

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

І.Ю. Висоцький, Р.А. Храмова

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ

**КУРСУ “ФАРМАКОЛОГІЯ” З РОЗДІЛУ “ЗАСОБИ, ЩО
ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІЇ ВИКОНАВЧИХ ОРГАНІВ”**

ЧАСТИНА 2

*для студентів спеціальності 7.110101
денної форми навчання*

СУМИ ВИД-ВО СУМДУ 2004

ЛЕКЦІЯ 1 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 і 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 у активний фермент - пепсин - необхідне кисле середовище шлунка. У зв'язку з цим парієтальні 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 тону 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 посилює 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 збільшується. У зв'язку з цим вищезазвані засоби можуть бути використані з діагностичною метою.

При гіпоацидних та анацидних гастритах, що супроводжуються атрофічними процесами, спроби стимулювати секрецію малоефективні або зовсім не ефективні. При лікуванні таких станів доводиться використовувати

засоби замісної терапії. З цією метою використовують препарати пепсину та соляної кислоти.

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 5 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 надають 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 5 склянки води і приймають всередину під час або відразу після їди.

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. Всі 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. Слід враховувати, що вони містять значну кількість пуринів і можуть стати причиною загострення порушень пуринового обміну (подагра, утворення "уратних" каменів у нирках).

ПРЕПАРАТИ, ЯКІ 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 тону 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 і вітамінів А, D, E, K, F. Крім того, жовчні кислоти підвищують активність

панкреатичних протеаз і амілази, виявляють бактеріостатичну дію відносно гнильної мікрофлори кишечника.

Усі жовчогінні засоби поділяють на дві групи:

- засоби, які стимулюють утворення жовчі (холесекретіки);
- засоби, які сприяють виведенню жовчі (холекінетики).

Засоби, які стимулюють утворення жовчі

До групи холесекретиків відносять такі препарати.

1 Препарати жовчі та жовчних кислот. Дані лікарські засоби, всмоктуючись у кров, стимулюють жовчоутворення в гепатоцитах і одночасно виконують функцію замісної терапії. Це такі препарати, як алохол, холензим, холафлукс, ліобіл та ін.

2 Препарати рослинного походження. Дані 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, у аптеках продають жовчогінні збори, кукурудзяні приймочки, квітки і плоди безсмертника, шипшини, горобини та ін. Ці препарати можуть бути використані в домашніх умовах для приготування настоїв і відварів. Призначають їх за 30 хвилин до їди 3 рази на день.

3 Препарати синтетичні: оксафенамід, циквалон, нікодин, одестон та ін. Дані лікарські засоби не тільки сприяють утворенню жовчі, але й 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 3 рази 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.

Магнію сульфат вводять у вигляді теплої 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 виразкової хвороби.

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 і 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 гепатоцитами 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, гепатофільк Планта, силібінін, ЛІВ-52, розанол, катерген та ін. Механізм дії цих препаратів зумовлений мембраностабілізуючими та антиоксидантними властивостями, тобто здатністю безпосередньо пригнічувати вільні радикали у будь-якій тканині, де є пошкодження та запальний процес.

Флавоноїди за антиоксидантною активністю переважають над токоферолом, добре всмоктуються. Флавоноїдам розторопші плямистої властива ще й гепатотропність, завдяки чому вони найбільш ефективні при захворюваннях печінки. Крім того, всі препарати стимулюють синтез білків, нормалізують обмін фосфоліпідів, підтримують запаси глутатіону у печінці.

Подібним виявився синтетичний препарат ацетметіонін. Його дія зумовлена наявністю метильних груп, необхідних для синтезу мембранних фосфоліпідів, а також з утворенням цистеїну, глутатіону, сульфатів і таурину, які виявляють детоксикуючі властивості. Крім того, цей препарат має антидепресивну, знеболювальну і протизапальну активності.

Інша група гепатопротекторів представлена засобами, які беруть участь у побудові клітинних мембран (ненасичені жирні кислоти, холін, фосфоліпіди, незамінні амінокислоти та ін.). До складу комерційних препаратів, як правило, входять деякі вітаміни, які беруть участь у детоксикаційній функції печінки і необхідні для відновлення мембран. До препаратів даної групи відносять досить популярний препарат есенціале (містить незамінні ненасичені жирні кислоти у вигляді фосфоліпідів, вітаміни групи В, токоферол). У критичних випадках есенціале вводять внутрішньовенно, але частіше призначають всередину (по 2-3 капсули 3 рази на день перед їдою).

ЗАСОБИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ПРИ ПІДВИЩЕНІЙ СЕКРЕТОРНІЙ ФУНКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА, ПОРУШЕННЯХ ЇЇ ТРОФІКИ ТА РЕГЕНЕРАЦІЇ

Препарати даної групи призначають при гіперацидних гастритах, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки. За даними деяких дослідників, на виразкову хворобу страждає близько 10% чоловіків у віці 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 надається 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.

Враховуючи зазначені фактори, терапію проводять в таких напрямках:

- зменшення кислотно-пептидної агресії;
- антибактеріальна терапія відносно *Helicobacter pylori*;
- підвищення захисних властивостей слизової оболонки;
- посилення регенеративних процесів на виразковій поверхні.

Засоби, що зменшують секреторну активність залоз шлунка

Дана 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), паріетальні (секретують іони водню), і слизові, або мукоцити (секретують муцин і бікарбонат). На мембранах паріетальних клітин розміщені M_2 -холінові, H_2 -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 у 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_2 -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 слід назвати атропін, платифілін, метацин, пірензепін (гастроцепін), телензепін. Залежно від спорідненості до різних типів холінорецепторів ці препарати поділяють на селективні (пірензепін, телензепін) та

неселективні М-холіноблокатори (атропін, метацин, 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 М₂-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, метацину 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 М₁-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 складає 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 2 рази 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.

H₂-гістаміноблокатори

Блокатори H₂-гістамінових рецепторів поділяють на 5 поколінь:

I покоління - ц и м е т и д и н ;

- 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.

H₂-гістаміноблокатори блокують відповідні рецептори за конкурентним типом. Ступінь спорідненості препаратів із H₂-гістаміновими рецепторами різна. У препаратів II-V поколінь афінітет суттєво вищий, ніж у препаратів I покоління. Це дає можливість призначати їх у значно менших дозах. Блокатори H₂-рецепторів пригнічують базальну продукцію соляної кислоти, нічну секрецію, а також секрецію, стимульовану їжею, розтягненням шлунка, гістаміном та ін. Препарати підвищують продукцію простагландину E₂ 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 і 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 H₂-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 відносно даного мікроорганізму.

Показання до застосування H_2 -гістамонолітичних засобів

- 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).

Побічні реакції

При лікуванні H_2 -гістамінолітиками 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 покоління антиандрогенної активності не виявляють.

Зв'язуючись з 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.

Слід зазначити, що тривале штучне зменшення кислотності шлункового соку сприяє канцерогенезу.

Блокатори протонної помпи

До даної 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.

Спіраючись 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 обкладинних 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 даної 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.

Фармакокінетика

Препарати вводять внутрішньовенно або призначають всередину перед сніданком. Вони погано всмоктуються у кислому середовищі, тому приймати їх необхідно з гідрокарбонатом натрію. Кишкороворозчинні 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 обкладинних 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%).

Показання до застосування

Інгібітори протонної помпи призначаються за тими самими показаннями, що і блокатори H_2 -гістамінових рецепторів.

Побічні ефекти

При прийманні препаратів даної 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, карбеноксолон, 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 (карбеноксолон, 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 слід призначати препарат вагітним, матерям, які годують, та дітям до 4 років. Приймають сукральфат за 30 хвилин до їди три рази 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 з 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 відносно *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 при прийманні 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. Крім того, іноді карбенексолон призначають і 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 E₁. Відомо, що слизова оболонка шлунка синтезує простагландини, які стимулюють секрецію слизу і бікарбонату, пригнічують секрецію іонів водню обкладаними 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 при лікуванні протизапальними засобами.

Антацидні засоби

До даної групи належать такі препарати, як натрію гідрокарбонат, кальцію карбонат, магнію окис, алюмінію гідроокис, альмагель, фосфалюгель, маалокс, вікар, 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. При прийманні 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 іону 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 більшою мірою, ніж інші антацидні засоби, провокує вторинну секрецію соляної кислоти. Постійне приймання препарату у поєднанні із 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 розвитком 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 адсорбуючі властивості. При взаємодії з соляною кислотою шлунка вуглекислий газ не утворюється. Системний алкалоз при прийманні 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 дію. Гелеподібна форма сприяє рівномірному розподілу препарату по поверхні слизової оболонки шлунка.

Альмагель А містить додатково анестезин, який при прийманні виявляє місцевоанестезуючу 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 адсорбувальні властивості. Завдяки адсорбувальним 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 всмоктування 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 із 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 при вживанні їжі).

Показання до застосування

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 даної групи препаратів належать апоморфін, препарати блювотного кореня, термопсису, міді сульфат і цинку сульфат, алкалоїди вератруму.

Блювання - це складно-рефлекторний акт, який має захисне значення. Виникає блювання при активізації центру блювання, розміщеного у продовгуватому 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_2 -дофамінові, 5-НТ₃-серотонінові та M_1 -холінорецептори.

Ап о м о р ф і н - специфічний агоніст D_2 -рецепторів, який належить до групи блювотних засобів центрального 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, при вагітності, у дитячому та похилому віці, при отруєннях бензином, гасом, скіпідаром, кислотами, лугами та іншими речовинами, які пошкоджують слизові оболонки.** У таких випадках перевагу надають промиванню шлунка, призначають адсорбувальні та сольові проносні засоби.

Стимуляторами хеморецепторів тригер-зони можуть бути різні хімічні фактори порушеного обміну речовин при недостатній функції нирок і печінки, при вагітності. Ряд лікарських препаратів (наркотичні аналгетики, препарати наперстянки, протипухлинні засоби та ін.) також стимулюють хеморецептори.

До засобів, які збуджують блювотний центр рефлекторно, належать препарати термопсису та іпекакуани. При прийманні всередину вони стимулюють рецептори шлунка і 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 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 даної групи лікарських засобів належать метоклопрамід (церукал), хлорпропазин, тіетилпірезин, трифтазин, етаперазин, скополамін, “Аерон”, димедрол, 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 H_1 -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, H_1 -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_2 -рецепторів тригер-зони. У великих дозах препарат також блокує 5-НТ₃-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 нейрOLEптиків 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. НейрOLEптики ефективні при блюванні центрального походження.

Ондансетрон (зофран) і гранісетрон - протиблювотні препарати, які блокують 5-HT₃-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, кишковій 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 впливом 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

Дані 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, хризофанеїн, 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 у 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, 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 електролітів 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.

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 (β_1 - і β_2 -адренорецептори, α_1 -адренорецептори, 5-HT_{1B}- і 5-HT_{2C}-серотонінові рецептори, D₁-дофамінові рецептори). Крім того, у гіпоталамусі є нейропептиди, які беруть участь у регуляції апетиту і енергетичного балансу. 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, настої 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, літій карбонат), нейротропні гіпотензивні засоби (клофелін) і анаболічні стероїди.

Засоби, що пригнічують апетит (анорексигенні засоби)

Засоби, що пригнічують апетит, застосовуються 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 катехоламінінергічну систему центральної нервової системи: фепранон, дезопімон, мазіндол.

2 Препарат, який стимулює серотонінергічну систему центральної нервової системи: фенфлурамін.

3 Препарат, який стимулює катехоламінінергічну і серотонінергічну системи: сибутрамін.

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 фенаміні. 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. При лікуванні 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 кишечнику, 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 замітники 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_4 -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.

ЛЕКЦІЯ 2 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 сечю, тобто майже 99% первинної сечі зазнає реабсорбції у нефроні. Реоабсорбція 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 через 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 (посилиють реабсорбцію натрію); прогестерон, паратгормон, глюкагон (пригнічують реабсорбцію натрію). Мають значення також локальні фактори, які утворюються в нирках (кініни, простагландини, дофамін та ін.).

Враховуючи 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 карбоангідрази: діакарб;

2 Засоби, які впливають на рівні апікальної мембрани:

а) препарати, які блокують білки-переносники натрію: тріамтерен, амілорид;

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 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 (гігротон).

3 Слабкі діуретики: спіронолактон (верошпірон, альдактон), 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 Na^+, K^+ -АТФазу, в результаті чого енергетичне забезпечення натрієвого насоса погіршується. Крім того, препарати роз'єднують процеси утворення енергії і її надходження до насосів. Все 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 даної групи виявляють калійуретичну дію, що є несприятливим моментом. Вона зумовлена підвищенням проникності 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 глюкуроновою 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, при лікуванні гіпертонічної хвороби і купіруванні 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 канальцях), 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 (гіпотіазид, гідрохлортіазид) має помірну діуретичну активність. Препарат пригнічує реабсорбцію іонів натрію і хлору в основному у початковій частині дистальних канальців, а також деякою мірою у проксимальних канальцях. 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 тiazидні 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. При прийманні 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 канальцевого епітелію переважно на рівні висхідного відділу петлі Генле. Препарат порушує енергетичне постачання транспорту натрію і хлору до інтерстицію і 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 карбоангідази

Діакарб - слабкий сечогінний препарат, який частіше за все призначають всередину. Ефект розвивається через 1-1,5 години і триває 6-12 годин. Діакарб пригнічує карбоангідазу (фермент який у клітинах ниркових канальців каталізує реакцію утворення із води і вуглекислого газу вугільної кислоти: $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$).

Вугільна кислота, в свою чергу, дисоціює на іони H^+ і 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 канальці, однак його ефект зберігається деякою мірою в дистальних канальцях 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 показний при загостренні глаукоми та при глаукоматозних кризах. Препарат пригнічує активність карбоангідрози вільчастого тіла ока, тим самим зменшуючи секрецію камерної вологи. Пригніченням карбоангідрози пояснюється також зменшення вироблення спинномозкової рідини і зниження внутрішньочерепного тиску при введенні діакарбу. Препарат може бути використаний при лікуванні гострого отруєння барбітуратами для олужнення сечі, що посилює виведення із організму барбітуратів.

Основними ускладненнями, які супроводжують терапію діакарбом, є ацидоз і гіпокаліємія.

ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РІВНІ АПІКАЛЬНОЇ МЕМБРАНИ

Препарати, які блокують білки-переносники

Тріамтерен і амілорид - слабкі діуретики. Призначають їх всередину. Ефект розвивається через 15-20 хвилин і триває 6-8 годин. Діуретичний ефект препаратів зумовлений пригніченням пасивного транспорту натрію через апікальну мембрану на рівні дистальних канальців і збиральних трубочок. Тріамтерен і амілорид взаємодіють як з переносником натрію, так і з натрієвими каналами, запобігаючи проходженню іонів натрію через них. Особливістю препаратів є збереження калію в організмі.

Застосовують тріамтерен і амілорид при довготривалій підтримуючій монотерапії хронічної серцево-судинної недостатності різного генезу, гіпертонічної хвороби, цирозу печінки. Більш широко використовують їх у поєднанні з тiazидними і петльовими діуретиками, які є причиною гіпокаліємії.

Як побічні ефекти можуть спостерігатися гіперкаліємія, нудота, блювання, головний біль.

Антагоністи альдостерону

Спіронолактон (верошпірон, альдактон) за хімічною будовою подібний до альдостерону і є його структурним антагоністом. Препарат запобігає взаємодії альдостерону з ядерним хроматином, у результаті чого блокується ДНК-залежний синтез і-РНК, яка забезпечує синтез білка-

переносника іонів натрію. Це і є основою діуретичного ефекту спіронолактону. Препарат затримує калій в організмі.

Призначають спіронолактон всередину за тими самими показаннями, що й тріамтерен 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 волюморцепторів 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 шокових станах із зниженням артеріального тиску.

Слід 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 і артеріального тиску може стати причиною перевантаження лівого шлуночка та розвитку набряку легенів.

При застосуванні осмотичних діуретиків можуть виявлятися такі ускладнення, як дегідrataція, 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 реабсорбцію 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, брусниці; брусники і молоді листя берези, трава польового хвоща, квітки волошки синьої, плоди ялівцю та ін. мають м'яку сечогінну дію, механізм якої не достатньо з'ясований. Рослинні препарати не достатньо 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.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА МІОМЕТРІЙ

Матка - гладком'язовий орган, на який впливає ряд гуморальних та нервових факторів. У міометрії є М-холінорецептори, α - і β_2 -адренорецептори. М-холіно- і α -адренорецептори стимулюють скоротливу активність міометрію, а β_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).

I.1 Препарати групи окситоцину: окситоцин, дезаміноокситоцин (сандопарт), метилокситоцин (мезотоцин), пітуїтрин.

I.2 Препарати простагландинів: динопрост (простагландин $F_{2\alpha}$), метилдинопрост, динопростон (простенон, ендпрост E , простагландин E_2).

I.3 Препарати естрогенних гормонів: естрон, естрадіол, синестрол.

I.4 β -адреноблокатори: анаприлін.

I.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).

II.1 Засоби, які стимулюють переважно β_2 -адренорецептори: партусистен, салбутамол (салбупарт), тербуталін (бриканіл).

II.2 Засоби для наркозу: натрію оксидутират.

II.3 Гормональні засоби: прогестерон.

II.4 Різні засоби: магнію сульфат.

III Препарати, які підвищують тонус міометрію і прискорюють інволюцію матки у післяпологовому періоді.

III.1 Препарати маткових ріжків: ергометрин, метилергометрин, ерготамін, ерготал, екстракт маткових ріжків густий.

III.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. При прийманні 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.

β-Адреноблокатори

Анаприлін зменшує токолітичний ефект катехоламінів, який реалізується через β_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 і окситоцину.

Хінін блокує фермент окситоциназу, який руйнує окситоцин. Однак препарат зменшує частоту серцевих скорочень у матері і 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 β_2 -адренорецепторів у матці. Кількість β_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.

β_2 -адреноміметики - надійні засоби для зменшення тонуусу 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 всередину, через 30 хвилин після внутрішньом'язового введення і через 5-10 хвилин після внутрішньовенного введення. Введення β_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 головки плода і таза матері);
- гіпоксія плода, зумовлена аномаліями пологів, необхідність проведення внутрішньоутробної реанімації плода;
- проведення внутрішньоутробного повороту плода, особливо у випадку двойні;
- 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 продукції 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 і 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 кесарева 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 мають місце 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 із вживанням у їжу муки, виготовленої 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).

ЛЕКЦІЯ 3 ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КРОВОТВОРЕННЯ

Препарати, які нормалізують кровотворення, поділяють на такі групи.

I Засоби, що впливають на еритропоез.

I.1 Препарати, які стимулюють еритропоез.

I.1.1 Препарати для лікування гіпохромних анемій:

- препарати заліза - заліза закисного сульфат, заліза закисного лактат, гемостимулін, ферковен, ферум лек, фероплекс та інші;
- препарати кобальту - коамід;
- препарати еритропоетину людини - епоетин альфа (епрекс), епоетин бета (рекормон).

I.1.2 Препарати для лікування гіперхромних анемій - ціанокобаламін, кислота фолієва.

I.2 Засоби, які пригнічують еритропоез - розчин натрію фосфату, мічений ізотопом фосфору ^{32}P .

II Засоби, що впливають на лейкопоез.

II.1 Засоби, які стимулюють лейкопоез - натрію нуклеїнат, пентоксил, метилурацил, лейкоген, молграмостим, філграстим.

II.2 Засоби, які пригнічують лейкопоез.

II.2.1 Препарати, які пригнічують лейкоцити в інтерфазі (інтерфазні препарати):

- алкілвальні засоби - циклофосфан, тіофосфамід, міелосан;
- антиметаболіти - метотрексат, меркаптопурин;
- антибіотики з протипухлинною активністю - рубоміцин;
- глюкокортикоїдні засоби - преднізолон, дексаметазон;
- ферментні препарати - L-аспарагіназа;
- цитокіни - інтерферон α .

II.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 B_{12} і фолієва 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 анемії

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 (при вагітності, лактації, перебуванні у високогірних районах); порушенням механізмів транспорту, депонування й утилізації.

У зв'язку з цим головними засобами лікування гіпохромних анемії 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 кишечнику за рахунок активного транспортування. Апоферитин слизової оболонки кишечника зв'язується з іонами заліза, утворюючи феритин. Після надходження іонів заліза у кров вони взаємодіють з β_1 -глобуліном трансферином. Дана 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 анагетиків 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 в клінічній практиці використовують людський рекомбінантний еритропоедин у вигляді препаратів епоетин альфа (епоген, епрекс) і епоетин бета (рекормон). Препарати дозують у одиницях дії. Вводять підшкірно або внутрішньовенно 3 рази на тиждень. Призначають препарати при анеміях, що супроводжують хронічні захворювання нирок, при ревматоїдному артриті, гіпо- та апластичній анеміях, злоякісних захворюваннях кісткового мозку, при лікуванні СНІДу і анемії у недоношених дітей. Терапія препаратами рекомбінантного еритропоедину може супроводжуватися артралгіями, головним болем, гіперкаліємією. Лікувальний ефект розвивається 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 нуклеїнового обміну в еритроцитах, у результаті чого еритропоез проходить за мегалобластичним типом: еритробласт → гіперхромний мегалобласт → мегалоцит. Для мегалоцитів характерні високий вміст заліза і різко знижена здатність переносити кисень. Дане порушення еритропоезу зумовлене дефіцитом вітаміну В₁₂ (ціанокобаламіну) і рідше фолієвої кислоти, які необхідні для проліферації дозрівання еритроїдних клітин. Порушується синтез ДНК і поділ еритроїдних клітин, але функціонування РНК і синтез білків і гемоглобіну в них продовжується. Клітини ростуть, але своєчасно не

діляться. Анемія такого типу може бути наслідком первинної втрати “внутрішнього” фактора Касла слизової оболонки шлунка (хвороба Аддісона-Бірмера), тотальної резекції шлунка з приводу раку або виразкової хвороби, атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки, зараження широким ціп'яком, харчування виключно рослинною їжею. Порушення нуклеїнового обміну з розвитком анемії даного типу можливе внаслідок застосування цитостатиків. У звичайних умовах фактор Касла секретується слизовою оболонкою шлунка і забезпечує всмоктування ціанокобаламіну у тонкій кишці. При вищеназваних станах або відсутній “внутрішній” фактор Касла, або ж пошкоджені механізми транспорту ціанокобаламіну (наприклад, при інвазії широким ціп'яком слизова оболонка тонкої кишки запалена). Таким чином, розвивається дефіцит ціанокобаламіну і порушується еритропоез. Таким хворим призначають вітамін В₁₂, який вводять внутрішньом'язово щодня або через день. Еритропоез починає реагувати протягом 2-3 діб. Характер еритроцитів і вміст у них гемоглобіну нормалізується через 1-2 місяці, зникають неврологічні порушення і ураження слизової оболонки язика.

Фолієва кислота (вітамін В_с) виконує важливу роль у процесах синтезу білків, основ нуклеїнових кислот і макроергів. Тому при дефіциті фолієвої кислоти, в першу чергу, страждають поділ і 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. При лікуванні злоякісної 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.

Засоби, які пригнічують еритропоез

Засоби, що пригнічують еритропоез, призначають для лікування поліцитемії. Одним із таких препаратів є розчин натрію фосфату, мічений ³²P. Застосування його приводить до зменшення кількості еритроцитів і тромбоцитів. Вводять препарат всередину і внутрішньовенно. Дозують у мілікіюрі.

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 даного порушення використовують стимулятори лейкопоезу: натрію нуклеїнат, пентоксил, метилурацил, лейкоген; а також молгармостим і філграстим - рекомбінатні людські колоніестимулювальні 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 в клінічну практику впровадили фактори росту, які регулюють лейкопоез. Методом генної інженерії створили рекомбінантний людський гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор. Відповідний препарат отримав назву молграмостим (лейкомакс). Це глікопротеїд, який стимулює функцію гранулоцитів 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 колоніестимулювальний 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".

ЛЕКЦІЯ 4 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 розвинутися 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 непрямої 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 являє собою упоряджену систему 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 і 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 непрямої 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 і 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 і антиагрегантні властивості. Гепарин активний як *in vivo*, так і *in vitro*.

Серед інших ефектів гепарину слід відзначити протиалергічний. Гепарин порушує кооперацію Т- і В-лімфоцитів, утворення імуноглобулінів, зв'язує гістамін і активує гістаміназу. Гепарин підвищує легеневу вентиляцію, коронарний кровоток, пригнічує систему комплементу і надмірний синтез альдостерону, активує ліпопротеїназу, зменшуючи рівень холестерину і β -ліпопротеїдів крові.

Вводять гепарин внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, інгаляційно, ендолумбально 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) складає 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 при операціях та у післяопераційному періоді у хворих з емболіями в анамнезі;
- великі за обсягом ортопедичні операції та операції на серці і судинах;
- попередження зсідання крові у апаратах штучного кровообігу;
- тромбофлебіти поверхневих вен нижніх кінцівок (частіше у вигляді мазі);
- захворювання з підвищеним ризиком тромбоутворення (миготлива аритмія, ендартеріїти, 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 згустку), який може стати причиною емболій.

3 Диспепсичні 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 непрямої 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, фраксипарин, далтепарин. Їх виробляють методом ферментативної деполімеризації високомолекулярного гепарину за допомогою бактеріальної гепаринази. Дані 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 і адгезії тромбоцитів. Біодоступність низькомолекулярних форм гепарину у 3 рази 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, тромбодіопенія (на них майже не виробляється 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.

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 - лепірудин, 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

Дана 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 у 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 підвищується 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, тромбофлебітів, 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

1 Геморагії внаслідок пригнічення утворення тромбів і підвищення проникності судинної стінки. При появі кровоточивості слід 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, щік, 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 Диспепсичні 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, які 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.

Показання до застосування фібринолізину:

- артеріальні тромбози периферичних судин, інфаркт міокарда, ішемічні інсульти (препарат застосовують протягом перших діб);
- тромбози периферичних вен (препарат ефективний протягом перших 5-7 діб).

Терапія фібринолізином може супроводжуватися появою геморагій. Це ускладнення частіше всього 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 β -гемолітичного стрептокока групи С. Стрептокіназа - фібринолітик непрямої дії. Препарат стимулює перетворення профібринолізину крові у фібринолізин. Стрептокіназа здатна проникати всередину тромбу і 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.

Побічні ефекти:

- геморагії;
- алергічні реакції можуть розвиватися навіть при першому введенні стрептокінази (у організмі більшості людей є антитіла до стрептококів і продуктів їх життєдіяльності);
- гемоліз еритроцитів;
- нефротоксичність.

Стрептодеказа - це пролонгований препарат стрептокінази, яка нанесена на водорозчинний полісахаридний комплекс. Тривалість дії стрептодекази - 48-72 години. Препарат вводять внутрішньовенно струминно.

Урокиназа - препарат, який отримують із культури клітин нирок людини. Фібринолітична дія розвивається швидше, ніж при застосуванні стрептокінази. Фібриноліз відбувається всередині тромбу і на його поверхні. Урокиназа 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, які пригнічують агрегацію тромбоцитів (антиагреганти)

Агрегація тромбоцитів значною мірою залежить від співвідношення тромбоксану і простагланіну. Обидві сполуки утворюються із арахідонової кислоти. Тромбоксан А₂ спричиняє вазоконстрикцію і підвищує агрегацію тромбоцитів. Цим процесам сприяють колаген судинної стінки, тромбін, АДФ, серотонін, простагландин Е₂, катехоламіни. Простагланін (простагландин І₂) виконує протилежну роль: він попереджає агрегацію тромбоцитів і спричиняє вазодилатацію. У великих концентраціях простагланін також пригнічує адгезію (прилипання) тромбоцитів до стінки судин. Синтезується простагланін в ендотелії судин. Крім простагланіну, агрегацію пригнічують простагландини Е₁ 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, дазоксиден.

2 Препарати, які підвищують активність системи простагланінів: простагланін (епростенол).

3 Препарати, які пригнічують зв'язування фібриногену з рецепторами тромбоцитів: абциксимаб, тиклодипін (тиклід).

4 Препарати різної дії - дипіридамол, 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, анагетичний і протизапальний ефекти.

Антиагрегантний ефект зумовлений пригніченням циклооксигенази і порушенням синтезу циклічних ендопероксидів і їх метаболітів - тромбоксану і простагланіну. Однак циклооксигеназа тромбоцитів більш чутлива до дії аспірину, ніж аналогічний фермент судинної стінки. Тому

синтез тромбосану пригнічується більшою мірою, ніж синтез простагліцину. 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 простагліцину значно перевищує рівень тромбосану.

Синтезований препарат нітроаспирин. Окис азоту, який вивільняється із препарату в організмі, зменшує артеріальний тиск і пригнічує агрегацію тромбоцитів.

Дазоксибен вибірково блокує тромбосансинтетазу, порушуючи синтез тромбосану. Препарат застосовують у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Препарати, які підвищують активність простагліцину

Простагліцин (еппростенол) розширює судини і пригнічує агрегацію тромбоцитів. Оскільки препарат нестійкий, то його вводять внутрішньоартеріально при судинних захворюваннях нижніх кінцівок. Епростенол 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 (IIb, IIIa) тромбоцитів, у результаті чого порушуються процеси зв'язування фібриногену з цими рецепторами і 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 (P₂) і перешкоджає їх активації під дією АДФ. Це робить неможливими активацію глікопротеїнових рецепторів і взаємодію тромбоцитів із фібриногеном. Антиагрегантний ефект тиклопідину вищий, ніж у аспірину. Призначають препарат всередину під час їди 2 рази 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.

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 тромбоксану A_2 , серотоніну і АДФ. Крім того, дипіридамо́л блокує аденозиндезаміназу і сприяє накопиченню аденозину у тромбоцитах і еритроцитах. Аденозин гальмує агрегацію тромбоцитів і розширює судини. Як побічні ефекти при застосуванні дипіридамо́лу спостерігаються головний біль, диспепсичні явища, зниження артеріального тиску, “синдром обкрадання”, алергічні реакції.

Пентоксифілі́н (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 тромбоксану 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. Пентоксифілі́н підвищує викид активатора фібринолізу, 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. Виражений терапевтичний ефект спостерігається через 2-4 тижні від початку лікування. Показаний пентоксифілі́н при хворобі Рейно, діабетичній ангіопатії, порушеннях мозкового і коронарного кровообігу, при шоку. Як побічні ефекти можуть спостерігатися зниження апетиту, пронос, нудота, запаморочення, почервоніння обличчя, зниження артеріального тиску.

Засоби, які сприяють припиненню кровотеч (гемостатики)

Для профілактики і лікування гострих і хронічних кровотеч застосовують препарати, які посилюють гемостаз. Порушення зсідання крові можуть розвинути внаслідок генетично зумовленого дефіциту факторів зсідання (гемофілія), різкої активації процесів фібринолізу, пригнічення адгезії і 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 даної групи входять такі препарати, як тромбін, фібриноген, губка гемостатична, препарати вітаміну К (вікасол і фітоменадіон), 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 швидкодією, 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 всього 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.

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, фібриноген показаний при передозуванні фібринолітичних засобів, переливанні значного об'єму донорської крові. Місцево фібриноген застосовують у вигляді стерильних фібринних клітин і фібринної губки.

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 К₁ - філохінон). Також вітамін К синтезують бактерії кишечника (вітамін К₂ - 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 ж сама, як і у природного вітаміну К₁ (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 К₃ (менадіон). У печінці з вікасолу утворюються вітаміни К₁ і К₂, 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 антигіпоксантичну 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 період;
- 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 гемофілії А (хвороби Віллібранда), а відсутність фактора IX (компонент плазматичного тромбопластину) - причиною гемофілії В (хвороби Крістмана). В обох випадках кров повністю втрачає здатність до коагуляції. Якщо при даних захворюваннях виникає кровотеча, то вводять відповідні фактори зсідання крові протягом 3-10 днів. Препарати факторів VIII і IX одержують із донорської крові і 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 у активній формі і ефективні навіть за наявності у крові хворого антитіл або інгібіторів відповідних факторів.

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, капіляротоксикозах. Дані 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 плазіноген і плазмін, зазнаючи гідролізу. Амінокапронова кислота взаємодіє з активними центрами плазіну та плазіногену і пригнічує їх активність, тим самим зберігаючи молекулу фібрину від руйнування. Крім того, амінокапронова кислота зв'язується з активатором плазіногену, 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, диспепсичними розладами. При внутрішньовенному введенні препарату можуть знижуватися артеріальний тиск, розвиватися тромбози та емболії, може порушуватися кольоровий зір.

Амбен - синтетичний препарат, активність якого в 3-7 разів вища, ніж у амінокапроною 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. Дані 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. Дані препарати також пригнічують активність інших ферментів: трипсину, хімотрипсину а також калікреїну, під впливом якого утворюються кініни - брадикінін і калідін. 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 і 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 тромбоз, 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 α -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 і етамзилату, також належать глюкокортикоїди, вітаміни С (аскорбінова кислота) і Р (рутин).

ЛЕКЦІЯ 5 ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ ПОРУШЕННІ МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ

Порушення мозкового кровотоку - одна із основних причин смертності і інвалідизації населення. Причини цієї патології - функціональні і 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.

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), пікамилон.

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, завдяки чому порушується надходження кальцію у клітини гладеньких м'язів судин і тромбоцити. Знижується тонуc 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) - напівсинтетичне похідне алкалоїду девінкану. Препарат пригнічує фосфодіестеразу, сприяючи таким чином накопиченню цАМФ. Це супроводжується зниженням тонуcу судин, зменшенням агрегації тромбоцитів і підвищенням еластичності еритроцитів. Нормалізується кровотік і обмін речовин у тканинах мозку. Кавінтон призначають всередину і вводять внутрішньовенно краплинно. 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) - похідне алкалоїдів маткових ріжків і нікотинової кислоти. Препарат виявляє α -адреноблокувальну і міотропну спазмолітичну дію. Ніцерголін розширює мозкові і периферичні судини, поліпшує біосинтез білків, зменшує агрегацію тромбоцитів. Застосовують серміон при порушеннях мозкового кровообігу, мігрени, розладах периферичної гемодинаміки, ішемії зорового нерва. Терапія ніцерголіном може супроводжуватися диспепсичними розладами, гіпотензією, почервонінням шкіри, свербінням.

Похідні нікотинової кислоти

Ксантинолу нікотинат (компламін) - похідне 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, мігрени. Як побічний ефект найбільш часто є гіпотензія.

Ноотропні засоби

Аміналон і пірацетам є похідними γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), пікамілон - похідне ГАМК і нікотинової кислоти. Дані препарати малотоксичні. Ноотропи збільшують мозковий кровотік (особливо пікамілон), поліпшують функціональну активність нервових клітин, виявляють антигіпоксичний ефект. Пікамілону властивий також транквілізуючий ефект, який не супроводжується седативною дією. Всі препарати знімають спазм судин мозку, підвищують фізичну і розумову працездатність у постішемичному періоді, після перетому або психоемоційного стресу.

Похідні метилксантину

Пентоксифілін (трентал, агапурин) за хімічною структурою подібний до теоброміну. Пентоксифілін блокує фосфодіестеразу і сприяє накопиченню в тканинах 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.

Міотропні 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 мембраностабілізуювальні, 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

однобічного 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 механізмі розвитку мігрені відіграє серотонін. Стимулюючи 5-HT_{2A}-рецептори, даний медіатор спричиняє спазм артерій і вен. Активація 5-HT₁-рецепторів серотоніном супроводжується розширенням периферичних судин і спазмом церебральних судин. Серотонін розширює артеріоли і спазмує вени, 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-HT_{1D} і 5-HT_{1B}.

Препарати для лікування мігрені класифікують таким чином.

I Препарати для купірування гострих нападів мігрені.

1 Алкалоїди маткових ріжків: ерготамін, дигідроерготамін.

2 Похідні індолу: суматриптан.

3 Ненаркотичні аналгетики: парацетамол, напроксен, аспірін, 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-HT_{1D}-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.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фармакологія / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін. / За ред. І.С. Чекмана. - К.: Вища школа, 2001. - 598 с.
2. Харкевич Д.А. Фармакологія. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. - 664 с.
3. Фармакологія / Под ред. В.М. Виноградова. - Л., 1985. - 515 с.
4. Фармакологія с общей рецептурой / В.В. Бабак, В.В. Бондур, И.А. Борзенко и др. / Под ред. И.С. Чекмана. - К., 1999. - 456 с.
5. Виноградов В.М., Каткова Е.Б., Мухин Е.А. Фармакологія с рецептурой. - Санкт-Петербург: Спецлит, 2000. - 831 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - Харьков: Торсинг, 1997. - Т. 1. - 560 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - Харьков: Торсинг, 1997. - Т. 2. - 592 с.
8. Компендіум 1999/2000 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОРІОН, 1999. - 1200 с.
9. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: ОVPEE - Астрафармсервис, 2000.- 1408 с.
10. Лекарственные средства: Справочник / Под ред. М.А. Клюева. - Москва: АО «Книжный Дом Локус», 1996. - 568 с.
11. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. / Пер. с англ. - М.; С.–Пб.: Бином-Невский Диалект, 1998. - Т. 1. - 612 с.