазид, клопамід, оксодолін.*

3 Препарати з повільним розвитком ефекту: *спіронолактон, капреонат калію.*

## **ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ДІЮТЬ НА РІВНІ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН НИРКОВИХ КАНАЛЬЦІВ**

### **Похідні антранілової кислоти**

*Фуросемід, буфенокс, клопамід* блокують гексокіназу, малат- і сукцинатдегідрогеназу, а також  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазу, в результаті чого енергетичне забезпечення натрієвого насоса погіршується. Крім того, препарати роз'єднують процеси утворення енергії та її надходження до насосів. Усе це сприяє зменшенню потоку натрію через базальну мембрану в інтерстиціальний простір. Суттєвий вклад в дію сечогінних препаратів роблять простагландини і кініни, які розширюють ниркові судини і посилюють натрійуретичний ефект.

Основним відділом, де діють препарати, є висхідна ділянка петлі Генле. Деякою мірою похідні антранілової кислоти порушують процес реабсорбції у проксимальних каналцях.

Усі препарати зазначеної групи виявляють калійуретичну дію, що є несприятливим моментом. Вона зумовлена підвищенням проникнос-

ті люмінальної мембрани дистального відділу для іонів натрію, що супроводжується підвищенням внутрішньоканалового потенціалу і зростанням пасивної секреції іонів калію всередину каналця.

*Фуросемід (лазикс)* вперше впроваджений у практику в 1963 році. Препарат має виражений сечогінний ефект як при ентеральному, так і при парентеральному введенні. Після приймання всередину ефект розвивається через 30-60 хвилин, триває 6-8 годин. При внутрішньовенному введенні ефект розвивається через 5-10 хвилин і триває 2-4 години. Препарат добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті, зв'язується із білками плазми крові. Метаболізується фуросемід у печінці шляхом гідролізу та кон'югації з глюкуроною кислотою. Виводиться нирками. Фуросемід малотоксичний: широта терапевтичної дії від 0,002г до 2,0г. Препарат є одним із найсильніших діуретиків, які застосовуються при порушеннях водно-сольової рівноваги будь-якої етіології. Показаний фуросемід при хронічних набряках серцевого, ниркового, печінкового походження, причому у цих випадках його можна використовувати для тривалої терапії. Крім того, лазикс використовують для ліквідації гострої серцевої недостатності, при набряку легенів і мозку будь-якого генезу, при гострій і хронічній нирковій недостатності, для форсованого діурезу при отруєннях, під час лікування гіпертонічної хвороби і купірування гіпертензивних кризів. Лікувальний ефект фуросеміду при гіпертонічній хворобі зумовлений не стільки зменшенням об'єму циркулюючої крові і зниженням вмісту натрію в організмі, а більшою мірою зменшенням вмісту натрію в стінках артеріол, у результаті чого зменшується чутливість судин до судинозвужувальних впливів катехоламінів. При терапії фуросемідом можуть виявлятися такі побічні ефекти, як гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіперурикемія в результаті підвищеної секреції сечової кислоти (фуросемід конкурує з сечовою кислотою за зв'язування зі спеціальним переносником у проксимальних каналцях), гіперглікемія (зумовлена зменшенням секреції інсуліну підшлунковою залозою), гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіперреніємія, ототоксичність (при внутрішньовенному введенні великих доз препарату).

*Буфенокс* за своєю дією подібний до фуросеміду. Основною відмінністю є те, що ефект препарату розвивається швидше, є більш вираженим (у 20-50 разів) і короткочасним. Застосування буфеноксу менше супроводжується розвитком гіпокаліємії. Вводять препарат всередину і парентерально. В організмі практично не метаболізується.

Показання до застосування та побічні ефекти як у фуросеміду. Тривала терапія буфеноксом може стати причиною болів у м'язах.

Властивості *клопаміду* подібні до властивостей фуросеміду. Препарат має більш довготривалий сечогінний ефект. Призначають всередину. Ефект розвивається через 1-3 і триває 8-20 годин.

## Похідні бензотіадіазепіну

*Дихлотіазид (зіпотіазид, гідрохлортіазид)* має помірну діуретичну активність. Препарат пригнічує реабсорбцію іонів натрію і хлору в основному у початковій частині дистальних каналців, а також деякою мірою у проксимальних каналцях. Дихлотіазид ефективний як при ентеральному, так і при парентеральному введенні. Але частіше використовують ентеральний шлях введення в організм. Ефект розвивається через 30-60 хвилин і триває 8-12 годин. Близько 60% введеної дози дихлотіазиду зв'язується із білками плазми. Виводиться препарат через нирки. Звикання до гіпотіазиду практично не розвивається. Застосовують препарат для лікування гіпертонічної хвороби, набряків (при недостатності кровообігу, хронічних захворюваннях серця, печінки та нирок), нецукрового діабету. Ефективність дихлотіазиду в останньому випадку зумовлена пригніченням у мозковому шарі нирок фосфодіестерази, яка руйнує цАМФ. У результаті кількість цАМФ збільшується, що супроводжується активацією осмотичного перенесення води через стінку епітелію у збиральних трубочках нефрону. Об'єм сечі зменшується і стан хворих поліпшується. При нецукровому діабеті активність антидіуретичного гормону зменшена. Очевидно тіазидні діуретики в умовах недостатності гормону здатні потенціювати його ефект і навіть відтворювати його дію, не втрачаючи при цьому натрійуретичної активності. Найбільш частими побічними ефектами дихлотіазиду є гіпокаліємія і гіпохлоремічний алкалоз. Рідше можуть спостерігатися гіпомагніємія, гіперкальціємія (зумовлена посиленням ефектів паратгормону в нирках), гіперурикемія, гіперглікемія.

*Політіазид, циклометіазид та оксодолін* подібні за своїми властивостями до дихлотіазиду і призначаються за тими самими показаннями.

Оксодоліну властива більш тривала дія. Призначають його всередину. Ефект розвивається через 2-4 години і триває близько 3 діб.

Політіазид і циклометіазид характеризуються більшою діуретичною активністю, ніж дихлотіазид (відповідно в 50 та 100 разів).

## Похідні дихлорфеноксіоцтової кислоти

*Етакринова кислота (урегіт)* за вираженістю діуретичного ефекту подібна до фуросеміду. Препарат вводять ентерально та парентерально. Під час приймання всередину ефект розвивається через 30-60 хвилин і триває до 8 годин. При внутрішньовенному введенні ефект розвивається через 20-40 хвилин і триває 3-4 години. Етакринова кислота діє на рівні базальної мембрани клітин каналцевого епітелію переважно на рівні висхідного відділу петлі Генле. Препарат порушує енергетичне постачання транспорту натрію і хлору до інтестинів та капілярів нирок. Показання до застосування подібні до фуросеміду. Однак кислота етакринова є більш токсичним препаратом. Характерні такі побічні ефекти, як гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіпохлоремічний алкалоз, зниження слуху, слабкість, запаморочення, пронос. При внутрішньовенному введенні можуть бути болі по ходу вен, розвиток флебіту.

## Інгібітори карбоангідрази

*Діакарб* - слабкий сечогінний препарат, який частіше за все призначають всередину. Ефект розвивається через 1-1,5 години і триває 6-12 годин. Діакарб пригнічує карбоангідразу (фермент який у клітинах ниркових каналців каталізує реакцію утворення із води і вуглекисло-го газу вугільної кислоти:  $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ ).

Вугільна кислота, у свою чергу, дисоціює на іони  $\text{H}^+$  і  $\text{HCO}_3^-$ . Здатність нирок секретувати у сечу іони водню і реабсорбувати іони гідрокарбонату забезпечує підтримку кислотно-лужної рівноваги в організмі.

Діакарб впливає переважно на проксимальні каналці, однак його ефект зберігається деякою мірою в дистальних каналцях і збиральних трубочках. У результаті в сечі залишається деяка кількість бікарбонату натрію, який не реабсорбувався, що надає сечі лужного характеру. Лужний резерв крові при цьому зменшується. Затримка іонів водню супроводжується компенсаторним збільшенням секреції калію. При лікуванні діакарбом швидко розвивається гіперхлоремічний ацидоз, на фоні якого препарат втрачає ефективність.

Діакарб застосовують як сечогінний засіб в основному для боротьби з алкалозом, у тому числі гіпохлоремічним, що спричинений іншими діуретиками. Також діакарб показаний при загостренні глаукоми та при глаукоматозних кризах. Препарат пригнічує активність

карбоангідрази в'їчастого тїла ока, тим самим зменшуючи секрецію камерної вологи. Пригнїченням карбоангідрази пояснюється також зменшення вироблення спинномозкової рїдини і зниження внутрїшньочерепного тиску при введеннї діакарбу. Препарат може бути використаний пїд час лїкування гострого отруєння барбітуратами для олужнення сечї, що посилює виведення із органїзму барбітуратїв.

Основними ускладненнями, якї супроводжують терапїю діакарбом, є ацидоз і гїпокаліємія.

## **ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РІВНІ АПКАЛЬНОЇ МЕМБРАНИ**

### **Препарати, якї блокують бїлки-переносники**

*Тріамтерен* і *амілорид* - слабкї діуретики. Призначають їх всередину. Ефект розвивається через 15-20 хвилин і триває 6-8 годин. Діуретичний ефект препаратїв зумовлений пригнїченням пасивного транспорту натрію через апїкальну мембрану на рївнї дистальних каналцїв і збиральних трубочок. Тріамтерен і амїлорид взаємодїють як з переносником натрію, так і з натрієвими каналами, запобїгаючи проходженню іонїв натрію через них. Особливїстю препаратїв є збереження калїю в органїзмї.

Застосовують трїамтерен і амїлорид при довготривалїй пїдтримуючїй монотерапїї хронїчної серцево-судинної недостатностї рїзного генезу, гїпертонїчної хвороби, цирозу печїнки. Бїльш широко використовують їх у поєднаннї з тїазидними і петльовими діуретиками, якї є причиною гїпокаліємїї.

Як побїчні ефекти можуть спостерїгатися гїперкаліємія, нудота, блювання, головний бїль.

### **Антагонїсти альдостерону**

*Спіронолактон* (*верошпїрон*, *альдактон*) за хїмїчною будовою подїбний до альдостерону і є його структурним антагонїстом. Препарат запобїгає взаємодїї альдостерону з ядерним хроматином, у результатї чого блокується ДНК-залежний синтез і-РНК, яка забезпечує синтез бїлка-переносника іонїв натрію. Це і є основою діуретичного ефекту спіронолактону. Препарат затримує калїй в органїзмї.

Призначають спіронолактон всередину за тими самими показаннями, що й триамтерен та амілорид, а також при гіперальдостеронізмі. Ефект розвивається через 2-5 днів і триває кілька діб.

## ОСМОТИЧНІ ДІУРЕТИКИ

*Маніт і сечовина* мають виражений діуретичний і слабкий салуретичний ефекти. Препарати вводять внутрішньовенно повільно, струминно. Ефект розвивається через 10-15 хвилин і триває 4-6 годин. Препарати добре фільтруються у клубочках і практично не реабсорбуються із первинної сечі. Завдяки цьому вони створюють високий осмотичний тиск у просвіті каналців, що затримує реабсорбцію води. Діурез набуває водного характеру. Враховуючи, що концентрація натрію всередині проксимального каналця знижена, стає очевидною поява концентраційного градієнта для натрію із інтерстицію всередину каналця. При цьому натрій проходить по каналах, які розміщені у міжклітинних просторах. Крім того, осмотичні діуретики, підвищуючи осмотичні властивості крові, сприяють надходженню рідини у кров'яне русло і збільшенню об'єму циркулюючої крові. Це супроводжується подразненням волюморекцепторів і активацією секреції натрійуретичного гормону, який збільшує натрійурез. Однак екскреція натрію збільшується меншою мірою, ніж екскреція води. Як сечогінні засоби ці препарати використовують рідко.

Застосовують маніт і сечовину як дегідратуючі засоби при набряках мозку і легенів, при глаукомі, для форсованого діурезу при отруєннях, при гострій нирковій недостатності, при шоккових станах із зниженням артеріального тиску.

Потрібно мати на увазі, що небезпечно проводити дегідратаційну терапію у хворих із серцевою недостатністю. Підвищення осмотичних властивостей крові супроводжується збільшенням об'єму внутрішньосудинної рідини, особливо при супутній недостатності нирок. Підвищення тиску в малому колі кровообігу та артеріального тиску може стати причиною перевантаження лівого шлуночка та розвитку набряку легенів.

При застосуванні осмотичних діуретиків можуть виявлятися такі ускладнення, як дегідратація, гіпонатріємія, порушення свідомості. Дітям до 1 року призначати осмотичні діуретики не рекомендують.



## ЗАСОБИ, ЩО ПІДВИЩУЮТЬ КРОВОПОСТАЧАННЯ НИРОК

*Еуфілін, теофілін, теобромін* підвищують діурез за рахунок збільшення кровообігу нирок і збільшення клубочкової фільтрації. Одночасно препарати деякою мірою зменшують реабсорцію натрію у проксимальних відділах нефронів. Вважають, що важливе значення у пригніченні реабсорбції натрію у нефроні належить здатності диметилксантинів активувати пуринові (аденозинові) рецептори і пригнічувати активність фосфодіестерази, сприяючи накопиченню цАМФ, що супроводжується зниженням ефекту антидіуретичного гормону.

Диметилксантини - слабкі діуретики. Їх застосовують для людей похилого віку при хронічних захворюваннях, які супроводжуються незначними набряками. До ксантинів дуже чутливі діти. При внутрішньовенному введенні цих препаратів у них можуть розвиватися тяжкі отруєння. У зв'язку з цим диметилксантини протипоказані дітям до 2 років.

## СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Рослинні засоби займають особливе місце в групі діуретиків. Їх застосовують у вигляді настоїв та відварів. Як сечогінні застосовуються препарати окремих рослин або їх комбінації. *Листя толокнянки, ортосифону, леспенефрил, брусниці; бруньки і молоді листя берези, трава польового хвоща, квітки волошки синьої, плоди ялівцю* та ін. мають м'яку сечогінну дію, механізм якої недостатньо з'ясований. Рослинні препарати недостатньо ефективні при виражених набряках, значній затримці рідини та солей. Призначають їх для підтримуючої терапії дітям і пацієнтам похилого віку. Сечогінні збори застосовують у легких випадках затримки рідини і для її профілактики у хворих із патологією серцево-судинної системи і печінки, при запальних захворюваннях сечовивідної системи. Приймають ці препарати 3-4 рази на день. Терапія рослинними діуретиками не супроводжується порушеннями електролітного балансу.

Леспенефрил – препарат, який одержують із листя і стебел рослини *леспеа головчата* і плодів *анісу*. Застосовують препарат для зменшення азотемії при нирковій недостатності. Одночасно препарат збільшує діурез, підвищує виведення натрію і меншою мірою – калію,

посилює виведення із сечею азотистих сполук. Показаний леспенефрил при гострих та хронічних (помірного ступеня) нефритах, які супроводжуються гіперазотемією, а також при позанирковій азотемії. Призначають препарат всередину по 1-2 чайні ложки на день, у тяжких випадках – по 2-3 (до 6) чайних ложки на день. Перед прийманням препарат розводять невеликою кількістю води, яка містить мінеральні речовини. Для підтримуючої терапії застосовують препарат довгочасно по 0,5-1 чайній ложці через день.

Існує аналогічний синтетичний препарат *леспенефлан* (препарат екстракту леспеци двоколірної). Призначають його по 1 чайній або 1 столовій ложці 3-4 рази на день. Тривалість курсу лікування – 3-4 тижні. Препарат протипоказаний під час вагітності.

## ПРИНЦИПИ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СЕЧОГІННИХ ПРЕПАРАТІВ

Сечогінні засоби часто комбінують як між собою, так і з препаратами інших фармакологічних груп, під час лікування хронічної серцевої недостатності, ниркової недостатності, гіпертонії та інших захворювань.

Для посилення виведення натрію і води із організму часто комбінують сечогінні засоби з різними механізмами дії. Наприклад, осмотичні діуретики (маніт) – з петльовими діуретиками (етакринова кислота, фуросемід). Дана комбінація може бути використана для підвищення ефективності форсованого діурезу при отруєннях або інших станах, які потребують невідкладної дегідратації (набряк мозку та ін.).

Часто комбінують препарати, які діють на рівні базальної мембрани (фуросемід, дихлотіазид та ін.), з діуретиками, що діють на рівні апікальної мембрани ниркових канальців (спіронолактон, тріамтерен, амілорид та ін.). Така комбінація одночасно попереджує гіпокаліємію. До таких комбінованих препаратів відносять «Тріапур», «Модуретин» та ін.

Ряд діуретиків здатні посилювати гіпотензивну дію засобів інших груп («Тенорик», «Енап-Н», «Адельфан», «Кристепін» та ін.).

Ряд діуретиків (спіронолактон, тріамтерен) використовують разом із серцевими глікозидами для попередження токсичності останніх, пов'язаної з гіпокаліємією.

Сечогінні засоби можуть потенціювати ефект багатьох протипухлинних препаратів.

Але необхідно пам'ятати, що деякі сечогінні можуть посилити токсичність інших засобів. Так, фуросемід, етакринова кислота посилюють ототоксичність ряду антибіотиків.

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА МІОМЕТРІЙ

Матка - гладком'язовий орган, на який впливає ряд гуморальних та нервових факторів. У міометрії є М-холінорецептори,  $\alpha$ - і  $\beta_2$ -адренорецептори. М-холіно- і  $\alpha$ -адренорецептори стимулюють скоротливу активність міометрію, а  $\beta_2$ -адренорецептори - пригнічують. Виражений стимулювальний вплив на міометрій виявляють естрогени, гормон задньої частки гіпофіза - окситоцин, а також простагландини  $E_2$  і  $F_{2\alpha}$ . Пригнічують скоротливу активність міометрію гестогени (прогестерон).

Маткові засоби, які застосовують в акушерській практиці, поділяють на 4 групи.

I Препарати, які стимулюють пологову діяльність (посилюють скоротливу активність міометрію):

1 Препарати групи окситоцину: *окситоцин, дезаміноокситоцин (сандопарт), метилокситоцин (мезотоцин), пітуїтрин.*

2 Препарати простагландинів: *динопрост (простагландин  $F_{2\alpha}$ ), метилдинопрост, динопростон (простенон, ендонпрост Е, простагландин  $E_2$ ).*

3 Препарати естрогенних гормонів: *естрон, естрадіол, синестрол.*

4  $\beta$ -адреноблокатори: *анаприлін.*

5 Різні препарати: *прозерин, серотонін, пахікарпін, хінін, рицинова олія, вітаміни (аскорбінова кислота, тіамін), кальцію хлорид.*

II Препарати, які пригнічують тонус міометрію і його скоротливу активність (токолітичні засоби):

1 Засоби, які стимулюють переважно  $\beta_2$ -адренорецептори: *партусистен, салбутамол (салбупарт), тербуталін (бриканіл).*

2 Засоби для наркозу: *натрію оксибутират*.

3 Гормональні засоби: *прогестерон*.

4 Різні засоби: *магнію сульфат*.

III Препарати, які підвищують тонус міометрію і прискорюють інволюцію матки у післяпологовому періоді:

1 Препарати маткових ріжків: *ергометрин*, *метилергометрин*, *ерготамін*, *ерготал*, *екстракт маткових ріжків густий*.

2 Синтетичні засоби: *котарнін*.

IV Засоби, які зменшують тонус шийки матки: *атропін*, *динопрост*, *динопростон*.

## ЗАСОБИ, ЯКІ СТИМУЛЮЮТЬ ПОЛОГОВУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Окситоцин і простагландини є фізіологічними стимуляторами міометрію. У мембранах волокон міометрію є спеціальні рецептори, чутливі до цих речовин, які при збудженні відкривають трансмембранні потоки іонів натрію і кальцію, в результаті чого розвивається деполяризація м'язових волокон і їх скорочення. Застосування окситоцину і простагландинів допустиме тільки в клінічних умовах.

### Препарати групи окситоцину

*Окситоцин* - поліпептидний гормон задньої частки гіпофіза, який складається з 8 амінокислот. Окситоцин у дозах 3-5 ОД спричиняє ритмічні скорочення матки, що сприяє пологовій діяльності. Високі дози цього гормону (до 10 ОД) спричиняють більш часті і сильні скорочення матки і сприяють підвищенню внутрішньоматкового тиску, що може призвести до порушення плацентарного кровопостачання. Під час приймання всередину окситоцин руйнується, тому його вводять внутрішньовенно краплинно. Він не зв'язується з білками плазми і швидко інактивується в печінці та нирках. Ефект окситоцину розвивається через 0,5-2 хвилини. Для припинення кровотеч після пологів окситоцин і його аналоги можна вводити внутрішньом'язово.

Синтетичний аналог окситоцину - *дезаміноокситоцин* - є більш активним препаратом. Застосовують його у вигляді трансбукальних таблеток або кладуть під язик (препарат добре всмоктується із

ротової порожнини). Застосовують дезаміноокситоцин для прискорення інволюції матки і для стимуляції лактації.

*Пітуїтрин* - препарат, який містить суміш гормонів задньої частки гіпофіза окситоцину і вазопресину. Пітуїтрин не лише стимулює скорочення матки, а й підвищує артеріальний тиск.

## Препарати простагландинів

У невеликих кількостях простагландини утворюються в матці постійно і як місцеві гормони виявляють судинорозширювальний і цитопротекторний ефекти, поліпшуючи кровопостачання у плаценті. Під час пологів їх рівень різко зростає. Як лікарські препарати використовують простагландини  $F_{2\alpha}$  і  $E_2$ .

*Динопрост (простагландин  $F_{2\alpha}$ )* пригнічує функцію жовтого тіла, блокує синтез прогестерону і підвищує рівень естрогенів. Препарат сенсibiliзує міометрій до дії окситоцину. Динопрост спричиняє ритмічні скорочення і підвищує тонус вагітної і невагітної матки, а також розслабляє її шийку. Простагландин  $F_{2\alpha}$  підвищує тонус бронхіальних м'язів, збільшує силу та частоту серцевих скорочень, підвищує моторику шлунково-кишкового тракту, звужує легеневі судини, збільшує проникність судин.

*Динопростон (простагландин  $E_2$ )* спричиняє ритмічні скорочення міометрію вагітної матки і розслабляє її шийку. Препарат зменшує загальний периферичний опір судин, розширює легеневі судини і бронхи, збільшує проникність капілярів, підвищує моторику шлунково-кишкового тракту, пригнічує секрецію залоз шлунка.

Динопрост і динопростон спричиняють дегенерацію жовтого тіла (лютеоліз). Як стимулятори пологів препарати відрізняються від окситоцину тим, що розширюють шийку матки.

Введення препаратів простагландинів може супроводжуватися надмірною скоротливістю міометрію з порушенням кровопостачання матки і плаценти. Тривалість дії у простагландинів більша, ніж у окситоцину. Часто спостерігаються побічні ефекти у вигляді нудоти, діареї, головного болю, підвищення температури тіла. При внутрішньовенному введенні можливі флебіти. У зв'язку з цим динопрост і динопростон застосовують рідко.

## Препарати естрогенів

Часто для стимуляції пологів застосовують *естрон* (фолікулін), *естрадіол*, *синестрол*. Препарати пригнічують окситоциназу, яка руйнує окситоцин. Крім того, естрогени сенсibiliзують рецептори до дії окситоцину. Вводять препарати парентерально.

## $\beta$ -Адреноблокатори

*Анаприлін* зменшує токолітичний ефект катехоламінів, який реалізується через  $\beta_2$ -адренорецептори. Для стимуляції пологів анаприлін вводять внутрішньовенно краплинно. Протипоказаний препарат за наявності у породіллі серцевої недостатності, блокад проведення, гіпотонії і бронхіальної астми.

## Різні препарати

Для стимуляції пологової діяльності можуть бути використані такі препарати, як *прозерин*, *серотонін*, *пахікарпін*, *хінін*, *рицинова олія*, *аскорбінова кислота*, *тіамін*, *кальцію хлорид*.

*Прозерин* пригнічує активність ацетилхолінестерази, що супроводжується накопиченням ацетилхоліну в ділянці М-холінорецепторів матки і посиленням скорочень міометрію.

*Серотонін* підвищує інтенсивність дихальної функції мітохондрій міофібрил, взаємодіє з АТФ, актоміозином і кальцієм. Препарат поліпшує проникність клітинних мембран для іонів кальцію, які стимулюють скоротливу активність міометрію. Вводять серотонін внутрішньовенно краплинно.

*Пахікарпін* - препарат групи гангліоблокаторів. Препарат блокує Н-холінорецептори мезентеріального і симпатичних гангліїв, а також безпосередньо впливає на міометрій. Крім того, пахікарпін стимулює задню частку гіпофіза і сенсibiliзує міометрій до дії фолікуліну та окситоцину.

*Хінін* блокує фермент окситоциназу, який руйнує окситоцин. Однак препарат зменшує частоту серцевих скорочень у матері й плода, що обмежує його застосування.

Приймання всередину 15-30 грамів *рицинової олії* супроводжується не лише проносним ефектом, але і посиленням холінергічних впливів на матку, збільшенням концентрації ацетилхоліну і посиленням скоротливості міометрію.

Такі вітамінні препарати, як *аскорбінова кислота* (стимулює утворення естрогенів) та *тіамін* (стимулює активність холінацетилази і синтез ацетилхоліну, пригнічує активність холінестерази) сприяють пологовій діяльності.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ ЗМЕНШУЮТЬ ТОНУС МАТКИ І ЇЇ СКОРОТЛИВУ АКТИВНІСТЬ (ТОКОЛІТИЧНІ ЗАСОБИ)**

Можливість гальмування скоротливої активності міометрію відкрили після з'ясування фізіологічного значення  $\beta_2$ -адренорецепторів у матці. Кількість  $\beta_2$ -адренорецепторів змінюється в різні періоди вагітності: вона найбільша в останніх триместрах, що забезпечує спокій міометрію і виношування плода, а перед самими пологами і під час їх - зменшується, що супроводжується підвищенням чутливості матки до стимулювальних факторів.

$\beta_2$ -Адреноміметики - надійні засоби для зменшення тонусу і скоротливої активності матки, які широко застосовуються в акушерській практиці. Препарати добре переносяться матір'ю і негативно не впливають на плід і новонародженого. Як токолітики застосовують *партусистен (фенотерол)*, *салбутамол (салбутарт)* і *тербуталін (бриканіл)*. Призначають їх всередину, внутрішньом'язово і внутрішньовенно краплинно. Максимальний токолітичний ефект спостерігається через 2 години після приймання препаратів усередину, через 30 хвилин після внутрішньом'язового введення і через 5-10 хвилин після внутрішньовенного введення. Введення  $\beta_2$ -адреноміметиків може супроводжуватися тахікардією як у матері, так і у плода, неспокоєм, нудотою, запорами. Рідко спостерігаються зменшення діастолічного тиску, гіперглікемія у плода.

Показання до введення токолітичних засобів:

- профілактика мимовільних абортів і передчасних пологів;
- високий тонус матки на початку пологів;
- надмірно швидкі пологи, які супроводжуються сильними матковими скороченнями і високою частотою переймів, що створює загрозу розриву матки (особливо при диспропорції між розмірами голівки плода і таза матері);
- гіпоксія плода, зумовлена аномаліями пологів, необхідність проведення внутрішньоутробної реанімації плода;

- проведення внутрішньоутробного повороту плода, особливо у випадку двійні;
- підготовка до оперативного втручання в процесі пологів (кесарів розтин та ін.).

У випадку загрози викидня на ранніх строках вагітності (до 4 місяців); при звичних абортах, пов'язаних з недостатністю продукування прогестерону жовтим тілом, поряд з іншими заходами проводять замісну терапію *прогестероном* (частіше синтетичним гестогенним препаратом *туриналом*). Призначають також *вітамін Е* (*токоферол*).

Антагоніст кальцію *магнію сульфат* також розслаблює міометрій (внутрішньовенно вводять 5-10 мл 25% розчину).

Останнім часом як токолітики починають використовувати блокатори кальцієвих каналів (*ніфедипін*).

Іноді під час пологів для зменшення надмірних скорочень міометрію досвідчені лікарі-акушери використовують засіб для неінгаляційного наркозу - *натрію оксибутират*.

## **ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ПІДВИЩУЮТЬ ТОНУС МІОМЕТРІЮ І ПРИСКОРЮЮТЬ ЙОГО ІНВОЛЮЦІЮ У ПІСЛЯПОЛОГОВОМУ ПЕРІОДІ**

Післяпологова атонія матки та її уповільнена інволюція супроводжуються кровотечами, які є причиною геморагічної анемії. У народній медицині для ліквідації маткових кровотеч з давніх часів застосовувалися рослинні засоби (*настої і відвари трави грициків, листя барбарису, чистецю* та ін.). Найбільш ефективними вважають препарати маткових ріжків (гриб, який паразитує на колосках жита): *ергометрин, метилергометрин, ерготамін, ерготал* (сума алкалоїдів). Фармацевтична промисловість випускає також синтетичний препарат *котарніну хлорид*. Приймання всередину або введення внутрішньом'язово цих засобів супроводжується стійким скороченням міометрію. У результаті судини механічно стискаються і кровотеча припиняється. Подібним чином у післяпологовому періоді діє також *окситоцин*.

Показання до застосування препаратів, які підвищують тонус міометрію:



- післяпологові кровотечі, атонія матки, уповільнена інволюція матки після пологів і абортів, кровотеча після ручного відокремлення посліду;
- стани після кесаревого розтину;
- дисфункціональні маткові кровотечі при міомах матки, кров'янисті виділення при запальних процесах.

Вибір препарату залежить від об'єму кровотечі: при масивних - показані препарати маткових ріжків, у легких випадках обмежуються призначенням рослинних засобів.

Застосування препаратів маткових ріжків може супроводжуватися побічними ефектами: нудотою, блюванням, діареєю, головним болем. При гострому отруєнні спостерігаються рухове збудження, судоми, нудота, блювання, діарея, болі в епігастральній ділянці, тахікардія, порушення чутливості. Тривале застосування алкалоїдів маткових ріжків може супроводжуватися розвитком хронічного отруєння - ерготизму. Раніше ерготизм був частим явищем у зв'язку зі вживанням у їжу борошна, виготовленого із зерна, ураженого матковими ріжками. Ерготизм існує у двох формах. Гангренозна форма зумовлена спазмом периферичних судин, який супроводжується розвитком некрозу кінцівок. Судомна форма зумовлена впливом препаратів на центральну нервову систему.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ ЗМЕНШУЮТЬ ТОНУС ШИЙКИ МАТКИ**

До засобів, які сприяють пологовій діяльності, належать препарати, які зменшують тонус шийки матки: засоби групи *атропіну, но-шпа, простагландини (динопрост, динопростон)*. У випадках ригідності шийки матки можна скористатися введенням *лідази* - препарату, який містить гіалуронідазу (руйнує гіалуронову кислоту).

# ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КРОВОТВОРЕННЯ

Препарати, які нормалізують кровотворення, поділяють на такі групи.

I Засоби, що впливають на еритропоез:

1 Препарати, які стимулюють еритропоез.

1.1 Препарати для лікування гіпохромних анемій:

- препарати заліза - *заліза закисного сульфат, заліза закисного лактат, ферум лек; комбіновані препарати заліза: ферковен (заліза сахарат, кобальту глюконат і розчин вуглеводів), фероплекс (заліза сульфат і аскорбінова кислота), тардиферон (заліза сульфат, аскорбінова кислота, фермент мукопротеаза), гемостимулін (заліза лактат і міді сульфат) та ін.;*
- препарати кобальту - *коамід;*
- препарати еритропоетину людини - *епоетин альфа (епрекс), epoетин бета (рекормон);*
- комбіновані препарати – *тардиферон, ферковен, ферроплекс.*

1.2 Препарати для лікування гіперхромних анемій - *ціанокобаламін, кислота фолієва.*

1.3 Фітотерапевтичні лікарські засоби та лікарські засоби тваринного походження, що використовують при анемічних станах.

I.2 Засоби, які пригнічують еритропоез, - *розчин натрію фосфату, мічений ізотопом фосфору <sup>32</sup>P.*

II Засоби, що впливають на лейкопоез:

1 Засоби, які стимулюють лейкопоез, - *натрію нуклеїнат, пентоксил, метилурацил, лейкоген, молграмостим, філграстим.*

2 Засоби, які пригнічують лейкопоез:

2.1 Препарати, які пригнічують лейкоцити в інтерфазі (інтерфазні препарати):

- алкілувальні засоби - *циклофосфан, тіофосфамід, мієлосан;*
- антиметаболіти - *метотрексат, меркаптопурин;*
- антибіотики з протипухлинною активністю - *рубоміцин;*
- глюкокортикоїдні засоби - *преднізолон, дексаметазон;*

- ферментні препарати - *L-аспарагіназа*;
  - цитокіни - *інтерферон α*.
- 2.2 Препарати, які пригнічують мітоз лейкоцитів (антимітотичні препарати):
- рослинні засоби - *вінкристин, вінбластин (розевін)*.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ЕРИТРОПОЕЗ**

Для нормального еритропоезу необхідні перш за все іони заліза, вітаміни В<sub>12</sub> і фоліева кислота. Їх дефіцит супроводжується розвитком анемії. Еритропоез стимулює гормон еритропоетин, який утворюється у перитубулярних інтерстиціальних клітинах нирок (90%) і в печінці (10%). Еритропоетин стимулює проліферацію і диференціювання червоних кров'яних клітин.

### **Препарати, які стимулюють еритропоез**

#### **Препарати для лікування гіпохромних анемій**

Основною причиною розвитку гіпохромної анемії є недостатня продукція гемоглобіну еритробластиками кісткового мозку у зв'язку із дефіцитом заліза. Дефіцит заліза зумовлений найчастіше його недостатнім надходженням з їжею; порушенням всмоктування; посиленою втратою (при кровотечах); підвищеною потребою організму (під час вагітності, лактації, перебування у високогірних районах); порушенням механізмів транспорту, депонування й утилізації.

У зв'язку з цим головними засобами лікування гіпохромних анемій є препарати заліза. Добова потреба заліза для дорослої людини в середньому дорівнює 0,2 мг/кг (з урахуванням того, що у шлунково-кишковому тракті всмоктується лише 10% заліза). Потреба втричі вища у дітей молодшого віку і в 5 разів - у дітей грудного віку. Близько 70% заліза в організмі (3-4 г) входить до складу гемоглобіну, 10-20% депоновано у вигляді феритину і гемосидерину, 10% входить до складу м'язового білка міоглобіну, приблизно 10% - до складу дихальних та інших ферментів.

Із шлунково-кишкового тракту всмоктується тільки іонізоване залізо, краще за все у вигляді двовалентного іона. Соляна кислота в шлунку перетворює молекулярне залізо в іонізоване. Аскорбінова кислота необхідна для відновлення тривалентного заліза їжі у двовалентне. Всмоктування заліза відбувається головним чином у тонкому ки-

шечнику за рахунок активного транспортування. Апоферитин слизової оболонки кишечника зв'язується з іонами заліза, утворюючи феритин. Після надходження іонів заліза у кров вони взаємодіють з  $\beta$ -глобуліном трансферином. Ця транспортна форма постачає залізо до різних тканин, у тому числі до кісткового мозку, де залізо вивільняється і переходить у структуру гемоглобіну. Надлишок заліза депонується в організмі у вигляді феритину або гемосидерину. Виводиться залізо через кишечник при десквамації епітелію слизової оболонки, з жовчю, а також із сечею і потом.

При залізодефіцитних гіпохромних анеміях препарати заліза призначають в основному перорально. Призначають препарати за 1,5 години до їди або через 2 години після їди. Застосовують препарати заліза у вигляді таблеток із спеціальним покриттям або в капсулах, щоб попередити контакт заліза з порожниною рота. Це пов'язано з тим, що при взаємодії заліза із сірководнем (утворюється при карієсі зубів та інших захворюваннях порожнини рота) утворюється сульфід заліза, який забарвлює зуби у чорний колір. Терапія препаратами заліза може супроводжуватися запорами, оскільки залізо зв'язує сірководень кишечника, який є його фізіологічним стимулятором.

Останнім часом часто призначають комбіновані препарати, які містять не лише залізо, а й ряд вітамінів (аскорбінову кислоту, вітаміни групи В та ін.) і мікроелементів. Такими препаратами є *фероплекс*, *ферамід*, *глобірон*, *феропол*, *гемофер* та ін.

Лікування гіпохромної анемії триває 3-6 місяців, перші ознаки поліпшення стану спостерігаються через 5-7 днів. За відсутності терапевтичного ефекту переходять на парентеральне введення препаратів (*ферковен*, *ферум-лек*, *жектофер*).

Парентеральне введення препаратів заліза необхідно проводити в умовах стаціонара, оскільки воно часто супроводжується побічними реакціями: почервонінням шкіри обличчя і шиї, болями у попереку і суглобах, відчуттям здавлювання у грудях, тахікардією, болями по ходу вен, нудотою і блюванням, алергічними реакціями. Ці явища усуваються введенням анальгетиків і атропіну сульфату.

Для лікування гіпохромної анемії застосовують також препарати кобальту, наприклад *коамід* (комплекс сполук кобальту з амідом нікотинової кислоти). Кобальт стимулює еритропоез і сприяє засвоєнню заліза. Вводять коамід підшкірно.

Останнім часом у клінічній практиці використовують людський рекомбінантний еритропоетин у вигляді препаратів *епоетин альфа*

(*епоген, епрекс*) і *епоетин бета (рекормон)*. Препарати дозу-ють у одиницях дії. Вводять підшкірно або внутрішньовенно тричі на тиждень. Призначають препарати при анеміях, що супроводжують хронічні захворювання нирок, при ревматоїдному артриті, гіпо- та апластичній анеміях, злоякісних захворюваннях кісткового мозку, під час лікування СНІДу і анемії у недоношених дітей. Терапія препара-тами рекомбінантного еритропоетину може супроводжуватися артрал-гіями, головним болем, гіперкаліємією. Лікувальний ефект розвива-ється через 2 тижні, нормалізація кровотворення виявляється через 8-12 тижнів.

### **Препарати, які застосовують при гіперхромних анеміях**

Відкриття патогенезу мегалобластичної анемії дало можливість лікувати це захворювання. Суть патології полягає у порушенні нукле-їнового обміну в еритроцитах, у результаті чого еритропоез проходить за мегалобластичним типом: еритробласт → гіперхромний мегало-бласт → мегалоцит. Для мегалоцитів характерні високий вміст заліза і різко знижена здатність переносити кисень. Таке порушення еритро-поезу зумовлене дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub> (ціанокобаламіну) і рідше фо-лієвої кислоти, які необхідні для проліферації дозрівання еритроїдних клітин. Порушуються синтез ДНК і поділ еритроїдних клітин, але функціонування РНК та синтез білків і гемоглобіну в них продовжу-ються. Клітини ростуть, але своєчасно не діляться. Анемія такого типу може бути наслідком первинної втрати “внутрішнього” фактора Касла слизової оболонки шлунка (хвороба Аддісона-Бірмера), тотальної ре-зекції шлунка з приводу раку або виразкової хвороби, атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки, зара-ження широким ціп`яком, харчування виключно рослинною їжею. Порушення нуклеїнового обміну з розвитком анемії даного типу мож-ливе внаслідок застосування цитостатиків. У нормі фактор Касла сек-ретується слизовою оболонкою шлунка і забезпечує всмоктування ці-анокобаламіну в тонкій кишці. При вищеназваних станах або відсут-ній “внутрішній” фактор Касла, або ж пошкоджені механізми транс-порту ціанокобаламіну (наприклад, при інвазії широким ціп`яком слизова оболонка тонкої кишки запалена). Таким чином, розвивається дефіцит ціанокобаламіну і порушується еритропоез. Таким хворим призначають *вітамін В<sub>12</sub>*, який вводять внутрішньом`язово щодня або через день. Еритропоез починає реагувати протягом 2-3 діб. Ха-рактер еритроцитів і вміст у них гемоглобіну нормалізуються через 1-2

місяці, зникають неврологічні порушення й ураження слизової оболонки язика.

*Фолієва кислота (вітамін В<sub>с</sub>)* виконує важливу роль у процесах синтезу білків, основ нуклеїнових кислот і макроергів. Тому при дефіциті фолієвої кислоти в першу чергу страждають поділ та дозрівання клітин системи кровотворення і розвивається макроцитарна анемія. Еритробласт перетворюється на гіперхромний макронормобласт, з якого утворюється макроцит. Фолієву кислоту призначають при аліментарній і медикаментозній (розвивається при терапії дифеніном, фенобарбіталом та іншими протисудомними препаратами, ізоніазидом, застосуванні гормональних контрацептивів та ін.) макроцитарних анеміях, при спру, анемії вагітних. Під час лікування злюкисної анемії фолієва кислота нормалізує лише картину крові, а патологічні зміни з боку нервової системи та слизових оболонок усуваються лише її комбінацією з ціанокобаламіном. Призначають фолієву кислоту всередину. В деяких випадках вона може стати причиною алергічних реакцій.

### **Фітотерапевтичні лікарські засоби та засоби тваринного походження, які використовують при анемічних станах**

Для лікування анемії широко використовують фітопрепарати, які містять різноманітну кількість мікроелементів, вітамінів, антиоксидантів та інших біологічно активних речовин. Препарати підвищують стійкість до несприятливих впливів, покращують загальне самопочуття, стимулюють імунітет і гемопоез.

До таких препаратів належать плоди суниці лісової, які містять аскорбінову і фолієву кислоти, пектин, цукри, солі заліза, кобальту, кальцію, мангану, фосфору та ін.

Плоди та насіння смородини чорної містять кислоту аскорбінову, рутин, тіамін, каротин, пектини, цукри, органічні кислоти, калій, залізо та ін.

Плоди шипшини містять кислоту аскорбінову, рутин, рибофлавін, філохінон, токоферол, органічні кислоти, пектини, цукри, флавінові глікозиди, солі заліза, мангану, магнію та ін. Застосовують плоди шипшини головним чином у вигляді настою 1:20 або сиропу.

## Засоби, які пригнічують еритропоез

Засоби, що пригнічують еритропоез, призначають для лікування поліцитемії. Одним із таких препаратів є розчин натрію фосфату, мічений  $^{32}\text{P}$ . Застосування його приводить до зменшення кількості еритроцитів і тромбоцитів. Вводять препарат всередину і внутрішньовенно. Дозують у мілікюрі.

## ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЛЕЙКОПОЕЗ

### Засоби, які стимулюють лейкопоез

Пошкоджувати білий кров'яний росток можуть різноманітні отрути, лікарські речовини, радіоактивне опромінення. У результаті розвиваються лейкопенія та агранулоцитоз. Для корекції такого порушення використовують стимулятори лейкопоезу: натрію *нуклеїнат*, *пентоксил*, *метилурацил*, *лейкоген*; а також *могграмо-стим* і *філграстим* - рекомбінантні людські колонієстимулювальні фактори, які одержують шляхом генної інженерії.

*Натрію нуклеїнат* - натрієва сіль нуклеїнової кислоти, джерелом якої є дріжджі. Застосовують препарат для стимуляції синтезу лейкоцитів. Вводять всередину і внутрішньом'язово.

*Пентоксил* є синтетичним засобом, похідним піримідину. Препарат стимулює лейкопоез, прискорює загоювання ран, виявляючи протизапальну дію. Призначають всередину 3-4 рази на день.

*Метилурацил* - синтетичний засіб, який стимулює синтез піримідинових основ, посилює лейкопоез, прискорює загоювання ран, стимулює імунну систему (синтез антитіл і продукцію інтерферону), виявляє протизапальну дію. Призначають препарат всередину і місцево у вигляді мазей. Призначають метилурацил при лейкопеніях і агранулоцитозі, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, ранах, опіках, переломах кінцівок, хронічному панкреатиті.

*Лейкоген* призначають при лейкопеніях та агранулоцитозі. Препарат потенціює дію інших стимуляторів лейкопоезу. Призначають його всередину.

Останнім часом у клінічну практику впровадили фактори росту, які регулюють лейкопоез. Методом генної інженерії створили рекомбінантний людський гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор. Відповідний препарат отримав назву *могграмо-стим* (*лейкомакс*). Це глікопротеїд, який стимулює функцію гра-

нулоцитів і моноцитів. Дані клітини здійснюють фагоцитоз, стимулюють імунні процеси, секретують біологічно активні сполуки, які регулюють продукцію цитокінів. Препарат підвищує захисну здатність організму проти бактерій, грибів, паразитів і пухлин. Вводять молграмостим внутрішньовенно при пригніченні лейкопоезу, апластичній анемії, пересадженні кісткового мозку, у комплексній терапії СНІДу. Терапія молграмостимом може супроводжуватися такими побічними ефектами, як нудота, блювання, діарея, гіпертермія, шкірні висипання, м'язові болі.

*Філграстим* - рекомбінантний людський гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор. За хімічною будовою це також глікопротеїд. Препарат стимулює проліферацію і диференціювання попередників гранулоцитів та підвищує їх активність. Застосовують за тими самими показаннями, що й молграмостим. Вводять філграстим внутрішньовенно і підшкірно. Побічні ефекти (болі в кістках, алергічні реакції, порушення функції печінки) спостерігаються рідко.

Особливості фармакодинаміки і фармакокінетики протилейкозних препаратів, показання до застосування, побічні ефекти та ускладнення будуть описані у розділі “Протипухлинні засоби”.

## **ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЗСІДАННЯ КРОВІ**

В організмі у динамічній рівновазі є дві системи: одна з них сприяє зсіданню крові, а інша - запобігає. Система зсідання крові складається із тромбоцитів і пластичних факторів, які містяться в них, а також із плазмових білків, що синтезуються в печінці (протромбіну, проконвертину, фібриногену та ін.). Система, яка попереджає зсідання крові, представлена протеолітичним ферментом фібринолізином (плазміном), його попередником профібринолізином (плазміногеном), білками плазми крові (антитромбін III та ін.), що гальмують процес утворення фібрину; а також речовинами, які продукуються або фіксуються на ендотелії судин (простациклін, гепарин та ін.).

При порушенні рівноваги між цими двома системами можуть розвинутиися або підвищена кровоточивість, або посилене тромбоутворення. Іноді спостерігається поєднання обох явищ: синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (синдром ДВС). Усі названі



стани потребують корекції шляхом призначення лікарських препаратів.

Засоби, які впливають на тромбоутворення, поділяють на такі групи.

I Препарати, які застосовують для профілактики і лікування тромбозу.

1 Засоби, що зменшують зсідання крові (антикоагулянти):

- а) антикоагулянти прямої дії;
- б) антикоагулянти непрямой дії.

2 Засоби, які активують фібриноліз (фібринолітики, тромболітики).

3 Засоби, що зменшують агрегацію тромбоцитів (антиагреганти).

II Препарати, які сприяють припиненню кровотеч (гемостатики).

1 Засоби, які підвищують зсідання крові (прокоагулянти).

2 Засоби, що пригнічують фібриноліз (антифібринолітики).

3 Засоби, які сприяють агрегації (адгезії) тромбоцитів.

## **ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЗІВ**

### **Засоби, які зменшують зсідання крові (антикоагулянти)**

Гемокоагуляція – це упоряджена система ферментативних реакцій, у якій беруть участь численні фактори зсідання. Кінцевим результатом цих реакцій є утворення із тромбопластину тромбіну, під дією якого у місці пошкодження судини фібриноген перетворюється у нерозчинні нитки фібрину. На цих нитках фіксуються форменні елементи крові й утворюється тромб.

Залежно від механізму та умов дії розрізняють дві групи антикоагулянтів:

- антикоагулянти прямої дії (засоби, які інактивують той чи інший фактор зсідання безпосередньо у крові): *гепарин, фраксипарин, еноксапарин, лепірудин, гірудин, натрію цитрат*;
- антикоагулянти непрямой дії (засоби, які пригнічують у печінці синтез факторів зсідання крові - протромбіну та ін.): *неодикумарин, синкумар, варфарин, фенілін*.

## Антикоагулянти прямої дії

*Гепарин* - природний антикоагулянт, який синтезується тучними клітинами організму (у сполучній тканині) і базофільними лейкоцитами. Особливо велика кількість гепарину міститься у печінці та легенях. Гепарин - це кислий мукополісахарид з молекулярною масою 15000-20000 дальтон, молекула гепарину містить залишки сірчаної кислоти, завдяки яким має виражену кислотність і у розчині несе на собі виражений негативний заряд. Одержують гепарин із легенів і печінки великої рогатої худоби і свиней. Щоб одержати 1 кг гепарину, необхідно переробити 10 т легенів великої рогатої худоби. Для визначення активності гепарину проводять біологічну стандартизацію: 1 мг препарату повинен містити 130 ОД.

Негативно заряджені ділянки гепарину взаємодіють з позитивно зарядженими аміногрупами молекули антитромбіну III, активуючи його. Активований антитромбін III взаємодіє з активними центрами серинових протеаз (IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, XIIIa фактори), пригнічує їх активність, порушує перехід протромбіну у тромбін й інактивує тромбін (IIa).

Крім того, гепарин підвищує активність фібринолітичної системи за рахунок утворення комплексу з антиплазміном. Нарешті, гепарин фіксується на поверхні ендотеліальних клітин і клітин крові, створюючи на їх мембранах концентрацію в 100 разів більшу, ніж у плазмі крові, і негативно заряджаючи поверхню ендотелію і тромбоцитів, тим самим запобігаючи їх адгезії та агрегації та вивільненню факторів агрегації. Таким чином, гепарин є не тільки потужним антикоагулянтом, але й одночасно виявляє фібринолітичні та антиагрегантні властивості. Гепарин активний як *in vivo*, так і *in vitro*.

Серед інших ефектів гепарину потрібно відзначити протиалергічний. Гепарин порушує кооперацію Т- і В-лімфоцитів, утворення імуноглобулінів, зв'язує гістамін і активує гістаміназу. Гепарин підвищує легеневу вентиляцію, коронарний кровотік, пригнічує систему комплементу і надмірний синтез альдостерону, активує ліпопротеїнліпазу, зменшуючи рівень холестерину і  $\beta$ -ліпопротеїдів крові.

Вводять гепарин внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, інгаляційно, ендолюмбально і за допомогою електрофорезу. При введенні у вену антикоагулювальний ефект розвивається відразу і триває 4-6 годин. При внутрішньом'язовому введенні ефект розвивається через 15-30 хвилин і триває 6-8 годин. При введенні підшкірно антикоагулянтна дія починається через 40-60 хвилин і продовжується

до 12 годин. Максимальний ефект при інгаляційному введенні розвивається через 18-20 годин, триває до 2 тижнів. Середня терапевтична доза гепарину при внутрішньовенному введенні у невідкладних випадках (гострий період інфаркту міокарда) становить 15-20 тисяч ОД, у критичних ситуаціях (тромбоемболія легеневої артерії) досягає 40-60 тисяч ОД, після чого переходять на внутрішньом'язове і підшкірне введення по 5-10 тисяч ОД кожні 4 години. Відмінюють гепарин, поступово зменшуючи дозу. Це попереджує реакцію "віддачі" у вигляді гіперкоагуляції після відміни препарату.

Показання до застосування гепарину:

- тромбоз коронарних судин при інфаркті міокарда;
- тромбоемболія легених і мозкових судин;
- тромбофлебіти;
- профілактика тромбоемболій під час операцій та у післяопераційному періоді у хворих з емболіями в анамнезі;
- великі за обсягом ортопедичні операції та операції на серці й судинах;
- попередження зсідання крові в апаратах штучного кровообігу;
- тромбофлебіти поверхневих вен нижніх кінцівок (частіше у вигляді мазі);
- захворювання з підвищеним ризиком тромбоутворення (миготлива аритмія, ендоартеріїти, гострі нефрити);
- лікування ревматизму і бронхіальної астми.

#### Ускладнення терапії гепарином

1 Основне ускладнення при застосуванні гепарину - кровотечі, зумовлені передозуванням або підвищеною чутливістю до гепарину. Для усунення надмірного ефекту гепарину використовують його антагоніст - протаміну сульфат, який вводять внутрішньовенно повільно, враховуючи, що 1 мг протаміну сульфату здатний нейтралізувати 85-100 ОД гепарину. Дія антидоту починається відразу і триває 2 години.

2 Тромбоцитопенії можуть бути двох типів. На 2-4-й день з початку лікування може з'явитися помірна тромбоцитопенія, яка не є небезпечною і зникає в процесі подальшого лікування. Але якщо тромбоцитопенія розвивається на 6-12-й день, то вона становить велику небезпеку для життя хворого. Механізм її розвитку пов'язаний з утворенням антитіл (імуноглобулінів G і M), які спричиняють агрегацію тромбоцитів. Розвивається гепариніндукований тромбоз (синдром білого згустка), який може стати причиною емболій.

3 Диспептичні розлади.

4 Алергічні реакції.

5 Остеопороз і кальцифікація м'яких тканин. Дане ускладнення розвивається при тривалому застосуванні гепарину і зумовлене тим, що кальцій зв'язується гепарином і жирними кислотами, які утворюються в результаті підвищення активності ліпопротеїнової ліпази і паратгормону.

6 Алопеція (локальне випадіння волосся), побіління волосся.

7 Ретромбози при раптовій відміні гепарину. Доцільно відмінити гепарин під прикриттям антикоагулянтами непрямой дії, поступово зменшуючи дозу гепарину і збільшуючи проміжки між його введеннями.

Останнім часом створена нова група антикоагулянтів - гепарини другого покоління. Це препарати низькомолекулярного і фракціонованого гепарину з середньою молекулярною масою 2500-8000 дальтон: *логіпарин*, *фраксіпарин*, *далтепарин*. Їх виробляють методом ферментативної деполімеризації високомолекулярного гепарину за допомогою бактеріальної гепаринази. Ці препарати відрізняються від гепарину не лише меншою молекулярною масою, але і фармакокінетичними та фармакодинамічними ефектами. Низькомолекулярні гепарини не змінюють час зсідання крові (не зв'язують Па фактор - протромбін). Їх терапевтичний ефект більше виражений, ніж у високомолекулярного гепарину. Це зумовлено тим, що основний вплив низькомолекулярних гепаринів спрямований на обмеження агрегації та адгезії тромбоцитів. Біодоступність низькомолекулярних форм гепарину у тричі вища. Ці форми гепарину перебувають в організмі довше, тому при підшкірному введенні їх призначають 1-2 рази на добу. При призначенні низькомолекулярних гепаринів рідко виникають кровотечі, тромбоцитопенія (на них майже не виробляються антитіла).

Високомолекулярний гепарин не проходить через плаценту і не виділяється з молоком матері. Тому у разі необхідності призначення вагітним та матерям, які годують, він є препаратом вибору.

Антидотом гепарину є протаміну сульфат, який використовують при передозуванні гепарину.

Секрет медичних п'явок містить гірудин, який також є антикоагулянтом прямої дії. Це поліпептид із 65 залишків амінокислот, який інактивує тромбін. Створений рекомбінантний аналог гірудину - *ленірудин*, який застосовують у медицині. Препарат вводять внутрішньовенно.

До антикоагулянтів прямої дії належить і *натрію цитрат*. Механізм його антикоагулянтної дії зумовлений взаємодією з іонами кальцію, які необхідні для перетворення протромбіну в тромбін. 4-5% розчин цитрату натрію використовують для консервування донорської крові.

### **Антикоагулянти непрямої дії**

Ця група об'єднує синтетичні препарати, які практично не впливають на зсідання крові при безпосередній взаємодії з нею. Препарати пригнічують біосинтез вітамін-К-залежних факторів зсідання крові у печінці. Ефект їх виявляється після деякого латентного періоду, індивідуального для кожного препарату.

Історія відкриття антикоагулянтів пов'язана із епідемією страшного захворювання серед великої рогатої худоби, яка була у 1922-1924 роках у США і Канаді. Це захворювання закінчувалося загибеллю тварин. У процесі дослідження було встановлено, що цих тварин годували недоброякісною солодкою конюшиною. Професор Карл Пауль Лінк виділив із цієї рослини речовину, при введенні якої в експериментальних тварин розвивалося аналогічне захворювання. Речовину назвали дикумарин. З'ясували, що конюшина уражалася особливим видом пліснявого грибка, який перетворював кумарин конюшини у дикумарин. На основі дослідів професор Лінк запропонував використовувати цю речовину для лікування захворювань, які супроводжуються підвищеним зсіданням крові. Дикумарин останнім часом через високу токсичність практично не застосовують. Практичного застосування набув його аналог - *неодикумарин*. Цей препарат за хімічною структурою подібний до вітаміну К і є його структурним антагоністом. Принцип його дії полягає в тому, що він блокує фермент епоксидредуктазу, яка перетворює епоксидну форму вітаміну К у хінонову, порушуючи тим самим утворення активної форми вітаміну К. В результаті порушується синтез протромбіну (фактор II), проконвертину (фактор VII), антигемофільного глобуліну В (фактор IX) і тромбопластину (фактор X), які необхідні для утворення тромбу.

Неодикумарин також пригнічує активність фактора, який підтримує еластичність судинної стінки. Тому при тривалому застосуванні препарату підвищуються ламкість і проникність капілярів.

Препарат виявляє антикоагулянтну активність тільки *in vivo*. Призначають неодикумарин всередину 3-4 рази на день. Він добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Антикоагуляційний

ефект розвивається через 2-3 години і досягає максимуму лише через 12-24 години, оскільки у крові продовжують функціонувати раніше синтезовані фактори зсідання. Неодикумарин призначають так, щоб протромбіновий час подовжився у 1,5-2 рази вище норми. Після відміни ефект неодикумарину зберігається протягом 1,5-2 днів. Препарат легко проникає через плаценту.

Показання до застосування неодикумарину:

- профілактика і лікування венозних тромбів, тромбофлебитів, тромбоемболічних ускладнень при інфаркті міокарда, емболічних інсультах (але не геморагічних!);
- для попередження тромбоутворення у післяопераційному періоді;
- профілактика тромбозів і тромбоемболій при ревматичних ураженнях серця;
- для профілактики тромбозів після пластики судин, клапанів серця;
- при відміні антикоагулянтів прямої дії.

Побічні ефекти неодикумарину такі.

1 Геморагії внаслідок пригнічення утворення тромбів і підвищення проникності судинної стінки. При появі кровоточивості необхідно відмінити неодикумарин і негайно почати вводити вітамін К або вікасол, призначити вітаміни Р і С, переливання крові.

2 “Кумаринові” некрози м'яких тканин (сідниць, грудних залоз, шік, статевого члена) в результаті тромбозу капілярів і дрібних венул з'являються на 4-10-й день, частіше у жінок.

3 Тромбози при раптовій відміні препарату.

4 Диспептичні розлади.

5 Алергічні реакції.

6 Токсичні ураження печінки та нирок.

7 Застосування препарату в першій половині вагітності є причиною порушень розвитку скелета, а наприкінці вагітності - геморагій у плода.

Подібні до неодикумарину такі препарати, як *варфарин* (*кумадин*), *синкумар*, *фенілін*. Основна відмінність їх полягає в тому, що антикоагуляційний ефект при їх використанні розвивається пізніше (через 24-72 години) і триває довше (2-4 дні). При застосуванні феніліну долоні і сеча можуть забарвлюватися у червоно-оранжевий колір.

## ЗАСОБИ, ЩО АКТИВУЮТЬ ФІБРИНОЛІЗ

До активаторів фібринолітичної системи належать такі препарати, як *фібринолізин*, *стрептокіназа*, *стрептодеказа*, *урокіназа*, *альтеплаза* (*актилізе*).

Фібринолітична система запобігає внутрішньосудинній коагуляції крові, обмежує тромбоутворення і відновлює прохідність судини після того, як кровотеча припинилася. Основною ланкою цієї системи є профібринолізин, який під впливом активаторів перетворюється у фібринолізин. Протеолітична дія фібринолізину виявляється лізисом “свіжих” (до ретракції) ниток фібрину до розчинних фрагментів.

Препарат *фібринолізин* (*плазмін*) є протеолітичним ферментом, який утворюється при активації трипсином профібринолізину (плазміногену), який міститься у крові людини. Під дією препарату відбувається лише поверхневий лізис тромбу (переважно у венах), оскільки фібринолізин швидко нейтралізується під впливом антифібринолізином (антиплазміном), який у надлишку циркулює у крові. Даний ефект спостерігається як *in vivo*, так і *in vitro*. Фібринолізин вводять внутрішньовенно краплинно, попередньо розчинивши його у стерильному ізотонічному розчині хлориду натрію або 5% розчині глюкози із розрахунку 100-160 ОД фібринолізину на 1 мл розчину. Розчин готують *ex tempore*, до розчину додають гепарин із розрахунку 1 ОД гепарину на 2 ОД фібринолізину. Курс лікування може тривати 10-14 днів.

Показаннями до застосування фібринолізину є артеріальні тромбози периферичних судин, інфаркт міокарда, ішемічні інсульти (препарат застосовують протягом перших діб); а також тромбози периферичних вен (препарат ефективний протягом перших 5-7 діб).

Терапія фібринолізином може супроводжуватися появою геморагій. Це ускладнення частіше за все усувають введенням протаміну сульфату. Іноді застосовують амінокапронову кислоту, а у тяжких випадках вводять плазму або свіжу кров. Оскільки фібринолізин є препаратом білкової природи, то його введення можуть супроводжуватися появою алергічних реакцій.

Одним із найпоширеніших у практиці фібринолітичних препаратів є *стрептокіназа*. Цей ферментний препарат отримують із культури  $\beta$ -гемолітичного стрептокока групи С. Стрептокіназа - фібринолітик непрямої дії. Препарат стимулює перетворення профібринолізину крові у фібринолізин. Стрептокіназа здатна проникати всередину

тромбу й активувати у ньому фібриноліз, чим відрізняється від фібринолізину. Вводять стрептокіназу внутрішньовенно і внутрішньоартеріально протягом 16-18 годин. Дія препарату починається через 30-60 хвилин. Курс лікування триває 4-6 днів.

Показання до застосування стрептокінази:

- емболія легеневої артерії та її гілок, тромбоз і емболія периферичних артерій;
- тромбоз поверхневих та глибоких вен;
- гострий період інфаркту міокарда (перші 8 годин), тромбоз судин сітківки ока.

Із побічних ефектів можуть спостерігатися геморагії, гемоліз еритроцитів, нефротоксичність; алергічні реакції, які можуть розвиватися навіть при першому введенні стрептокінази (в організмі більшості людей є антитіла до стрептококів і продуктів їх життєдіяльності).

*Стрептодеказа* - це пролонгований препарат стрептокінази, яка нанесена на водорозчинний полісахаридний комплекс. Тривалість дії стрептодекази - 48-72 години. Препарат вводять внутрішньовенно струминно.

*Урокіназа* - препарат, який отримують із культури клітин нирок людини. Фібринолітична дія розвивається швидше, ніж при застосуванні стрептокінази. Фібриноліз відбувається всередині тромбу і на його поверхні. Урокіназа не виявляє виражених антигенних властивостей, у зв'язку з чим при її повторному введенні нижчий ризик розвитку алергічних реакцій.

*Актилізе (алтеплаза)* - фібринолітичний засіб, отриманий за методом генної інженерії. Препарат сприяє перетворенню профібринолізину у фібринолізин і розсмоктуванню тромбу. Вводять алтеплазу внутрішньовенно і внутрішньоартеріально.

## **ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ АГРЕГАЦІЮ ТРОМБОЦИТІВ (АНТИАГРЕГАНТИ)**

Агрегація тромбоцитів значною мірою залежить від співвідношення тромбоксану і простацикліну. Обидві сполуки утворюються із арахідонової кислоти. Тромбоксан  $A_2$  спричиняє вазоконстрикцію і підвищує агрегацію тромбоцитів. Цим процесам сприяють колаген судинної стінки, тромбін, АДФ, серотонін, простагландин  $E_2$ , катехоламіни. Простациклін (простагландин  $I_2$ ) виконує протилежну роль:



він попереджає агрегацію тромбоцитів і спричиняє вазодилатацію. У великих концентраціях простациклін також пригнічує адгезію (прилипання) тромбоцитів до стінки судин. Синтезується простациклін в ендотелії судин. Крім простацикліну, агрегацію пригнічують простагландини E<sub>1</sub> і D, окис азоту (NO), гепарин, АМФ, аденозин, антагоністи серотоніну.

Процес формування білого тромбу типовий для артерій з відносно високим артеріальним тиском, у той час як для вен типовим є утворення червоних тромбів. У клінічній практиці важливе значення надається засобам, які пригнічують агрегацію тромбоцитів.

Застосування антиагрегантів ефективно у плані профілактики тромбозу, оскільки на певній стадії досить швидко зворотна агрегація тромбоцитів переходить у незворотну з утворенням міцних зв'язків між тромбоцитами.

#### Класифікація антиагрегантів:

1 Препарати, які пригнічують активність системи тромбоксанів: *ацетилсаліцилова кислота, дазоксiben.*

2 Препарати, які підвищують активність системи простациклінів: *простациклін (еппростенол).*

3 Препарати, які пригнічують зв'язування фібриногену з рецепторами тромбоцитів: *абциксимаб, тиклодипін (тиклід), клопідогрел.*

4 Препарати різної дії - *диніридамол, пентоксифілін (трентал).*

Найбільшого поширення в практичній медицині набули *аспірин (ацетилсаліцилова кислота) і пентоксифілін (трентал).*

## **Препарати, які пригнічують активність системи тромбоксанів**

Ефекти *ацетилсаліцилової кислоти* мають дозозалежний характер: у міру зростання концентрації препарату у плазмі крові виявляються спочатку антиагрегантний, а потім - жарознижувальний, анальгетичний і протизапальний ефекти.

Антиагрегантний ефект зумовлений пригніченням циклооксигенази і порушенням синтезу циклічних ендопероксидів і їх метаболітів - тромбоксану і простацикліну. Однак циклооксигеназа тромбоцитів

більш чутлива до дії аспірину, ніж аналогічний фермент судинної стінки. Тому синтез тромбоксану пригнічується більшою мірою, ніж синтез простацикліну. Така вибірковість дії чітко виявляється при використанні препарату в малих дозах (0,05-0,125 г). Антиагрегантний ефект зберігається протягом кількох діб, оскільки аспірин незворотно блокує циклооксигеназу тромбоцитів і її активність відновлюється лише в процесі утворення нових тромбоцитів (тривалість життя тромбоцитів - 7-10 днів). Циклооксигеназа судинної стінки відновлює свою активність через кілька годин. У зв'язку з цим рівень простацикліну значно перевищує рівень тромбоксану.

Синтезований препарат *нітроаспирин*. Окис азоту, який вивільняється із препарату в організмі, зменшує артеріальний тиск і пригнічує агрегацію тромбоцитів.

*Дазоксiben* вибірково блокує тромбоксансинтетазу, порушуючи синтез тромбоксану. Препарат застосовують у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

## **Препарати, які підвищують активність простацикліну**

*Простациклін (епопростенол)* розширює судини і пригнічує агрегацію тромбоцитів. Оскільки препарат нестійкий, то його вводять внутрішньоартеріально при судинних захворюваннях нижніх кінцівок. Епопростенол поліпшує кровопостачання м'язів, зменшує ішемічні болі і сприяє загоєнню виразок на кінцівках. Препарат також застосовують при проведенні гемодіалізу і гемосорбції для зменшення прилипання тромбоцитів до діалізної мембрани і в апаратах екстракорпорального кровообігу.

## **Засоби, які пригнічують зв'язування фібриногену з рецепторами тромбоцитів**

*Ациксимаб (реопро)* - препарат, який незворотно блокує глікопротеїнові рецептори (ІІb, ІІа) тромбоцитів, у результаті чого порушуються процеси зв'язування фібриногену з цими рецепторами й утворення тромбу. Також препарат виявляє антикоагуляційну активність. Вводять ациксимаб внутрішньовенно при інфаркті міокарда, стенокардії, хірургічних втручаннях на коронарних судинах. Ефект триває близько доби. Як побічний ефект найчастіше спостерігається кровоточивість.

*Тиклопідин* блокує пуринові рецептори тромбоцитів ( $P_2$ ) і перешкоджає їх активації під дією АДФ. Це робить неможливими активацію глікопротеїнових рецепторів і взаємодію тромбоцитів із фібриногеном. Антиагрегантний ефект тиклопідину вищий, ніж у аспіріну. Призначають препарат всередину під час їди двічі на добу. Ефект розвивається поступово і досягає максимуму через 3-5 днів. Призначають тиклопідин у випадках непереносимості ацетилсаліцилової кислоти при нестійкій стенокардії для профілактики інфаркту міокарда, для попередження ускладнень після операцій на серці і судинах. Як побічні ефекти можуть бути діарея, шкірні алергічні реакції, підвищення рівня атерогенних ліпопротеїнів, лейкопенія.

*Клопідогрел* препарат подібний до тиклопідину, призначають його всередину 1 раз на день. У порівнянні з попереднім препаратом він має менше побічних ефектів, препарат не проявляє токсичної дії на кістковий мозок.

### **Засоби різного типу дії**

*Дипіридамо́л* - коронаролітик з антиагрегантною активністю. Препарат пригнічує фосфодіестеразу і значно збільшує вміст у тромбоцитах цАМФ, що супроводжується зменшенням вивільнення із тромбоцитів тромбосану  $A_2$ , серотоніну і АДФ. Крім того, дипіридамо́л блокує аденозіндезаміназу і сприяє накопиченню аденозину у тромбоцитах і еритроцитах. Аденозін гальмує агрегацію тромбоцитів і розширює судини. Як побічні ефекти при застосуванні дипіридамо́лу спостерігаються головний біль, диспептичні явища, зниження артеріального тиску, "синдром обкрадання", алергічні реакції.

*Пентоксифілін* (*трентал*, *дартелін*) - похідний від ксантину. Препарат блокує фосфодіестеразу і сприяє накопиченню в тромбоцитах цАМФ, що супроводжується зменшенням агрегації тромбоцитів. Крім того, трентал блокує аденозинові (пуринові) рецептори. Під впливом препарату збільшується синтез простагліцину і зменшується утворення тромбосану  $A_2$ . Препарат активує процеси гліколізу в еритроцитах, у результаті чого збільшується рівень дифосфогліцерату і АТФ. Еластичність еритроцитів при цьому зростає, що створює сприятливі умови для їх проходження через капіляри. Пентоксифілін підвищує викид активатора фібринолізину, зменшує рівень фібриногену у крові, зменшує загальну в'язкість крові. Препарат виявляє помірну судинорозширювальну дію. Реологічні властивості крові від дії тренталу в цілому поліпшуються. Дія препарату розвивається через 2-3 години після введення. Виразений терапевтичний ефект

спостерігається через 2-4 тижні від початку лікування. Показаний пентоксифілін при хворобі Рейно, діабетичній ангіопатії, порушеннях мозкового і коронарного кровообігу, під час шоку. Як побічні ефекти можуть спостерігатися зниження апетиту, пронос, нудота, запаморочення, почервоніння обличчя, зниження артеріального тиску.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ СПРИЯЮТЬ ПРИПИНЕННЮ КРОВОТЕЧ (ГЕМОСТАТИКИ)**

Для профілактики та лікування гострих і хронічних кровотеч застосовують препарати, які посилюють гемостаз. Порушення зсідання крові можуть розвинутися внаслідок генетично зумовленого дефіциту факторів зсідання (гемофілія), різкої активації процесів фібринолізу, пригнічення адгезії та агрегації тромбоцитів, травматичних операцій (особливо на легенях і органах малого таза), захворювань печінки, білкового голодування, шоку, променевої хвороби, інтоксикацій, впливу ряду лікарських засобів.

Як гемостатики використовують коагулянти (прокоагулянти).

### **Засоби, які підвищують зсідання крові (прокоагулянти)**

До цієї групи входять такі препарати, як *тромбін*, *губка гемостатична*, *фібриноген*, *желатин*, *препарати вітаміну К (вікасол і фітоменадіон)*, *препарати кальцію*, *етамзилат*, *фактори зсідання крові VIII і IX* (застосовують для лікування гемофілій А і В), лікарські рослини з кровоспинними властивостями.

*Тромбін* одержують із крові донорів. Це протеолітичний фермент з потужною і швидкою дією, який перетворює фібриноген у фібрин. Зрозуміло, що парентеральне введення фібрину недопустиме, оскільки супроводжується зсіданням крові у судинах і тромбозом. Застосовують тромбін місцево, змочуючи розчином стерильні серветки, які накладають на кровоточиву поверхню при операціях на паренхіматозних органах (частіше за все на печінці), кровотечах із кісткової тканини, ясен. Крім того, тромбін входить до складу гемостатичної губки. Іноді тромбін призначають всередину при шлункових кровотечах та інгаляційно при пошкодженнях дихальних шляхів.

Місцево для зупинки кровотеч використовують також *губку гемостатичну* (препарат із плазми крові, що також містить кальцію хлорид і кислоти амінокапронову).

*Фібриноген* виділяють із донорської крові. Вводять препарат внутрішньовенно краплинно через систему з фільтром 1 раз на добу протягом 2-4 годин під контролем зсідання крові. Фібриноген показаний хворим із зниженим вмістом у крові фібриногену, що розвивається при ряді захворювань печінки, терапії непрямими антикоагулянтами, білковому голодуванні та ін. Профілактично препарат вводять хворим перед операціями на органах, багатих на тканинні активатори фібринолітичної системи (легені, підшлункова, передміхурова і щитовидна залози), в акушерській практиці (відшарування плаценти, кесарів розтин, штучні пологи та ін.). Крім того, фібринноген показаний при передозуванні фібринолітичних засобів, переливанні значного об'єму донорської крові. Місцево фібринноген застосовують у вигляді стерильних фібринних клітин і фібринної губки.

*Желатин* також використовують для системної дії.

## Препарати вітаміну К

Вітамін К бере участь у синтезі I, II, VII, IX і X факторів зсідання крові. У великих кількостях вітамін К міститься у зелених частинах рослин (вітамін К<sub>1</sub> - філохінон). Також вітамін К синтезують бактерії кишечника (вітамін К<sub>2</sub> - метакінон). Для всмоктування вітаміну К із кишечника необхідна наявність жовчних кислот, тому при захворюваннях печінки цей процес може значно уповільнюватися.

*Фітоменадіон* - синтетичний препарат, біологічна активність якого така сама, як і у природного вітаміну К<sub>1</sub> (філохінону). Призначають його всередину за 30 хвилин до їди. Препарат добре всмоктується із кишечника, максимальна концентрація в крові спостерігається через 2-8 годин.

*Вікасол* - синтетичний водорозчинний аналог вітаміну К, який розглядають як вітамін К<sub>3</sub> (менадіон). У печінці з вікасолу утворюються вітаміни К<sub>1</sub> і К<sub>2</sub>, у зв'язку з чим ефект розвивається повільно (максимум спостерігається через 24 години і пізніше після введення). Препарат призначають всередину і вводять внутрішньом'язово 2-3 рази на день. Вітамін К необхідний не лише для синтезу факторів зсідання крові. Він також виявляє антигіпоксантну активність, сприяючи транспорту іонів водню у дихальному ланцюгу. Тому вітамін К необхідний для синтезу АТФ у мітохондріях.

Дефіцит вітаміну К часто розвивається на фоні парентерального харчування, комплексної антибіотикотерапії, у результаті передозування непрямих антикоагулянтів (неодикумарин та ін.). Також дефіцит вітаміну К часто виявляється у недоношених новонароджених.

Показання до застосування вітаміну К та його аналогів:

- перед- та післяопераційний періоди;
- після завершення процедури замінного переливання консервованої крові;
- кровотечі при виразковій хворобі шлунка, променевої хворобі, матковій кровотечі та ін.;
- рання і пізня форми геморагічної хвороби новонароджених (розвиваються протягом першої доби життя та після одного місяця відповідно).

### **Фактори зсідання крові VIII і IX**

Дефіцит цих факторів спадково зумовлений і пов'язаний з відсутністю відповідних генів. Відсутність фактора VIII (антигемофільний глобулін) є причиною гемофільії А (хвороби Віллібранда), а відсутність фактора IX (компонент плазматичної тромбопластину) - причиною гемофільії В (хвороби Крістмана). В обох випадках кров повністю втрачає здатність до коагуляції. Якщо при цих захворюваннях виникає кровотеча, то вводять відповідні фактори зсідання крові протягом 3-10 днів. *Препарати факторів VIII і IX* одержують із донорської крові й зберігають у замороженому вигляді. Вартість цих препаратів дуже висока і використовують їх лише за спеціальними призначеннями. Промисловість випускає комбіновані препарати (*аутоплекс, фейба*) які містять обидва названі фактори зсідання крові в активній формі й ефективні навіть за наявності у крові хворого антитіл або інгібіторів відповідних факторів.

Із препаратів кальцію для активації зсідання крові найчастіше використовують *кальцію хлорид* і *кальцію глюконат*. Іони кальцію стимулюють утворення тромбопластину перетворення протромбіну в тромбін і полімеризацію фібрину. Крім того, іони кальцію знижують проникність стінки судин. Препарати показані при внутрішніх кровотечениях, зумовлених тромбоцитопенією, підвищеною проникністю судин. Препарати кальцію вводять реципієнту при переливанні свіжої цитратної і «консервованої» крові.

*Етамзилат* – препарат, який також використовують для профілактики і зупинки капілярних кровотеч при діабетичних ангіопатіях,

різноманітних оперативних втручаннях. Гемостатичний ефект етамзилату зумовлений стимулюванням утворення тканинного тромбoplastину. Препарат також зміцнює судинну стінку, зменшуючи активність гіалуронідази (пригнічується розщеплення мукополісахаридів судинної стінки). Призначають препарат парентерально і всередину.

## **Лікарські рослини з кровоспинними властивостями**

До лікарських рослин з кровоспинними властивостями належать *листя кропиви дводомної, трава водяного перцю, квітки арніки, горців перцевого і почечуйного, софори японської* та ін. Механізми їх коагуляційного ефекту погано досліджені. Дану дію пов'язують із наявністю у рослинах флавоноїдів, вітамінів К, С і Р, дубильних речовин. Рослинні препарати (екстракти і настойки) виробляє фармацевтична промисловість, а прості форми (настої і відвари) можуть готувати самі хворі. Застосовують рослинні препарати при незначних шлункових, дуоденальних, кишкових і маткових (у менструальному і післяпологовому періодах) кровотечах, капляротоксикозах. Зазначені препарати безпечні у використанні (особливо для людей похилого віку), хоча не завжди достатньо ефективні.

## **ЗАСОБИ, ЩО ІНГІБУЮТЬ ФІБРИНОЛІЗ**

При деяких станах активність системи фібринолізу зростає. Найбільш частими причинами цього є: передозування фібринолітичних засобів, септичні стани, тяжкі травми внутрішніх органів та ін. Кровотечу на фоні підвищеної активності фібринолітичної системи важко зупинити за допомогою стимуляторів гемостазу. У таких випадках показане термінове введення інгібіторів фібринолізу, фібриногену, вливання плазми.

До препаратів, які блокують фібриноліз, належать *амінокапронова кислота, амбен, контрикал, трасилол, гордокс, пантрипін*.

*Амінокапронова кислота* - синтетичний препарат, похідний від амінокислоти лізину. У молекулах фібриногену і фібрину міститься лізин, з яким взаємодіють плазміноген і плазмін, зазнаючи гідролізу. Амінокапронова кислота взаємодіє з активними центрами плазміну та плазміногену і пригнічує їх активність, тим самим зберігаючи молекулу фібрину від руйнування. Крім того, амінокапронова кислота

зв'язується з активатором плазміногену, пригнічуючи його активність. Препарат вводять внутрішньовенно краплинно або призначають всередину, попередньо розчинивши порошок у солодкій воді. Амінокапронова кислота добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Тривалість ефекту близько 6 годин, призначають її 4 рази на добу. Терапія амінокапроною кислотою може супроводжуватися алергічними реакціями, диспептичними розладами. При внутрішньовенному введенні препарату можуть знижуватися артеріальний тиск, розвиваються тромбози та емболії, може порушуватися кольоровий зір.

*Амбен* - синтетичний препарат, активність якого в 3-7 разів вища, ніж у амінокапронової кислоти. Препарат вводять внутрішньовенно і призначають всередину. Ефект триває 3-8 годин.

До антифібринолітичних засобів тваринного походження належать *контрикал*, *гордокс*, *пантрипін*. Гордокс і пантрипін виділяють із підшлункової залози, *трасилол* - із привушних залоз, контрикал - із легенів тварин. Ці препарати інгібують активний фібринолізин. Комплекс, який утворюється, не має фібринолітичної активності, досить стійкий і зазнає лише незначної дисоціації. Крім того, препарати пригнічують проактиватори фібринолізину і процес активації профібринолізину. Зазначені препарати також пригнічують активність інших ферментів: трипсину, хімотрипсину а також калікреїну, під впливом якого утворюються кініни - брадикінін і калідин. Блокування трипсину і хімотрипсину сприяє пригніченню їх активності у запаленій підшлунковій залозі при гострих панкреатитах. Блокування калікреїну і зменшення кількості брадикініну і калідину зменшують бронхоспастичні і алергічні реакції в організмі. Препарати вводять тільки внутрішньовенно краплинно або струминно повільно. Через 2-4 години після введення препарати повністю інактивуються в організмі.

Показання до застосування антифібринолітичних препаратів:

- підвищена активність протеолітичних ферментів у плазмі крові та у тканинах (при гострому панкреатиті, стафілококовій пневмонії з деструктивними явищами, ішемії нирки та ін.);
- передозування фібринолітичних засобів;
- травми органів, які багаті на активатори плазміногену (легені, матка, передміхурова і підшлункова залози);
- відшарування плаценти, внутрішньоутробна загибель плода;
- легеневі кровотечі при туберкульозі;
- шлункові кровотечі при виразковій хворобі та ін.



## ЗАСОБИ, ЯКІ СПРИЯЮТЬ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ

До цієї групи препаратів належать *адроксон, серотонін, препарати кальцію, етамзилат*.

*Серотонін* - ендогенний амін, який утворюється із амінокислоти триптофану у тканинах організму. Препарат активує серотонінові  $S_1$  і  $S_2$ -рецептори на поверхні тромбоцитів, що сприяє їх агрегації. Крім того, серотонін стимулює відповідні рецептори у судинах, що супроводжується спазмом судин і підвищенням проникності судинної стінки для рідкої частини плазми. Вводять препарат внутрішньовенно і внутрішньом'язово при геморагіях, гіпо- та апластичних анеміях. Як побічні ефекти можливі тромбофлебіти, спазми гладеньких м'язів (бронхів, кишечника, судин та ін.).

*Адроксон* є метаболітом адреналіну, у якого втрачена здатність стимулювати адренорецептори клітин гладеньких м'язів судин і серця. Препарат активує  $\alpha$ -адренорецептори на поверхні тромбоцитів і зв'язану з ними фосфоліпазу С, що супроводжується вивільненням факторів, які підвищують агрегацію тромбоцитів. Застосовують адроксон місцево, всередину, іноді вводять підшкірно або внутрішньом'язово 3-4 рази на день.

Препарати кальцію (*кальцію хлорид та глюконат*) посилюють агрегацію тромбоцитів, активують утворення тромбіну, зменшують проникність судинної стінки. Кальцію глюконат вводять внутрішньовенно, внутрішньом'язово і призначають всередину перед їдою, а кальцію хлорид - тільки внутрішньовенно або всередину після їди. Кратність призначення обох препаратів 3-4 рази на день. Показані кальцію хлорид і глюконат при кровотечах, зумовлених зниженням рівня кальцію в крові, тромбоцитопеніями, тромбоцитопатіями, ламкістю судин.

*Етамзилат* блокує ефекти простагліну, стимулюючи агрегацію тромбоцитів. Сьогодні це один із найефективніших агрегантів. Крім того, препарат сприяє ущільненню базальної мембрани капілярів, збільшуючи полімеризацію гіалуронової кислоти. Вводять етамзилат внутрішньом'язово, внутрішньовенно і призначають всередину 3-4 рази на день. Препарат виявляє високу ефективність при паренхіматозних і капілярних кровотечах, при зниженні кількості тромбоцитів.

До препаратів, які знижують проникність судин, крім препаратів кальцію та етамзилату, також належать глюкокортикоїди, вітаміни С (аскорбінова кислота) і Р (рутин).

## ВЕНОТРОПНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Вени, як і артерії, контролюються переважно симпатичною нервовою системою. У гладеньких м'язах вен виявлені  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_2$ -адренорецептори. Активація  $\alpha$ -адренорецепторів супроводжується звуженням вен, активація  $\beta_2$ -адренорецепторів - їх розширенням. Гуморальна регуляція тонуусу венозних судин має значно менше значення, на відміну від аналогічної регуляції артеріального тонуусу. Вона здійснюється за участю біологічно активних речовин: адреналіну, серотоніну, гістаміну, простагландинів, кінінінів, вазопресину, ангіотензину II та ін. Вплив перелічених речовин може бути різноспрямованим залежно від концентрації регулятора, виду судин, їх тонуусу і щільності відповідних рецепторів у мембранах клітин гладеньких м'язів. Конкретні механізми дії гуморальних речовин на стінку вен не встановлені.

При ряді захворювань, пов'язаних із недостатністю венозного кровообігу (флебітах, варикозному розширенні вен, трофічних ураженнях шкіри та ін.), використовують фармакологічні препарати, які підвищують венозний тонуус. До них відносяться *детралекс*, *трибенозид*, *ескузан* та ін.

*Детралекс* містить діосмін і гесперидин, які є флавоновими сполуками. Обидві сполуки проявляють ангіопротекторну активність, знижують проникність і підвищують стійкість вен і капілярів, покращують мікроциркуляцію і лімфатичний відтік, підвищують венозний тонуус. Призначають препарат всередину по 1 таблетці двічі на день.

*Трибенозид* – напівсинтетична сполука, яка проявляє протизапальну, антианафілактичну, анальгетичну дію. Препарат підвищує тонуус стінок венозних судин і ослаблює застійні явища у венах, покращує мікроциркуляцію, знижує проникність судин. Механізм дії трибенозиду вивчений недостатньо. Препарат є антагоністом брадикініну та інших речовин (гістаміну, серотоніну), які беруть участь у формуванні набряку, болю, алергічних та запальних реакцій. Приймають трибенозид всередину по 1 капсулі 2-3 рази на день.

*Ескузан* – екстракт із плодів кінського каштану. Містить флавоноїди (*сполуки*, близькі до рутину), тіамін, сапоніни, есцин та ін. Препарат зменшує проникність капілярів, підвищує тонуус венозних судин, послаблює явища запалення. Застосовують ескузан як препарат, що тонізує вени і попереджує утворення тромбів при венозному застої і розширенні вен нижніх кінцівок. Призначають всередину тричі на день у таблетках або краплях.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: Универсум Паблишинг, 1997. – 530 с.
2. Бобирев В.М., Крилов Ю.Ф., Чекман І.С. та ін. Фармакологія. – Київ: Здоров'я, 1996. – 416 с.
3. Виноградов В.М., Каткова Е.Б., Мухин Е.А. Фармакология с рецептурой. – СПб.: СпеЛит, 2002. – 864 с.
4. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. – Л.: Медицина, 1989. – 320 с.
5. Дроговоз С.М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту. – Х.: Видавничий центр “ХАТ”, 2008. – 480 с.
6. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и клинике. – Харьков: ИПП «Контраст», 2008. – 304 с.
7. Клиническая фармакология / Под общей ред. В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 528 с.
8. Клінічна фармакологія / За ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. – К.: Медицина, 2008. – 786 с.
9. Кресюн В.И., Бажора Ю.И., Рыбалова С.С. Клинические аспекты иммунофармакологии. – Одесса, 1993. – 198 с.
10. Лук'янчук В.Д., Кравець Д.С. Введення до загальної фармакокінетики. – Луганськ: ВАТ “ЛОД”, 2004. – 116 с.
11. Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В. Основні принципи фармакотерапії при гострих отруєннях лікарськими засобами та отрутами. – Луганськ: ЛДМУ, 2002. – 28 с.
12. Лукьянчук В.Д. Механизмы действия лекарственных средств. – Луганск, 1997. – 82 с.
13. Мамчур В.И., Опрышко В.И., Зленко Е.Т. и др. Общая фармакология. – Днепропетровск: ДГМА, 2006. – 51 с.
14. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2008. – 1206 с.
15. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2002. – 520 с.
16. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 740 с.
17. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФармСервис, 2004. – 1504 с.

18. Стефанов О.В., Кучер В.Г. Фармакологія з загальною рецептурою. – К.: Англ. мов., 2007. – 318 с.
19. Фармакологія / Под ред. В.М. Виноградова. – Л.: ВМА, 1985. – 515 с.
20. Фармакологія. Рецептура. Практические занятия / Под ред. И.С. Чекмана. – К.: ООО «Рада», 2003. – 816 с.
21. Фармакологія / За ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища школа, 2001. – 598 с.
22. Харкевич Д.А. Фармакологія. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 752 с.
23. Чайковская Е.В., Федорова А.В. Методические рекомендации для самостоятельной подготовки студентов по общей рецептуре. – Оренбург, 1984. – 102 с.
24. Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика. – Киев: Здоров'я, 1991. – 197 с.
25. Чекман И.С. Осложнения фармакотерапии. – К.: Здоров'я, 1980. – 236 с.
26. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. и др. – Кардиопротекторы. – К., 2005. – 204 с.