

# ФАРМАКОЛОГІЯ

Висоцький І.Ю.  
Храмова Р.А.



Міністерство охорони здоров`я України  
Міністерство освіти і науки України

**Висоцький І.Ю., Храмова Р.А.**

# **ФАРМАКОЛОГІЯ**

**У трьох частинах  
Частина 3**

*Рекомендовано вченою радою Сумського державного  
університету як навчальний посібник*

Суми  
Видавництво СумДУ  
2009

**ББК 52.81я73**

**В 53**

**УДК 615 (075.8)**

Рекомендовано до друку вченою радою Сумського державного  
університету  
(протокол № 8 від 12.03.2009 р.)

Рецензенти:

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

**Висоцький І.Ю., Храмова Р.А.**

**В 53** Фармакологія: Навчальний посібник: У трьох частинах. - Суми:  
Вид-во СумДУ, 2009. – Ч. 3. - 233 с.

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

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

**ББК 52.81я73**

© І.Ю. Висоцький, Р.А. Храмова, 2009

© Вид-во СумДУ, 2009

# ЗМІСТ

<b>ПЕРЕДМОВА</b> .....	3
<b>Розділ VI. ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПРОЦЕСИ ОБМІНУ</b>	
Вітамінні препарати.....	5
Препарати водорозчинних вітамінів.....	5
Тіамін (вітамін В <sub>1</sub> ).....	5
Рибофлавін (вітамін В <sub>2</sub> ).....	7
Нікотинава кислота і нікотинамід (вітамін В <sub>3</sub> або вітамін РР).....	8
Пантотенова кислота (вітамін В <sub>5</sub> ).....	10
Піридоксин (вітамін В <sub>6</sub> ).....	10
Ціанокобаламін (вітамін В <sub>12</sub> ).....	12
Фолієва кислота (вітамін В <sub>с</sub> ).....	13
Аскорбінова кислота (вітамін С).....	14
Рутин (вітамін Р).....	16
Жиророзчинні вітаміни.....	17
Ретинол (вітамін А).....	17
Ергокальциферол (вітамін D).....	19
Токоферол (вітамін Е).....	21
Нафтохінон (вітамін К).....	23
Невітамінні кофактори.....	23
Гормональні препарати.....	24
Препарати гормонів гіпоталамуса.....	26
Препарати гормонів передньої частки гіпофіза.....	26
Адренкортикотропний гормон.....	27
Соматотропний гормон (гормон росту).....	28
Тиреотропний гормон.....	29
Фолікулостимулювальний гормон.....	29
Лютеїнізуючий гормон.....	29
Лактотропний гормон.....	30
Меланоцитостимулювальні гормони.....	30
Препарати гормонів задньої частки гіпофіза.....	31
Препарати гормонів щитовидної залози.....	32
Антитереодні засоби.....	34
Кальцитонін (тирокальцитонін).....	35
Препарат гормону паращитовидних залоз.....	36

Препарати гормонів підшлункової залози і синтетичні протидіабетичні засоби.....	36
Гіпоглікемічні препарати для перорального застосування.....	40
<i>Похідні сульфанілсечовини.....</i>	41
<i>Бігуаніди.....</i>	42
<i>Різні препарати.....</i>	42
Глюкагон.....	43
Препарати гормонів кори надниркових залоз.....	44
Глюкокортикоїди.....	44
Мінералокортикоїди.....	50
Препарати статевих гормонів.....	51
Препарати жіночих статевих гормонів.....	51
<i>Естрогени.....</i>	51
<i>Антиестрогени.....</i>	53
<i>Гестогени.....</i>	53
<i>Антигестогенні засоби.....</i>	54
Гормональні контрацептивні засоби.....	55
<i>Комбіновані естроген-гестогенні препарати.....</i>	55
<i>Препарати, що містять мікродози гестогенів.....</i>	57
<i>Пролонговані прогестинвмісні препарати.....</i>	57
<i>Посткоїтальні контрацептиви.....</i>	58
<i>Вагінальні контрацептиви.....</i>	58
<i>Чоловічі контрацептиви.....</i>	58
Препарати гормонів чоловічих статевих залоз (андрогени).....	59
<i>Антиандрогени.....</i>	60
Анаболічні стероїди.....	61
Протиалергічні засоби.....	62
Засоби, що застосовують для лікування алергічних реакцій негайного типу.....	64
Глюкокортикоїди.....	64
Антигістамінні засоби.....	65
Засоби, що перешкоджають вивільненню із сенсibilізованих тучних клітин і базофілів гістаміну та інших медіаторів алергії.....	67
Інгібітори лейкотрієнових рецепторів.....	68
Засоби, що зменшують прояви алергічних реакцій.....	68
Засоби, які застосовують для лікування алергічних реакцій уповільненого типу.....	70
Імунодепресанти (імуносупресори).....	70

Цитостатики.....	71
Глюкокортикоїди.....	72
“Малі” імунодепресанти.....	73
Імуномодулятори.....	74
Протиатеросклеротичні засоби.....	76
Засоби, які знижують рівень холестерину у крові.....	78
Статини (інгібітори синтезу холестерину).....	78
Секвестранти жовчних кислот.....	79
Антиоксиданти.....	80
Засоби, що зменшують рівень тригліцеридів (ЛПДНЩ) у крові.....	81
Препарати фіброєвої кислоти.....	81
Засоби, що зменшують рівень холестерину (ЛПНЩ) і тригліцеридів (ЛПДНЩ) у крові.....	81
Препарати ніотинової кислоти.....	81
Ненасичені жирні кислоти.....	82
Антикоагулянти.....	83
Ангіопротектори.....	83
Антиоксиданти.....	84
Засоби для лікування ожиріння.....	85
Засоби, що пригнічують апетит.....	86
Засоби, що впливають на катехоламінергічну систему.....	86
Засоби, що впливають на катехоламінергічну і серотонінергічну системи.....	87
Засоби, які стимулюють ліполіз і термогенез (β <sub>3</sub> -адреноміметики).....	87
Засоби, які порушують всмоктування жирів у кишечнику.....	87
Засоби, які замінюють жири.....	87
Засоби, які замінюють вуглеводи.....	88
Засоби, які застосовують для лікування остеопорозу і дистрофічних змін хрящової тканини.....	88
Засоби для лікування дистрофічних змін хрящової тканини (остеохондрозів і остеоартрозів).....	92
Плазмозамінники. Розчини для підтримки водно-сольової та кислотно-лужної рівноваги. Засоби для парентерального харчування.....	93
Кислоти і луги. Солі лужноземельних і лужних металів.....	97
Кислоти.....	97
Луги.....	98

Препарати лужних і лужноземельних металів.....	100
<b>Розділ VII. ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ</b>	
Антисептики та дезінфікуючі засоби.....	104
Детергенти.....	106
Похідні нітрофурану.....	106
Група фенолу та його похідних.....	107
Барвники.....	108
Галогеновмісні препарати.....	109
Препарати, що містять хлор.....	109
Йодовмісні сполуки.....	110
Окисники.....	110
Сполуки важких металів.....	110
Спирти.....	113
Альдегіди.....	113
Кислоти та луги.....	114
Препарати рослин, що містять бактерицидні засоби.....	115
Хіміотерапевтичні засоби.....	115
Антибіотики.....	115
β-Лактамні антибіотики.....	118
Пеніциліни.....	119
<i>Біосинтетичні пеніциліни.....</i>	119
<i>Напівсинтетичні пеніциліни.....</i>	121
Цефалоспорини.....	124
<i>Цефалоспорини I покоління.....</i>	125
<i>Цефалоспорини II покоління.....</i>	125
<i>Цефалоспорини III покоління.....</i>	126
<i>Цефалоспорини IV покоління.....</i>	126
Монобактами.....	127
Карбапенеми.....	128
<i>Препарати I покоління.....</i>	128
<i>Препарати II покоління.....</i>	128
Макроліди і азаліди.....	129
<i>Препарати I покоління.....</i>	130
<i>Препарати II покоління.....</i>	131
<i>Препарати III покоління (азаліди).....</i>	131
Тетрацикліни.....	132
Левоміцетини.....	134
Аміноглікозиди.....	136
Поліміксини (циклічні поліпептиди).....	138

Рифаміцини.....	140
Лінкозаміди.....	141
Глікопептиди.....	142
Фузидин (фузидієва кислота).....	142
Антибіотики для місцевого застосування.....	143
Сульфаніламідні засоби.....	144
Комбіновані препарати сульфаніламідів з триметопримом.....	147
Синтетичні протимікробні засоби різної хімічної будови.....	148
Хіноліни.....	148
<i>Хіноліни I покоління</i> .....	148
<i>Хіноліни II покоління</i> .....	149
<i>Хіноліни III покоління (фторхінолони, “системні” хіноліни)</i> .....	150
Нітрофурани.....	152
Похідні хіноксаліну.....	153
Оксазолідони.....	154
Протитуберкульозні засоби.....	155
Похідні ізонікотинової кислоти.....	158
Антибіотики групи рифаміцину.....	160
Аміноглікозиди.....	160
Похідні парааміносаліцилової кислоти.....	163
Противірусні засоби.....	164
Протигрипозні засоби.....	165
Протигерпетичні і протицитомегаловірусні препарати.....	167
Засоби, які впливають на вірус імунodefіциту людини.....	169
Засоби, які впливають на риновіруси та пікорнавіруси (РНК-віруси).....	170
Препарати, які діють на вірус натуральної віспи.....	171
Противірусні засоби широкого спектра дії (у тому числі ефективні при гепатитах В і С).....	171
Противпротозойні засоби.....	173
Протималарійні засоби.....	173
<i>Гематошизотронні засоби</i> .....	175
<i>Гістошизотронні засоби</i> .....	177
<i>Гамонтотронні засоби</i> .....	177
<i>Принципи вибору протималарійних засобів</i> .....	177
Засоби для лікування амебіазу.....	178
Засоби для лікування лямбліозу.....	181
Засоби для лікування трихомонадозу.....	181
Засоби для лікування токсоплазмозу.....	182



Засоби для лікування балантидіазу.....	182
Засоби для лікування лейшманіозу.....	182
Засоби для лікування трипаносомозу.....	183
Протигрибкові засоби.....	184
Засоби для лікування системних мікозів.....	184
Засоби для лікування епідермомікозів.....	186
Препарати для лікування кандидомікозів.....	188
Протиглистні засоби.....	189
Засоби для лікування кишкових гельмінтозів.....	189
<i>Засоби для лікування кишкових нематодозів.....</i>	189
<i>Засоби для лікування кишкових цестодозів.....</i>	192
<i>Засоби, що застосовують при кишкових трематодозах.....</i>	194
Засоби для лікування позакишкових гельмінтозів.....	194
<i>Засоби для лікування позакишкових нематодозів.....</i>	194
<i>Засоби для лікування позакишкових трематодозів.....</i>	195
<i>Засоби для лікування позакишкових цестодозів.....</i>	196
Протипухлинні засоби.....	196
Алкілувальні засоби.....	198
Антиметаболіти.....	200
Протипухлинні антибіотики.....	201
Препарати рослинного походження.....	202
Ферментні препарати.....	203
Гормональні препарати та їх аналоги.....	203
Цитокіни.....	205
Моноклональні антитіла.....	205
Радіопротектори. Препарати, які сприяють виведенню радіонуклідів.....	206
Невітамінні кофактори.....	209
Роль мікроелементів цинку і міді в організмі людини.....	212
Загальні принципи лікування гострих отруень.....	213
Видалення отрути.....	214
Видалення отрути, що не всмокталася.....	214
Видалення токсичної речовини із кровотоку.....	216
Усунення дії (інактивація) токсичної речовини.....	217
Антидоти, які зв'язують отруту і сприяють її видаленню із організму.....	218
Антидоти, які прискорюють біотрансформацію отрути до нетоксичних метаболітів.....	219
Антидоти – фармакологічні антагоністи.....	219

Симптоматична терапія при гострих отруєннях.....	219
Антивітаміни.....	221
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	224

# ПЕРЕДМОВА

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

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

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

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

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

також відомості про специфіку кожного препарату можна знайти у відповідних довідниках.

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

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

## ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПРОЦЕСИ ОБМІНУ

### ВІТАМІННІ ПРЕПАРАТИ

Вітамінні препарати - це препарати природних вітамінів рослинного, тваринного і синтетичного походження, необхідні для здійснення нормального обміну речовин у організмі (білкового, ліпідного, вуглеводного, мінерального).

Вітамінні препарати призначають при їх дефіциті в організмі, а також для цілеспрямованої регуляції обміну речовин при певних видах патології.

Недостатність вітамінів (авітаміноз і гіповітаміноз) розвивається в результаті недостатнього надходження їх до організму, порушення засвоєння вітамінів при певних захворюваннях або у результаті підвищеної потреби організму у вітамінах (під час вагітності, лихоманки, тиреотоксикозу та ін.).

Препарати вітамінів залежно від їх розчинності класифікують на дві групи.

1 Водорозчинні: препарати вітамінів С, Р, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>с</sub>, РР.

2 Жиророзчинні: препарати вітамінів А, Е, К, D.

### ПРЕПАРАТИ ВОДРОЗЧИННИХ ВІТАМІНІВ

#### Тіамін (вітамін В<sub>1</sub>)

Тіамін міститься у висівках насіння злаків, рисі, горосі, дріжджах та інших продуктах рослинного і тваринного походження.

У медицині використовують *тіаміну бромід* і *тіаміну хлорид* для приймання всередину і парентерального введення. В організмі тіамін фосфорилується і перетворюється у тіамінфосфат і тіаміндифосфат. Останній (*кокарбоксілаза*) є найбільш активним. У цій формі препарат бере участь у декарбоксілюванні кетокислот:

- пірвіноградної кислоти, яка необхідна для утворення ацетату, який використовується у синтезі ацетил-КоА, ацетилхоліну, стероїдних гормонів, жирних кислот;

-  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти, яка бере участь у циклі трикарбонних кислот (Кребса), в процесі якого утворюються молекули АТФ, необхідні для роботи транспортних іонних насосів, біосинтетичних процесів та ін.

Також тіаміндіфосфат є коферментом транскетолази (ключового ферменту пентозофосфатного циклу, необхідного для утворення нікотинамідних нуклеотидів, жирних кислот, нуклеїнових кислот, білків та ін.).

Таким чином, тіамін регулює вуглеводний, енергетичний, білковий та інші види обміну, лікує метаболічний ацидоз. При гіповітамінізмі В<sub>1</sub> розвиваються неврити, м'язова слабкість, порушується чутливість. У тяжких випадках (захворювання бері-бері) розвиваються парези і паралічі. Спостерігаються порушення з боку серцево-судинної системи, дистрофічні процеси у серці, набряки і диспептичні явища.

Активуючи аеробне окиснення вуглеводів і катаболізм глюкози у циклі трикарбонних кислот, тіамін активує енергетичний обмін, розширює коронарні судини, покращує кровопостачання міокарда та стимулює його скоротливу активність.

Препарат проявляє виражений вплив на периферичну нервову систему, при запальних захворюваннях якої порушується вуглеводний обмін і відбувається накопичення недоокислених продуктів, розвивається ацидоз (це є причиною розвитку больового синдрому при радикалітах, невритах, невралгіях). Нормалізація вуглеводного, енергетичного обмінів, активізація синтезу ацетилхоліну під впливом тіаміну сприяє відновленню нервової передачі до органів. Тіамін знижує рівень глюкози і молочної кислоти у плазмі крові, що дозволяє використовувати його для лікування діабету.

У ЦНС тіамін сприяє синтезу ГАМК, серотоніну, ацетилхоліну, нормалізуючи процеси збудження та гальмування. У шлунково-кишковому тракті вітамін нормалізує моторну і секреторну функції. Також тіамін активує епітелізацію шкіри та слизових оболонок.

Вітамін В<sub>1</sub> приймають всередину, вводять внутрішньом'язово, внутрішньовенно краплинно. Він активно всмоктується у кишечнику, добре проникає у різні тканини, легко проходить через плаценту. У печінці зазнає фосфорилування. Виводиться нирками.

Тіамін призначають при гіпо- та авітамінозах вітаміну В<sub>1</sub>, серцевій недостатності, тахіаритміях, ішемічній хворобі серця, периферич-

них невритах, радикулітах, невралгіях, цукровому діабеті, дерматитах, екземі, захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Тіамін - найбільш токсичний препарат із групи водорозчинних вітамінів. При його внутрішньовенному введенні є небезпека виникнення синаптоплегії (тіамін здатний утворювати комплекси з різними медіаторами), яка супроводжується зниженням артеріального тиску, аритміями, розслабленням скелетних м'язів (у тому числі дихальних), пригніченням центральної нервової системи.

При застосуванні тіаміну можливі порушення активності ферментів печінки і розвиток алергічних реакцій, аж до анафілактичного шоку.

## **Рибофлавін (вітамін В<sub>2</sub>)**

*Рибофлавін* міститься у значних кількостях у печінці, нирках, яйцях, молочних продуктах, дріжджах, злакових культурах.

Вітамін входить до складу двох коферментів ФМН (флавінмононуклеотид) і ФАД (флавінаденіндинуклеотид), які беруть участь у окислювально-відновних процесах у складі дегідрогеназ і оксидаз. ФМН і ФАД є структурними компонентами мітохондріального електрон-транспортного ланцюга (участь у тканинному диханні). Вітамін В<sub>2</sub> бере участь у обміні амінокислот, забезпечує функціонування епітеліальних тканин, кристалика ока, головного мозку.

Рибофлавін необхідний для синтезу і розпаду катехоламінів у центральній нервовій системі і периферичних тканинах. Вітамін В<sub>2</sub> сприяє синтезу еритропоєтину, який регулює в організмі кровотворення. Він бере участь в обміні інших вітамінів: піридоксину (активуєючи піридоксалькіназу, рибофлавін сприяє утворенню піридоксальфосфату), пантотенової і фолієвої кислот.

Рибофлавін трансформує короткі сині хвилі світла у більш довгі зелені, до яких сітківка ока більш чутлива, у результаті чого підвищується гострота зору.

Вітамін В<sub>2</sub> необхідний для життєдіяльності кишкової палички.

При дефіциті рибофлавіну розвиваються ангулярний стоматит, глосит, кератит, кон'юнктивіт, помутніння кристалика, атрофія зорового нерва, з'являються тріщини у куточках рота і на губах, біль в очах, світлобоязнь. З боку центральної нервової системи розвиваються іпохондрія, істерія, депресія. Знижується секреція шлунково-кишкового тракту. Розвиваються м'язова слабкість, відчуття жару в тілі.

Рибофлавін призначають всередину і місцево. Парентерально вводять рибофлавіну мононуклеотид. Рибофлавін добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті, виводиться через нирки у незміненому вигляді.

Рибофлавін призначають при гіпо- та авітамінозах, депресіях, іпохондрії, болях у ногах, судомах, ураженнях шкіри та слизових оболонок, випадінні волосся, порушеннях сутінкового зору, катаракті, порушеннях травлення.

Крім того, вітамін В<sub>2</sub> застосовують при гіпотрофіях, гіпохромних і гіперхромних анеміях, гострій гіпоксії (гостра серцева недостатність, пневмонія та ін.), дисбактеріозах, гепатитах.

Під час застосування рибофлавіну можуть спостерігатись алергічні реакції. При передозуванні препарату порушується функція нирок (відбувається закупорення каналців нефрона).

## **Нікотинова кислота і нікотинамід (вітамін В<sub>3</sub> або вітамін РР)**

*Нікотинова кислота* міститься у злаках, дріжджах, гречці, печінці, м'ясі, молоці. Частково вітамін РР синтезується в організмі людини сапрофітною мікрофлорою кишечника або із триптофану.

Вітамін РР входить до складу НАД (нікотинамідаденіндинуклеотид) і НАДФ (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат), які є основними компонентами мітохондріального (дихального) і мікросомального електрон-транспортного ланцюга. Цим зумовлена участь нікотинової кислоти в усіх видах обміну речовин і процесах детоксикації отрут.

Вітамін РР впливає на співвідношення процесів гальмування і збудження у центральній нервовій системі. Нікотинова кислота сприяє розвитку процесів гальмування при захворюваннях ЦНС, пов'язаних із порушенням цієї функції (неврози, істерія та ін.).

Нікотинова кислота (але не нікотинамід) розширює судини. Ця реакція супроводжується відчуттям поколювання і печіння й зумовлена вивільненням гістаміну та активацією системи кінінів.

Вітамін РР проявляє антиатерогенну дію, знижуючи синтез ліпопротеїдів низької і дуже низької густини. Вітамін чинить кардіотропну дію, як розширюючи коронарні судини і покращуючи мікроциркуляцію, так і завдяки участі НАД і НАДФ у вуглеводному та енергетич-



ному обмінах (зменшується вміст пірвіноградної та молочної кислот і підвищується вміст глікогену й АТФ).

За участю вітаміну РР відбувається перетворення трансретінолу у цис-ретінол, який використовується для синтезу родопсину в оці.

Нікотинава кислота підвищує активність фібринолітичної системи і зменшує агрегацію тромбоцитів (за рахунок зменшення утворення тромбоксану А<sub>2</sub>), підвищує утворення ретикулоцитів і нормохромних еритроцитів.

Під впливом нікотинавої кислоти у печінці зростає синтез і підвищується виділення жовчі, покращується травлення. Крім того, нікотинава кислота підвищує дезінтоксикаційну функцію печінки, активуючи процеси кон'югації і метилювання токсичних речовин.

При дефіциті вітаміну РР розвивається пелагра. Спостерігаються зміни з боку психіки (деменція - розумова відсталість, загальмованість, галюцинації, спинномозкові паралічі), органів травлення (діарея, стоматит, глосит) і шкіри (дерматит, пігментація відкритих частин тіла).

Вітамін В<sub>3</sub> та його амід вводять парентерально і призначають всередину. Він добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Часткова біотрансформація відбувається у печінці, виводиться вітамін через нирки.

Нікотинава кислота синтезується печінкою та еритроцитами із триптофану за участю вітамінів В<sub>2</sub> і В<sub>6</sub>.

Нікотинаву кислоту призначають при гіпо- та авітамінозах (пелагри), атеросклерозі (у дозах від 3 до 9 грамів на добу), облітеруючому ендартеріїті і хворобі Рейно, мігрені, спазмах жовчато- та сечовивідних шляхів, тромбозах, серцевій недостатності, ішемічній хворобі серця, гіпоацидних станах, гастроентеритах, гіпохромних анеміях (разом із препаратами заліза), отруєннях різними отрутами, для профілактики діабету.

Значна частина ускладнень пов'язана з вивільненням гістаміну та активацією кінінів: зниження артеріального тиску, запаморочення, почервоніння та свербіння шкіри, підвищення секреції шлунково-кишкового тракту, печіння при сечовипусканні. Тривале вживання нікотинавої кислоти може призвести до жирової дистрофії печінки (попереджують вживанням продуктів з високим вмістом метіоніну - сир та ін.), диспептичними порушеннями та ін.

## Пантотенова кислота (вітамін В<sub>5</sub>)

*Пантотенова кислота* міститься у дріжджах, печінці, яйцях, ікрі риби, злаках, цвітній капусті. Частково вітамін синтезується мікрофлорою кишечника.

Пантотенова кислота входить до складу коензиму А, який транспортує ацетат та інші ацильні групи. Вона необхідна для окиснення і синтезу жирних кислот, декарбоксілювання кетокислот (піровиноградної,  $\alpha$ -кетоглутарової та ін.), синтезу лимонної кислоти (в циклі Кребса), кортикостероїдів, ацетилхоліну. Вітамін В<sub>5</sub> забезпечує нормальну структуру клітинних мембран, сприяє передачі нервових імпульсів у холінергічних синапсах.

Недостатність пантотенової кислоти у людей практично не виявляється. При призначенні спеціальної дієти (для створення гіповітамінозу) спостерігаються стомлюваність, порушення сну, головні болі, диспептичні розлади, м'язові болі.

Препарат призначають всередину і внутрішньом'язово. Вітамін добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, не зазнає біотрансформації. Виводиться через нирки (70%) та печінку (30%).

Вітамін В<sub>5</sub> застосовують у вигляді кальцію пантотенату при невритах, невралгіях, алергіях, захворюваннях органів дихання, післяопераційній атонії кишечника, жировому переродженні печінки, апатії, слабості, порушеннях нервово-м'язового апарату.

Іноді при терапії пантотеновою кислотою можуть спостерігатися диспептичні розлади.

## Піридоксин (вітамін В<sub>6</sub>)

Вітамін В<sub>6</sub> представлений 3 сполуками: *піридоксин* (цю назву використовують для позначення всіх речовин з В<sub>6</sub>-вітамінною активністю), *піридоксаль* і *піридоксамін*.

Піридоксин міститься у дріжджах, злаках, бобових, бананах, м'ясі, рибі, печінці, нирках. Також вітамін синтезує мікрофлора кишечника.

Основною формою, в яку перетворюється вітамін В<sub>6</sub>, є піридоксальфосфат. Він бере участь у процесах азотистого обміну. Піридоксин сприяє транспорту амінокислот із кишечника у кров і з кровоносного русла у тканини, активує процеси переамінування, дезамінуван-

ня, декарбоксілювання амінокислот. Це дуже важливі процеси. Наприклад, при декарбоксілюванні глутамінової кислоти утворюється гама-аміноасляна кислота (гальмівний медіатор у ЦНС). За участю вітаміну В<sub>6</sub> із амінокислоти триптофану утворюється серотонін (гальмівний медіатор у ЦНС), із тирозину утворюються дофамін і норадреналін.

При дезамінуванні амінокислот утворюються піровиноградна,  $\alpha$ -кетоглутарова і щавлевоцтова кислоти, які, сполучаючись з коензимом А, утворюють ключовий продукт циклу Кребса - ацетилкоензим А.

Піридоксин виявляє кардіотонічний, гепатотропний (підвищує синтез білків, вуглеводів, активує дезінтоксикаційну функцію печінки), кровотворний (стимулює еритропоез на фоні інтоксикацій, активує лейкопоез) ефекти.

Вітамін В<sub>6</sub> впливає на жировий обмін: сприяє перетворенню лінолевої кислоти у ненасичену арахідонову кислоту, знижує рівень холестерину і ліпідів при атеросклерозі.

Гіповітаміноз В<sub>6</sub> вивчають, створюючи його штучним чином у добровольців. При цьому розвиваються себорейний дерматит на обличчі, глосит, стоматит, судоми.

Піридоксин і піридоксальфосфат вводять під шкіру, внутрішньом'язово, внутрішньовенно і призначають всередину. Препарати добре всмоктуються із шлунково-кишкового тракту і надходять у печінку, де піридоксин зазнає фосфорилування. Виводиться вітамін через нирки.

Піридоксин призначають при міокардіодистрофії, міокардіосклерозі, гепатиті, токсичній анемії, агранулоцитозі, променевої хворобі, хорей, паркінсонізмі, захворюваннях периферичної нервової системи (неврити), інтоксикаціях. Препарат призначають під час лікування протитуберкульозними засобами для профілактики порушень з боку центральної нервової системи.

Під час лікування вітаміном В<sub>6</sub> можуть спостерігатися оніміння кінцівок, алергічні реакції, підвищення кислотності шлункового соку.

При гіпервітамінозі порушуються білковий, вуглеводний і жировий обміни, розвиваються дегенеративні зміни з боку центральної нервової системи і паренхіматозних органів.

## Ціанокобаламін (вітамін В<sub>12</sub>)

*Ціанокобаламін* міститься у продуктах тваринного походження, особливо у великих кількостях у яловичій печінці та нирках. У природі вітамін синтезується синьо-зеленими водоростями, актиноміцетами, бактеріями. В організмі людини і тварин вітамін В<sub>12</sub> синтезується мікрофлорою кишечника, однак це не має суттєвого значення, оскільки ціанокобаламін в основному всмоктується у тонкому кишечнику.

В організмі ціанокобаламін перетворюється у кофактор кобамід, який входить до складу ряду відновлювальних ферментів (редуктаз). Редуктази відновлюють фолієву кислоту в тетрагідрофолієву, яка активує синтез нуклеїнових кислот, білків та поділ клітин, проявляючи таким чином анаболічну дію. Кобамід сприяє збереженню ненасичених зв'язків у жирних кислотах, проявляючи мембраностабілізуючий ефект. Крім того, він сприяє утворенню метіоніну із гомоцистеїну, поставляючи таким чином метильні групи, необхідні для синтезу холіну, ацетилхоліну, а також перетворює метилмалонову кислоту в янтарну, що є важливою ланкою у синтезі мієліну.

При гіповітамінозі вітаміну В<sub>12</sub> відбувається синтез “дефектної” ДНК у всіх клітинах організму. Найбільш виражені зміни розвиваються у швидкопроліферуючих клітинах, наприклад, у клітинах кісткового мозку (розвивається мегалобластична анемія). Пошкоджуються також система травлення (язик стає яскраво-червоним, гладеньким, атрофується слизова оболонка шлунка, розвивається ахілія) і нервова система (парестезії, больові відчуття по ходу нервів, порушення ходи).

Ціанокобаламін призначають парентерально (внутрішньом'язово, внутрішньовенно), а його кофактор - всередину. Для всмоктування вітаміну В<sub>12</sub> із шлунково-кишкового тракту необхідна наявність спеціального мукопротеїну (внутрішній фактор Касла), який синтезується парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка. Цей мукопротеїн захищає ціанокобаламін від поглинання мікроорганізмами кишечника. Всмоктування вітаміну В<sub>12</sub> відбувається пасивно і активно (за участю білків-транспортів), а також шляхом піноцитозу в тонкій кишці. При хронічному панкреатиті (низькому значенні рН) всмоктування вітаміну В<sub>12</sub> може порушуватися.

У крові вітамін зв'язується зі спеціальними білками-переносниками, які транспортують його у тканини. Кобамід краще

проникає через гематоенцефалічний бар'єр, ніж ціанокобаламін. Накопичується вітамін В<sub>12</sub> у печінці, звідки із жовчю надходить у кишечник і знову всмоктується. Період напіввиведення із печінки становить близько 12 місяців. Основний шлях елімінації із організму - нирки (близько 93% препарату).

Основними показаннями до застосування ціанокобаламіну є злаякісна мегалобластична анемія, гіпохромна і гіпопластична анемії, радикуліти, дегенеративні зміни у центральній нервовій системі, жирова дистрофія печінки, променева хвороба, гіпотрофії у дітей, стани після перенесених захворювань і травм.

При терапії ціанокобаламіном можливі алергічні реакції, підвищена збудливість, тахікардія, болі в ділянці серця, ліпідна інфільтрація печінки.

## **Фолієва кислота (вітамін В<sub>с</sub>)**

*Фолієва кислота* міститься у рослинах: зеленому горосі, моркві, картоплі, яєчному жовтку, печінці, м'ясі, рибі та інших продуктах. Мікрофлора кишечника людини також синтезує фолієву кислоту.

Фолієва кислота в організмі за наявності вітамінів В<sub>12</sub>, С і біотину відновлюється до тетрагідрофолієвої кислоти, яка є кофактором ряду ферментів, які беруть участь у транспорті одновуглецевих радикалів (метильної групи, оксиметилу, метилену та інших). Останні необхідні для синтезу вуглецевого ланцюга пуринових і піримідинових основ, білків, амінокислот. У результаті активуються поділ і ріст клітин, регенеративні процеси.

Недостатність фолієвої кислоти тісно пов'язана з дефіцитом ціанокобаламіну. Клінічні прояви дефіциту цих вітамінів ідентичні. Різна в тому, що неврологічні порушення частіше розвиваються при дефіциті вітаміну В<sub>12</sub>, ніж при дефіциті лише фолієвої кислоти. Зміни з боку периферичної крові й кісткового мозку подібні (макроцитарна, мегалобластична анемія). Можуть спостерігатися лейкопенія й ураження шлунково-кишкового тракту.

Фолієва кислота всмоктується у тонкому кишечнику. Розподіляється по різних тканинах організму. Вітамін депонується у печінці, значна кількість міститься у лікворі. Виводиться із організму фолієва кислота разом із жовчю, частково - через нирки у незміненому вигляді.

Застосовують фолієву кислоту при макроцитарній, мегалобластичній, гіпохромній і гіпопластичній анеміях у дітей та дорослих, анеміях вагітних, спру, лейкопеніях, тромбоцитопеніях, агранулоцитозі, ентеритах, дефектах слизових оболонок і шкіри, гіпотрофіях у дітей, а також при ранах, які погано загоюються.

При терапії фолієвою кислотою можливі диспептичні явища, безсоння, порушення функції нирок за рахунок гіпертрофії епітелію каналців, новоутворення (особливо небезпечно призначати фолієву кислоту людям похилого віку, які мають схильність до онкологічних захворювань).

## **Аскорбінова кислота (вітамін С)**

*Аскорбінова кислота* у значних кількостях міститься в овочах, фруктах, ягодах, хвої, шипшині, листі і ягодах чорної смородини та ін. У організмі людини вітамін С не синтезується.

Основні ефекти аскорбінової кислоти пов'язані з її участю в окисно-відновних процесах, при яких аскорбінова кислота перетворюється у дегідроаскорбінову. Це зворотний процес, завдяки якому забезпечується транспорт водневих іонів.

Аскорбінова кислота каталізує:

- перетворення фолієвої кислоти у тетрагідрофолієву, яка бере участь у синтезі нуклеїнових кислот і білків;
- синтез гіалуронової кислоти (речовина, яка зменшує проникність судинної стінки);
- синтез норадреналіну із тирозину і стероїдних гормонів із холестерину;
- синтез колагену (структурний компонент хрящів, кісток та інших видів сполучної тканини), чим забезпечує рубцювання ран, виразок та ін.;
- синтез карнітину, який забезпечує утилізацію жирних кислот як джерела енергії.

Крім того, аскорбінова кислота забезпечує біозасвоєння заліза із шлунково-кишкового тракту, сприяючи перетворенню окисного заліза у закисне.

Вітамін С стимулює функціональну активність компонентів дихального ланцюга печінки, посилюючи детоксикаційну і синтетичну функції органа.

Під впливом вітаміну С активується неспецифічний імунітет за рахунок підвищення синтезу інтерферону, активації фагоцитозу, хемотаксису лейкоцитів, збільшення синтезу антитіл.

У значних дозах аскорбінова кислота пригнічує процес синтезу і секреції інсуліну.

Вітамін С проявляє антиоксидантну активність як всередині, так і ззовні клітини за рахунок відновлення вільних радикалів кисню за наявності глутатіону та  $\alpha$ -токоферолу. Аскорбіновій кислоті притаманна протиатеросклеротична дія.

Дефіцит вітаміну С супроводжується розвитком гіпо- та авітамінозу (цинга). Проявляється це стомлюваністю, сухістю шкіри, геморагічними висипаннями на шкірі, гінгівітом і кровотечею із ясен, розхитуванням зубів, крововиливами у м'язи, болями у кінцівках, порушеннями функцій внутрішніх органів (печінки, серця та ін.), знижується імунітет.

Вітамін С призначають всередину, вводять внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Всмоктування аскорбінової кислоти починається в ротовій порожнині і продовжується у кишечнику за участю глюкози. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 4 години. Із крові аскорбінова кислота найкраще проникає у лейкоцити, тромбоцити, гіпофіз, око, надниркові залози і печінку.

Біотрансформується вітамін С у печінці, екскреція його метаболітів здійснюється в основному через нирки.

Аскорбінову кислоту застосовують для профілактики і лікування авітамінозу (цинги) та гіповітамінозу у зимово-весняний сезон року; при інтенсивних спортивних тренуваннях; під час лікування вірусних та бактеріальних інфекцій; при стресах, гіпоксіях, метаболічному і дихальному ацидозах (на фоні захворювань серцево-судинної та дихальної систем), геморагічному синдромі, запальних і алергічних реакціях; у комбінації з препаратами заліза, вітамінів Е (вітамін С є потужним відновником активної форми токоферолу) і D. Препарат призначають вагітним, під час годування груддю. Показаний препарат при терапії психічних порушень, під час лікування гострих гіпотензій, шоківих станів, атеросклерозу, променевої хвороби, регенеративних процесів, що мають в'ялий перебіг. Рационально використовувати вітамін С при тривалому лікуванні хворих нестероїдними протизапальними засобами, антибіотиками (тетрациклінами та ін.), які виводять аскорбінову кислоту із організму.

У терапевтичних дозах аскорбінова кислота переноситься хворими добре. При призначенні великих доз протягом тривалого часу можуть пошкоджуватися острівцевий апарат підшлункової залози, нирки. Це супроводжується підвищенням артеріального тиску.

Надлишок аскорбінової кислоти розвиває схильність до тромботворення, гемоліз еритроцитів, можливі геморагії, оскільки знижується агрегація тромбоцитів, можливі переривання вагітності (результат підвищеного синтезу естрогенів), підвищена збудливість центральної нервової системи, алергічні реакції.

## **Рутин (вітамін Р)**

*Рутин* об'єднує ряд речовин, які належать до групи біофлавоноїдів (похідні флавону), що містяться у цитрусових, чорній смородині, плодах шипшини, чорноплідної горобини, зеленому чаї та ін.

Рутину притаманні антиоксидантні властивості. Вітамін сприяє перетворенню аскорбінової кислоти у монодегідроаскорбінову (яка добре проникає всередину клітин) і запобігає перетворенню останньої у неактивну форму - дикетогулонову кислоту. Рутин сприяє депонуванню вітаміну С (у надниркових залозах, печінці та інших органах) і уповільнює його виведення із організму. На судинну стінку вітамін Р діє як синергіст аскорбінової кислоти: знижує проникність судин, що є результатом пригнічення активності гіалуронідази. Проявляючи антиоксидантні властивості, вітамін Р попереджує окиснення в організмі адреналіну і жирних кислот, підвищує стійкість тканин при променевої терапії.

За недостатності рутину в першу чергу підвищується проникність судинної стінки.

Вітамін Р призначають всередину, він помірно всмоктується із кишечника. У печінці рутин зазнає біотрансформації, виводиться із сечею.

Рутин призначають при підвищеній ламкості судин, при інтенсивній трансудації рідкої частини плазми, що є причиною набряків нижніх кінцівок, при холестазі, ішемії міокарда і постішемічних станах.

Побічні ефекти препарату не встановлені.



# ЖИРОРОЗЧИННІ ВІТАМІНИ

## Ретинол (вітамін А)

Вітамін А об'єднує ряд сполук: *ретинол* (вітамін А<sub>1</sub>), *дегідроретинол* (вітамін А<sub>2</sub>), *ретиаль*, *ретиноєву кислоту* та їх ефіри й ізомери, міститься вітамін А у тваринних продуктах: риб'ячому жири, печінці, коров'ячому маслі, ячному жовтку та ін.

У моркві, петрушці, щавлі, обліписі, червоноплідній горобині, шипшині, абрикосах та інших рослинах міститься провітамін А (каротин). В організмі каротини перетворюються у вітамін А.

У клітинах органів-мішеней є специфічні рецептори, які взаємодіють з комплексом ретиноїд-ретинолзв'язуючий білок. Цей комплекс проникає у ядро, де він активує гени, які відповідають за синтез білків (ферментів) і структурних комплексів тканин.

В організмі кожний ретиноїд має своє значення. Так, ретинол забезпечує ріст, диференціювання тканин, нормальну функцію репродуктивної системи. Ретиноєва кислота необхідна для диференціювання епітелію, регуляції активності рецепторів для кальцитріолу. Ретиаль забезпечує нормальне функціонування сітківки ока та ін.

Вітамін А необхідний для синтезу ферментів, необхідних для активації фосфаденозинофосфосульфату (ФАФС), який входить до складу:

- мукополісахаридів: хондріотинсірчаної кислоти та ін. компонентів сполучної тканини, хрящів, кісток; гіалуранової кислоти, гепарину;
- сульфоцереброзидів;
- таурину, який необхідний для синтезу таурохолевої кислоти і соматотропного гормону, а також для забезпечення синаптичної передачі збудження;
- ферментів печінки, що забезпечують дезінтоксикаційну функцію.

Ретинол бере участь у синтезі соматомединів А, В і С, які сприяють синтезу білків м'язової тканини, включенню фосфатів і тимідину у ДНК, проліну в колаген, уридину у РНК, а також пригнічують ліполіз.

Вітамін А стимулює синтез статевих гормонів, а також бере участь у формуванні і функціонуванні виличкової залози, селезінки, лімфоїдної тканини. Він необхідний для підтримання активності фагоцитів, синтезу імуноглобулінів, інтерферону, лізоциму.

Ретинол стимулює синтез ферментів епітеліальних тканин, попереджує надмірне ороговіння епітелію, активує рецептори для кальцитріолу.

Велике значення має ретинол для підтримання гостроти зору і сутінкової адаптації ока. Він необхідний для синтезу фоточутливого пігменту сітківки - родопсину, який міститься у спеціальних клітинах сітківки (паличках), чутливих до світла слабкої інтенсивності. Родопсин складається із ретиналю (альдегідна форма вітаміну А), зв'язаного з білком опсином. Під дією світла родопсин розпадається, що є причиною генерації імпульсів. Кінцеві продукти розпаду - ретиналь і опсин. Під дією ферменту дегідрогенази ретиналь відновлюється до ретинолу. В темряві відбувається ресинтез зорового пурпуру, що підвищує гостроту зору при слабкому освітленні.

За недостатності вітаміну А розвивається гемералопія ("куряча сліпота"). Також уражається епітелій шкіри та слизових оболонок: відбувається перетворення різних видів епітелію у багатошаровий плоский. Посилюються процеси ороговіння. Шкіра стає сухою, з'являються висипання, лущення. Вражаються слизові оболонки очей, рогівка стає сухою (ксерофтальмія) і може розм'якшуватися (кератомалія). У тяжких випадках авітамінозу розвивається повна сліпота. Також вражаються верхні дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт, сечостатева система. Порушення цілісності шкіри та слизових оболонок, зниження імунітету сприяють інфікуванню організму. Недостатність ретинолу у тварин є причиною порушень сперматогенезу, атрофії сім'яників, кератинізації піхви і маткових труб, розсмоктування плаценти і спонтанних викиднів.

Ретинол і каротиноїди добре всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Для їх всмоктування важлива достатня кількість жирної їжі та жовчі. У крові вітамін А сполучається із спеціальним білком, який синтезується у печінці. Зазначений комплекс взаємодіє зі специфічними рецепторами мембран тканин. У результаті взаємодії вільний ретинол надходить у клітину, а зв'язуючий білок повертається у систему кровообігу. Надлишок вітаміну А депонується у печінці. Там же він зазнає біотрансформації, перетворюючись у активні та неактивні метаболіти. Останні виводяться нирками та кишечником.

Вітамін А показаний для профілактики і лікування гіповітамінозу та авітамінозу, при інфекційних захворюваннях разом з вітаміном С, для лікування рахіту (з вітаміном D), при гемералопії (порушенні су-

тінкової адаптації), кератитах, ксерофтальмії, захворюваннях шкіри (псоріаз, дерматит, вугровий висип та ін.), запальних захворюваннях дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, опіках, обмороженнях, трофічних виразках. Ретинол застосовують також у стоматологічній практиці.

Ускладнення, як правило, розвиваються при гіпервітамінозі. Гостра форма отруєння вітаміном А проявляється судомою та паралічем. При хронічному передозуванні підвищується внутрішньочерепний тиск, що супроводжується головними болями, нудотою, блюванням. Розвиваються порушення зору, боязнь світла. З'являються ознаки гепато- і нефротоксичної дії вітаміну А. Крім того, спостерігаються сильні болі у животі, ногах, спині, напруження м'язів шиї, сухість шкіри, тріщини на долонях і підшвах, ламкість нігтів, збільшення печінки і селезінки.

У таких випадках вітамін А відміняють, назначають осмотичні діуретики (для зменшення внутрішньочерепного тиску), глюкокортикоїди, токоферол.

## **Ергокальциферол (вітамін D)**

До групи вітаміну D відносять *ергокальциферол* (вітамін D<sub>2</sub>) і *холекальциферол* (вітамін D<sub>3</sub>). Ергокальциферол - речовина рослинного походження, а холекальциферол утворюється у шкірі людини і тварин під впливом ультрафіолетових променів. Значна кількість вітаміну D міститься у печінці тунця, тріски, палтуса, кита, помірна - у коров'ячому молоці, жовтках яєць.

Вітаміни D<sub>2</sub> і D<sub>3</sub> фармакологічно не активні. В організмі функціонують їх активні метаболіти, які утворюються в нирках. Це гормоноподібні речовини, які регулюють обмін кальцію і фосфору. Потрапляючи всередину клітин органів-мішеней, метаболіти вітаміну D зв'язуються із цитоплазматичними рецепторами. У вигляді такого комплексу вони проникають у ядро клітин, де дерепресують гени, відповідальні за синтез специфічних і неспецифічних білків.

Під впливом вітаміну D у клітинах слизової оболонки кишечника активується синтез специфічного білка, що зв'язує кальцій, і неспецифічних білків, що сприяють всмоктуванню кальцію, магнію, фосфору із шлунково-кишкового тракту в кров. Також вітамін D стимулює синтез лужної фосфатази у слизовій кишечника, яка здійснює захоплення

кальцію із просвіту кишечника і синтез кальбіндинів, що зв'язують надлишок кальцію і захищають клітини від його пошкоджувальної дії.

За участю вітаміну D у остеокластах кісткової тканини зростає синтез остеокальцину (білка, який є матрицею для осифікації), активується синтез лужної фосфатази, яка забезпечує захоплення кальцію із крові і його відкладання у зонах росту кісток. У кістковій тканині вітамін D стимулює синтез колагену, між молекулами якого потім відбувається відкладання фосфорно-кальцієвих солей. Також активні метаболіти вітаміну D контролюють резорбцію кальцію у діафізах за рахунок утворення розчинних цитратних солей кальцію.

Під впливом вітаміну D у епітеліальних клітинах ниркових каналців зростає синтез білка, що зв'язує кальцій. Це забезпечує реабсорбцію кальцію із просвіту проксимальних каналців. За участю вітаміну D в нирках збільшується синтез лужної фосфатази (здійснює захоплення кальцію із просвіту каналців) і неідентифікованих білків (забезпечують реабсорбцію натрію, амінокислот, цитратів, карнітину і фосфатів).

Також вітамін D стимулює секрецію тиреотропного гормону та інтерлейкіну-1, пригнічує утворення  $\gamma$ -глобулінів та інтерлейкіну-2.

За недостатності вітаміну D у дітей розвивається рахіт: порушується обвапнення кісток, деформуються хребет і нижні кінцівки, розвивається гіпотонія м'язів, порушується загальний розвиток дитини. У дорослих при гіповітамінозі D розвиваються остеомаляція і остеопороз.

Всмоктується вітамін D у тонкому кишечнику. У крові зв'язується з  $\alpha$ -глобуліном і у такому вигляді транспортується до органів. Депонується вітамін D у кістках, жировій тканині, печінці, слизовій оболонці тонкої кишки та інших органах. У печінці вітамін D зазнає біотрансформації, перетворюючись спочатку в активні, а потім у неактивні метаболіти, які виводяться в основному через кишечник і лише незначною мірою - через нирки. Елімінація із організму відбувається поступово: за 21 день із організму виводиться 34% введеної дози вітаміну D. Через це існує небезпека кумуляції препарату при повторних прийманнях.

У медицині застосовують *ергокальциферол*, *кальцитріол*, *альфакальцидол*, *холекациферол (вігантол)*, *кациферол*, *риб'ячий жир*. Всі препарати призначають головним чином для профілактики та лікування рахіту. З профілактичною метою дітям до 1 року призначають 400-500 МО вітаміну D на добу. З лікувальною ме-

тою вітамін D дозуюють індивідуально, починаючи з 5000 МО на добу. Крім того, вітамін D застосовують при захворюваннях кісткової системи: остеомалаяціях, остеопорозах, переломах кісток, туберкульозі шкіри, гіпокальціємії (на фоні гіпаратиреозу, при хронічній нирковій недостатності, при введенні великої кількості цитратної крові), вовчаку шкіри і слизових оболонок, псоріазі (у вигляді мазей).

Велике значення має застосування вітаміну D<sub>3</sub> і його метаболітів для лікування остеопорозу, який у наш час широко поширюється. При цій патології кістки стають крихкими, що значно збільшує ймовірність переломів. Причинами остеопорозу є ендокринні і генетичні фактори, дефіцит вітаміну D, низький вміст кальцію у їжі, гіподинамія. Ймовірність остеопорозу зростає у людей похилого віку (частіше у жінок), що, як правило, зумовлено зменшенням продукції статевих гормонів.

У випадках, коли необхідний швидкий розвиток ефекту, препаратом вибору є кальцитріол, одночасно з ним вводять препарати кальцію.

Небажані ефекти, як правило, розвиваються при передозуванні вітаміну D. При цьому можуть спостерігатися гострі і хронічні гіпервітамінози, які супроводжуються інтенсивним усмоктуванням кальцію із кишечника і розсмоктуванням кісток. У результаті розвиваються гіперкальціємія і кальцифікація м'яких тканин, стінок судин, клапанів серця, легенів, кишечника, нирок та інших органів. Одночасно зростає утворення вільних радикалів кисню, які порушують нормальне функціонування клітинних і субклітинних мембран, що супроводжується погіршенням скоротливості міокарда, розвитком осередків мікронекрозів і аритміями. Страждає центральна нервова система: з'являються в'ялість, сонливість або різкий неспокій, судоми.

Лікування гіпервітамінозу полягає у відміні вітаміну D і призначенні кортикостероїдів, вітаміну E, препаратів магнію і калію, аскорбінової кислоти, ретинолу, тіаміну. Крім того, проводять симптоматичну терапію.

## **Токоферол (вітамін E)**

У природі виявлені  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -токофероли. Значні кількості їх містяться у злакових (овес, рис, жито та ін.), дещо менше - у м'ясі, жирах, яйцях та молоці. Основним джерелом вітаміну E для людини є рослинні олії (соняшникова, соєва, кукурудзяна, оливкова, бавовняна та ін.).

Токоферол, очевидно, не утворює коферменту. Вітамін бере участь у синтезі ліпідів, мукополісахаридів, білків (колагену, скоротливих білків скелетних і гладеньких м'язів, ферментів печінки, вазопресину і гонадотропних гормонів, гему, коензиму Q та ін.). Токоферол є одним із найпотужніших природних антиоксидантів (перевершує вітаміни А, С, Р). Вітамін Е проявляє виражений протекторний ефект щодо фосфоліпідів клітинних мембран, мембран мітохондрій і лізосом, захищає хромосоми від мутагенної дії вільних радикалів. Вільно-радикальна агресія має важливе значення у патогенезі автоімунних реакцій, запальних процесів, впливів вірусів та бактеріальних токсинів, гіпоксії, гіпертермії, шоку, надмірного стресу.

Випадків гіповітамінозу Е у людини не зареєстровано. В експериментах з повним позбавленням тварин вітаміну Е спостерігаються припинення спермоутворення, припинення імплантації яйцеклітини у слизову оболонку матки і її розвиток, викидні, глибокі дегенеративні зміни у міокарді та скелетних м'язях.

Вітамін Е призначають внутрішньом'язово та всередину. Після гідролізу вітамін всмоктується у тонкому кишечнику, надходить у кровотік і розподіляється по всіх тканинах організму. Найбільші кількості його виявлені у жировій тканині, печінці, м'язях, сітківці ока. Більша частина вітаміну Е, призначеного всередину, виводиться у незміненому вигляді з калом. При парентеральному введенні близько 1/3 дози вітаміну виводиться з сечею у вигляді глюкуронідів та інших продуктів метаболізму.

Призначають вітамін Е при звичних викиднях, загрозі аборту, порушеннях росту плода, порушеннях менструацій, ювенільних кровотечах. Токоферол показаний під час лікування атеросклерозу, серцевої і коронарної недостатності, при кардіодистрофіях, артрозах, анемії, дерматозах, епілепсії. Широко застосовують вітамін Е у гериатричній практиці як адаптоген, у жінок у клімактеричному періоді, для лікування променевої хвороби, при парадонтозах.

Тривале використання вітаміну Е супроводжується зниженням активності нафтохінолу (вітаміну К), геморагіями у шлунково-кишковому тракті, токсичним впливом на кров (пошкоджуються нейтрофіли і тромбоцити), клітини печінки і нирок.

## Нафтохінон (вітамін К)

До групи нафтохінонів (вітаміну К) входять жиророзчинні природні вітаміни: рослинний *філохінон* (вітамін К<sub>1</sub>) і менш активний *менахінон* (вітамін К<sub>2</sub>), який синтезується бактеріями кишечника і печінкою тварин. Аналогічні властивості притаманні синтетичному препарату *вікасол* (вітамін К<sub>3</sub>), який є водорозчинним.

Значні кількості вітаміну К містяться у рослинах: шпинаті, капусті, гарбузі та ін. Серед тваринних продуктів його більше всього у печінці.

Вітамін К стимулює у печінці синтез протромбіну, проконвертину та ряду інших факторів зсідання крові. Крім того, він сприяє синтезу АТФ, креатинфосфату, ряду ферментів. За недостатності нафтохінону у крові знижується рівень протромбіну та інших факторів зсідання, розвиваються кровоточивість, геморагічні діатези. Найчастіше гіповітаміноз спостерігається при захворюваннях кишечника і печінки.

Препарати вітаміну К призначають всередину та внутрішньом'язово. Всмоктування його відбувається у тонкому кишечнику за наявності жовчних кислот. Вітамін К після надходження у кровотік розподіляється по всіх органах. Виводиться з жовчю і сечею.

Показаний вітамін К як гемостатик при кровоточивості й геморагічному діатезі у дітей, гепатитах, цирозі печінки, діареях, виразковій хворобі шлунка і кишечника, під час підготовки до операцій і після них, при маткових кровотечах.

Дія вітаміну К розвивається через кілька годин після введення.

Під час приймання всередину побічних ефектів, як правило, не спостерігається. При парентеральному введенні у новонароджених можуть розвиватися гемолітична анемія, жовтяниця.

## НЕВІТАМІННІ КОФАКТОРИ

Невітамінні кофактори є ендogenousними метаболітами, які регулюють різноманітні біохімічні процеси. Частково вони надходять у організм ззовні, завдяки чому мають деяку подібність до вітамінів (іноді можуть спостерігатися явища їх недостатності). До невітамінних кофакторів, які мають велике значення для організму людини, відносять: *карнітин* (вітамін *B<sub>m</sub>*, вітамін *росту*), *ліноєву кислоту* і *ліпамід*, *пангамову кислоту* (вітамін *B<sub>15</sub>*), *холін*, *S-метилметіонін* (вітамін *U*, *противиразковий фактор*), *рибоксин* (інозин), *фосфаден* (аденіл, АМФ), *калію оротат*.

# ГОРМОНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

Гормональними препаратами називають речовини, виділені із ендокринних залоз тварин, або їх синтетичні аналоги, які регулюють обмінні процеси, ріст та регенерацію, а також репродукцію і темпи старіння організму.

Ендокринна система - це група залоз, які разом з нервовою системою утворюють складний нейроендокринний комплекс, що забезпечує гомеостаз організму. Нейроендокринний комплекс містить три рівні регуляції: гіпоталамус, гіпофіз, периферичні ендокринні залози.

Гіпоталамус у відповідь на хімічні стимули секретує низькомолекулярні поліпептиди. Одні з них стимулюють (релізінг-гормони або ліберини), а інші - пригнічують (статини) секрецію гормонів аденогіпофіза. Секреція гормонів гіпоталамуса та гіпофіза регулюється за принципом негативного зворотного зв'язку. Так, зниження концентрації будь-якого гормону гіпофіза супроводжується зростанням секреції відповідного гіпоталамічного релізінг-фактору і, навпаки, підвищення концентрації гіпофізарного гормону супроводжується зменшенням секреції відповідного ліберину.

Гіпофіз, точніше передня його частка - аденогіпофіз, є другим рівнем регуляції нейроендокринних функцій організму. Аденогіпофіз секретує у кров тропні гормони, які контролюють функції ряду периферичних ендокринних залоз. Деякі з них (соматотропний гормон) можуть безпосередньо впливати на тканини. Задня частка гіпофіза депонує два гормони гіпоталамуса: вазопресин і окситоцин, які безпосередньо впливають на функції тканин-мішеней.

Третім рівнем регуляції нейроендокринного комплексу є периферичні ендокринні залози: щитовидна, прищитовидні, кора надниркових залоз, сім'яники, яєчники, підшлункова залоза. Їхні гормони є посередниками між залозами і клітинами-мішенями, які мають відповідні специфічні рецептори. Останні можуть розміщуватися як на мембранах клітин, так і внутрішньоклітинно (у ядрі, цитоплазмі). Зв'язуючись із відповідними рецепторами, гормони регулюють активність ферментів, мембранний транспорт іонів і метаболітів, впливають на хромосомний апарат клітин і синтез білків. Змінюючи обмін речовин у організмі, гормони регулюють ріст, розвиток, розмноження, захисні властивості, статеве дозрівання і діяльність ряду органів організму.

У хімічному відношенні гормони поділяють на 3 групи.



1 Білки, поліпептиди. Це гормони гіпоталамуса і гіпофіза, підшлункової (інсулін, глюкагон), прищитовидних (паратиреоїдин, кальцитонін), щитовидної (кальцитонін) залоз. Відповідні фармакологічні препарати руйнуються шлунковим соком і через це їх призначають тільки парентерально.

2 Стероїдні гормони. Це гормони надниркових (мінералокортикоїди, глюкокортикоїди) і статевих (андрогени, естрогени, прогестерон) залоз.

3 Похідні амінокислоти тирозину - гормони щитовидної (тироксин, трийодтиронін) і мозкового шару надниркових (адреналін, норадреналін) залоз.

У медичній практиці гормональні препарати використовують з метою:

- замісної та стимулювальної терапії за недостатності гормонів певної залози (наприклад, інсулін - для лікування інсулінозалежного цукрового діабету; глібенкламід - для лікування інсулінонезалежного цукрового діабету, оскільки препарат стимулює секрецію інсуліну за рахунок збудження  $\beta$ -клітин острівців підшлункової залози);
- пригнічувальної терапії щодо певної залози (наприклад, призначення соматостатину для зниження секреції соматотропного гормону гіпофіза);
- лікування неендокринних захворювань як засоби патогенетичної терапії (наприклад, глюкокортикоїди при запальних захворюваннях суглобів);
- діагностики під час досліджень функціонального стану ендокринних залоз (наприклад, препарати гормонів гіпоталамуса).

При тривалому використанні гормональних препаратів можливе пригнічення функції відповідної залози за принципом негативного зворотного зв'язку. У таких випадках раптова відміна препарату може призвести до різкого загострення захворювання. Терапія гормональними препаратами білкової природи може супроводжуватися продукцією відповідних антитіл.

Якщо гормональні засоби отримують із залоз і сечі тварин, то їх обов'язково біологічно стандартизують і активність виражають у одиницях дії. Частина препаратів отримують синтетичним та напівсинтетичним шляхами. Їх активність виражають у грамах.

## ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ГІПОТАЛАМУСА

Гормони гіпоталамуса (рилізинг-фактори) - це невеликі пептиди, які виконують функції або ліберинів, або статинів. У зв'язку зі складністю одержання натуральних і синтетичних препаратів гіпоталамічних гормонів їх практичне застосування обмежене. Лише деякі із синтетичних аналогів гіпоталамічних гормонів застосовуються на практиці за спеціальними призначеннями.

Синтетичний *кортикотропін-рилізинг-фактор*, який підвищує секрецію адренкортикотропного гормону, використовують з дослідницькою метою.

Препарат *соматотропін-рилізинг-фактор (серморелін)* посилює продукцію гіпофізарного соматотропного гормону і застосовується у дітей з низьким зростом для діагностики.

Препарат *сандостатин* є синтетичним аналогом соматостатину - гормону, що пригнічує вивільнення з гіпофіза соматотропного гормону. Застосовують його для лікування акромегалії.

Препарат *тироліберин* - синтетичний тиротропін-рилізинг-гормон, що стимулює секрецію гіпофізом тиреотропного гормону, застосовують при діагностиці патології щитовидної залози.

Синтетичний препарат *гонадорелін* (аналог гонадотропін-рилізинг-гормону) стимулює вивільнення з гіпофіза гонадотропних гормонів і показаний при порушеннях функції яєчників і затримці статевого дозрівання.

## ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ПЕРЕДНЬОЇ ЧАСТКИ ГІПОФІЗА

Передня частка гіпофіза (аденогіпофіз) - це комплекс залоз, кожна з яких складається із особливого типу клітин. Їх секреторну активність контролюють відповідні гіпоталамічні гормони. Гіпофізарні гормони вивільняються із особливих гранул шляхом ендоцитозу. Аденогіпофіз продукує шість гормонів: адренкортикотропний (АКТГ), соматотропний (СТГ), тиреотропний (ТТГ), пролактин, фолікулостимулювальний (ФСГ), лютеїнізуючий (ЛГ). Препарати названих гормонів ендокринологи застосовують у випадках, коли необхідно відтворити ефекти, за які відповідають зазначені гормони, а іноді - з діагностичною метою.

## Адренкортикотропний гормон

Замінниками АКТГ є *кортикотропін, тетракоз-актрин, синактен-депо*. Кортикотропін одержують із гіпофіза тварин (великої рогатої худоби, свиней і вівців), інші препарати - синтетичні аналоги пролонгованої дії.

*Кортикотропін* діє на специфічні рецептори мембран клітин кори надниркових залоз і активує пов'язану з рецепторами аденілатциклазу, що супроводжується підвищенням внутрішньоклітинного цАМФ і перетворенням холестерину в кортикостероїди. Кортикотропін в основному стимулює продукцію глюкокортикоїдів. Суттєво, що при нетривалому застосуванні кортикотропіну, на відміну від глюкокортикоїдів, не спостерігається пригнічення функції кори надниркових залоз. Однак тривале введення препарату та його синтетичних аналогів є причиною “виснаження” надниркових залоз.

Під впливом кортикотропіну в організмі змінюється обмін вуглеводів (розвивається гіперглікемія), жирів (зростає ліполіз), білків (переважно катаболічний ефект), мінералів (зменшується виведення із організму натрію і зростає - калію). Препарат підвищує секреторну активність шлункових залоз, проявляє протизапальну, протиалергічну, дезінтоксикаційну та імунодепресивну активність; нормалізує тонус і проникність судин головного мозку, функцію екстрапірамідної системи; покращує пам'ять.

Кортикотропін руйнується у шлунково-кишковому тракті, тому його вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Дозують препарат у одиницях дії. Тривалість дії гормону при внутрішньовенному введенні 6-8 – годин. Призначають препарат 3-4 рази на день.

Кортикотропін призначають з метою стимуляції кори надниркових залоз при їх гіпофункції, після відміни глюкокортикоїдів з метою попередження розвитку синдрому відміни, як протиалергічний та протизапальний засіб при ревматизмі, бронхіальній астмі та інших захворюваннях, для діагностики функціонального стану кори надниркових залоз, при порушеннях мозкового кровообігу, хореї, паркінсонізмі.

У випадку застосування кортикотропіну можливі такі побічні ефекти, як набряки, підвищення артеріального тиску, затримка процесів росту і загоювання ран, безсоння та ін.

Кортикотропін спричиняє утворення антитіл, тому в наш час використовують синтетичні препарати *тетракоз-актрин*, *синактен-депо* та інші, які проявляють маловиражені імуногенні властивості.

## **Соматотропний гормон (гормон росту)**

Структура та активність соматотропного гормону людини та тварин неоднакові (гормон має видову специфічність). Препарат *соматотропін* людський одержують шляхом генної інженерії.

Соматотропін стимулює ріст скелета, органів, збільшує масу тіла. Гормон активує синтез білків і РНК; підвищує транспорт амінокислот у клітину; затримує в організмі фосфор, кальцій і натрій; спричиняє гіперглікемію і стимулює ліполіз.

Соматотропін діє короткочасно, період напіврозпаду його – 4-5 хвилин. Інактивація гормону на 90% відбувається у печінці. Препарат застосовують у вигляді ін'єкцій. Курс лікування триває від 3 місяців до 2 років.

Основні показання до застосування соматотропіну – карликовий зріст у дітей, гіпофізарний нанізм, остеопороз у дорослих.

Соматотропін може стати причиною алергічних реакцій, анорексії, головного болю, роздратованості. Препарат протипоказаний при новоутвореннях.

Із гіпоталамуса виділений і синтезований гормон *соматостатин*, який пригнічує вивільнення гіпофізом гормону росту. Синтетичний соматостатин може бути використаний при гігантизмі та акромегалії. Однак через короткочасність дії (період напіввиведення – 3-6 хвилин) препарат практично не застосовується. Практичного застосування набув його аналог - октапептид *сандостатин*, який діє більш тривало (період напіввиведення – 100 хвилин). Вводять сандостатин під шкіру 2-3 рази на добу. Більш тривалу дію виявляють препарати *сандостатин ЛАР* та *лак्रेатид*. Останній вводять внутрішньом'язово один раз на 10-14 днів. При акромегалії широко використовують препарати з дофаміноміметичною активністю (наприклад, *бромокриптин*).

## Тиреотропний гормон

Тиреотропний гормон стимулює секрецію гормонів щитовидної залози. Він активує процеси поглинання йоду залозою, йодування тирозину, синтез гормонів та їх виділення у кров. Крім того, ТТГ активізує обмін вуглеводів, білків і ліпідів. Препарат ТТГ має назву *тиротропін*. Його одержують із передньої частки гіпофіза забитої худоби.

Тиротропін взаємодіє зі специфічними рецепторами клітин щитовидної залози, активуючи аденілатциклазу. У результаті в клітинах зростає рівень цАМФ. Останній шляхом активації протеїнкіназ сприяє біосинтезу тиреоїдних гормонів.

Препарат вводять під шкіру та внутрішньом'язово. Застосовують тиротропін в основному під час діагностики мікседеми. За ступенем поглинання радіоактивного йоду щитовидною залозою на фоні введення тиротропіну визначають: зумовлена мікседема недостатністю щитовидної залози чи недостатністю гіпофіза. Іноді препарат використовують при злоякісних пухлинах щитовидної залози у поєднанні з радіоактивним йодом.

## Фолікулостимулювальний гормон

Фолікулостимулювальний гормон не проявляє статевої специфічності. Він стимулює у яєчниках розвиток фолікулів і синтез естрогенів, а у сім'яниках - розвиток сім'яникових каналців і сперматогенез. Як препарат фолікулостимулювального гормону використовують *гонадотропін менопаузний*, який виділяють із сечі жінок, що перебувають у періоді менопаузи. Препарат показаний при порушенні дозрівання фолікулів та недостатності естрогенів. У чоловіків гонадотропін менопаузний застосовують у випадках гіпогонадізму гіпоталамо-гіпофізарного генезу, при статевому інфантилізмі, крипторхізмі. Вводять препарат внутрішньом'язово. Терапія гонадотропіном менопаузним може супроводжуватися алергічними реакціями, надмірним збільшенням розмірів яєчників, болями внизу живота.

## Лютеїнізуючий гормон

Лютеїнізуючий гормон не проявляє статевої специфічності. У яєчниках він стимулює овуляцію і перетворення фолікулів у жовті тіла, а також утворення і вивільнення прогестерону та естрогенів. У чоловіків гормон стимулює розвиток інтерстиціальних клітин Лейдіга і

продукцію тестостерону. Як лікарський препарат використовують *гонадотропін хоріонічний*, який виділяють із сечі вагітних жінок. Препарат призначають жінкам при порушеннях менструального циклу і деяких формах безпліддя, а чоловікам при недорозвитку статевих залоз, статевому інфантилізмі, крипторхізмі. Іноді гонадотропін хоріонічний призначають при доброякісних пухлинах молочної залози, ендометритах, гінекомастії та маткових кровотечах. Вводять препарат внутрішньом'язово. Із побічних ефектів можуть спостерігатися алергічні реакції, збільшення розмірів яєчників та яєчок.

### **Лактотропний гормон**

Лактотропний гормон стимулює розвиток молочних залоз і лактацію. Препарат *пролактин* виділяють із гіпофізів великої рогатої худоби. Показаний пролактин при недостатньому виділенні молока у жінок у післяпологовому періоді. Вводять внутрішньом'язово. Пролактин протипоказаний жінкам зі схильністю до алергічних реакцій.

При надлишковій продукції лактотропного гормону застосовують дофаміноміметик *бромокриптин*. Препарат активує гальмівні впливи дофаміну на клітини гіпофіза, які секретують зазначений гормон. Також бромокриптин призначають з метою пригнічення лактації після абортів, пологів (у випадках, коли годування грудьми небажане).

### **Меланоцитостимулювальні гормони**

Меланоцитостимулювальні гормони продукуються проміжною часткою аденогіпофіза. Вони покращують гостроту зору, адаптацію до темряви. Ефекти гормонів зумовлені підвищенням чутливості клітин сітківки. Препаратом цих гормонів є *інтермедин*, який виділяють із гіпофізів забитої худоби. Застосовують в офтальмології при дегенеративних змінах сітківки, гемералопії. Препарат закачують у порожнину кон'юнктиви. Іноді проводять субкон'юнктивальні ін'єкції або вводять за допомогою електрофорезу.

Крім описаних гормонів із аденогіпофіза виділені інші гормони. Найбільший інтерес становлять ліпотропні гормони, які мобілізують жири із депо, а також проявляють й інші ефекти. Так, один із ліпотропних гормонів  $\beta$ -ліпотропін є попередником нейропептидів з анальгетичною активністю - ендорфінів і енкефалінів.

## ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ЗАДНЬОЇ ЧАСТКИ ГІПОФІЗА

Задня частка гіпофіза є виростом нервової тканини, а не залозою. Сюди спускаються аксони нейронів, які розміщені у передній частині гіпоталамуса. У тілах цих нейронів утворюються два гормони: вазопресин і окситоцин. Із гіпоталамуса вони надходять у задню частку гіпофіза, звідки секретуються у кров. За хімічною будовою обидва гормони є поліпептидами.

*Окситоцин* стимулює ритмічні скорочення матки і розслаблює її шийку. Особливо чутлива до окситоцину матка в останній період вагітності, коли вона підготовлена естрогенами до скоротливої діяльності (відбулося накопичення АТФ, глікогену, калію, кальцію, магнію, ацетилхоліну та ін.). Матка зберігає високу чутливість до окситоцину також протягом кількох днів після пологів. Препарат застосовують для стимуляції пологів і припинення післяпологових кровотеч, а також для стимуляції лактації. Вводять окситоцин внутрішньовенно, внутрішньом'язово і у шийку матки.

Синтетичний аналог окситоцину - *дезаміноокситоцин* - проявляє більш тривалий ефект. Застосовують його трансбукально.

*Вазопресин* (антидіуретичний гормон) сприяє затримці води в організмі і стимулює гладеньку мускулатуру. Основним ефектом його є підвищення реабсорбції води у дистальному відділі нефрона і збиральних трубочках. Вплив гормону на гладенькі м'язи проявляється тільки у великих дозах (зростає тонус гладеньких м'язів артеріол, капілярів, кишечника, збільшується сила скорочень матки; однак препарат розслабляє бронхи і полегшує виділення молока). Невагітна матка і матка у ранні строки вагітності більш чутливі до дії вазопресину, ніж окситоцину. Зі збільшенням терміну вагітності, навпаки, підвищується ефективність окситоцину і зменшується - вазопресину. Крім того, вазопресин стимулює агрегацію тромбоцитів, підвищує концентрацію VIII фактору зсідання крові, сприяє секреції кортикотропіну передньою часткою гіпофіза.

Як лікарські препарати використовують *вазопресин, пітуї-трин, адіурекрин, десмопресин, феліпресин*. Вазопресин діє короткочасно (0,5-2 години при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні). Більш виражену антидіуретичну активність проявляють адіурекрин та десмопресин. Вводять їх інтраназально у вигляді крапель (1-4 краплі кожні 12 годин), іноді - парентерально. Основним по-

казанням до застосування цих препаратів є нецукровий діабет. Це захворювання спричинене недостатністю вазопресину, що супроводжується збільшенням виділення кількості сечі і компенсаторною спрагою. Крім того, препарати застосовують при гострій артеріальній гіпотензії, атонії кишечника, кровотечах із стравоходу при розширенні вен на фоні цирозу печінки.

## **ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

Щитовидна залоза секретує йодовмісні гормони тироксин (тетраїодтиронін,  $T_4$ ) і трийодтиронін ( $T_3$ ), а також поліпептидний гормон кальцитонін. Останній бере участь у регуляції обміну кальцію. Йодовмісні гормони щитовидної залози впливають на загальну метаболічну активність. Для їх синтезу необхідний йод, який надходить з їжею. Йодиди, що циркулюють у крові, поглинаються щитовидною залозою, окислюються до йоду, який взаємодіє з амінокислотою тирозином. Утворюються моноїодтирозин і дийодтирозин, з яких синтезуються тироксин і трийодтиронін. Гормони депонуються у фолікулах щитовидної залози у вигляді тиреоглобуліну. Тиреоглобулін не проявляє гормональних властивостей. Гіпоталамічний гормон тиреоліберин контролює швидкість секреції аденогіпофізом тереотропного гормону, який, у свою чергу, прискорює синтез тиреоглобуліну. За механізмом негативного зворотного зв'язку тиреоїдні гормони, які циркулюють у крові, пригнічують синтез відповідних гормонів гіпофіза і гіпоталамуса. Гормони щитовидної залози впливають на проникність мембран мітохондрій і стимулюють транспорт електронів у мітохондріях, що супроводжується підвищенням споживання кисню, основного обміну і температури тіла. Тиреоїдні гормони контролюють синтез РНК у ядрах клітин, підвищують активність ряду клітинних ферментів, стимулюють ріст і дозрівання організму. У результаті стимуляції гормонами аденілатциклази у клітинах-мішенях збільшується утворення цАМФ у міокарді, зростає частота серцевих скорочень, підтримуються ударний і хвилинний об'єми циркулюючої крові, артеріальний тиск. Тиреоїдні гормони потенціюють дію катехоламінів. За недостатності цих гормонів у дитячому віці розвивається кретинізм, а у дорослому - мікседема. Остання проявляється пригніченням обмінних процесів, зменшенням фізичної та розумової працездатності, апатією, мукоїдним набряком



тканин, порушенням діяльності серця. При гіперфункції щитовидної залози розвиваються гіпертиреоз або тиреотоксикоз, які супроводжуються підвищенням обміну речовин, збудженням симпатичного відділу нервової системи.

Препарати гормонів щитовидної залози використовують для замісної терапії при гіпотиреозі, коли у хворих різко знижена здатність залози накопичувати йод, а вміст тироксину і трийодтироніну знижений до 25% і менше стосовно норми. Крім кретинізму і мікседеми, можливий розвиток найтяжчої форми гіпотиреозу - гіпотиреїдної коми. Цей стан характеризується розвитком серцево-судинної недостатності, сухою і холодною шкірою, набряком серозних і слизових оболонок. У таких випадках терміново заміщають дефіцит тиреоїдних гормонів введенням внутрішньовенно 50 мкг тироксину через кожні 6-12 годин, після чого ще 10 днів вводять внутрішньовенно по 100 мкг тироксину на добу і далі переходять на приймання гормону всередину.

У медичній практиці застосовують такі препарати гормонів щитовидної залози: *тиреоїдин, тироксин, трийодтиронін*.

Тиреоїдин виділяють із висушених знежирених щитовидних залоз забоїтої худоби. Препарат містить суміш тиреоїдних гормонів. Активність його непостійна, оскільки стандартизація препарату недосконала. Призначають тиреоїдин всередину за 30 хвилин до їжі, початок ефекту - через 2-3 дні, тривалість дії - 3-4 тижні.

У наш час широко застосовують синтетичні гормональні препарати щитовидної залози: L-тироксину натрієву сіль, трийодтироніну гідрохлорид та комбіновані препарати тироком (містить левотироксин і ліотиронін) і тиреокомб (містить левотироксин, ліотиронін і калію йодид).

L-тироксину натрієву сіль призначають всередину, іноді - внутрішньовенно. Дія препарату розвивається поступово і досягає максимуму через 8-10 днів. Тривалість ефекту - кілька тижнів.

Максимальний ефект трийодтироніну гідрохлориду розвивається через 24-48 годин, тривалість дії - кілька днів. Препарат проявляє у 3-5 разів більш виражений вплив на обмін речовин, ніж тироксин. Призначають трийотиронін всередину.

На практиці частіше використовують L-тироксин. Трийодтироніну гідрохлорид призначають тільки у гострих випадках, наприклад, при комі у хворих на мікседему.

При гіпотиреозі, зумовленому недостатністю йоду в їжі (при простому або ендемічному зобі) лікування полягає у збагаченні раціону йодидами (йодована сіль, продукти з високим вмістом йоду).

## Антитиреодні засоби

У клініці гіпертиреоз спостерігається частіше, ніж гіпотиреоз. Проявляється гіпертиреоз (дифузний токсичний зоб, базедова хвороба) тріадою симптомів - зоб, виражуватість, тахікардія. Хворі скаржаться на підвищену збудливість, роздратованість, схуднення, низьку толерантність до тепла, тремор рук. Основний обмін у них підвищений на 20-60%. Для лікування цього стану використовують 4 групи препаратів.

1 Препарати, які пригнічують продукцію тиреотропного гормону передньої частки гіпофіза: *розчин йоду, калію йодид, дийодтирозин*.

2 Препарати, що пригнічують синтез тиреодних гормонів у щитовидній залозі: *мерказоліл, пропілтіоурацил*.

3 Препарати, які порушують поглинання йоду щитовидною залозю: *калію перхлорат*.

4 Препарати, які руйнують клітини фолікулів щитовидної залози: *радіоактивний йод*.

*Препарати йоду* призначають у високих дозах (більше 6 мг на добу). Вони перешкоджають синтезу тиреодних гормонів і їх вивільненню у кров за рахунок гальмування продукції гіпофізом тиреотропного гормону, який стимулює функції щитовидної залози. При цьому розміри залози і її васкуляризація зменшуються, збільшується щільність тканини. Антитиреодний ефект препаратів йоду помірний і не стійкий, їх застосовують лише при легких формах тиреотоксикозу або для передопераційної підготовки хворих, які вже пройшли курс лікування мерказолілом або пропілтіоурацилом. Терапія препаратами йоду може супроводжуватися розвитком йодизму: вугрові висипання, посилення секреції бронхіальних залоз, металічний смак у роті, нудота, блювання та ін.

Механізм дії *мерказолілу* і *пропілтіоурацилу* пов'язаний з порушенням синтезу тироксину та трийодтироніну. Препарати приг-

нічують фермент тиреоїдну пероксидазу, який окислює йод у активну форму і сприяє йодуванню тирозину та утворенню  $T_4$  і  $T_3$ . Пропілтіо-урацил, крім того, гальмує перетворення тирозину в трийодтиронін. Призначають препарати всередину. Терапія ними супроводжується зменшенням тиреотоксикозу, але збільшенням розмірів щитовидної залози (зобогенний ефект). Останній зумовлений тим, що гіпофіз у відповідь на зменшення звичної концентрації тиреоїдних гормонів у крові секретує більшу кількість тиреоїдного гормону. Крім того, із побічних ефектів можуть спостерігатися лейкопенія та агранулоцитоз. Тому при терапії цими препаратами необхідно постійно контролювати стан крові.

*Калію перхлорат* зменшує активне захоплення йоду щитовидною залозою. Призначають препарат в основному при тиреотоксикозі легкого та середнього ступенів у випадках непереносимості інших препаратів. Калію перхлорат блокує залозу на тривалий час, ускладнює радіодіагностику, може стати причиною апластичної анемії.

При деяких формах гіпертиреозу застосовують *радіоактивний йод* ( $^{131}\text{I}$  або  $^{132}\text{I}$ ). Період напіврозпаду  $^{131}\text{I}$  - 8 днів, а  $^{132}\text{I}$  - 2-3 години. Деструкція клітин щитовидної залози розвивається під впливом  $\beta$ -променів і меншою мірою -  $\gamma$ -променів. Призначають препарати радіоактивного йоду всередину. Ефект розвивається через 1-3 місяці застосування.

## **Кальцитонін (тирокальцитонін)**

*Кальцитонін* продукується у щитовидній залозі спеціальними клітинами. Гормон є поліпептидом із 32 амінокислот. Кальцитонін регулює обмін кальцію. Його основний ефект - пригнічення декальцифікації кісток і зниження вмісту кальцію у крові. На всмоктування кальцію із кишечника і виведення його через нирки гормон практично не впливає. У наш час синтезовані синтетичні замінники кальцитоніну - *цибакальцин*, *міакальцик*, *кальцитрин*. Застосовують ці препарати при остеопорозі та нефрокальцинозі.

## ПРЕПАРАТ ГОРМОНУ ПАРАЩИТОВИДНИХ ЗАЛОЗ

Паращитовидні залози секретують паратгормон. Це поліпептид із 84 амінокислот. Основне його призначення - регуляція обміну кальцію і фосфору. Паратгормон стимулює декальцифікацію кісток і збільшує вміст кальцію у крові. Крім того, гормон сприяє всмоктуванню кальцію із кишечника (стимулює утворення кальцитріолу) і реабсорбції його у канальцях нирок. Вміст фосфору у крові зменшується в результаті пригнічення його реабсорбції у нирках. У медичній практиці використовують препарат, виділений із паращитовидних залоз забитої худоби - *паратиреоїдин*. Дія препарату починається через 4 години після введення в організм і триває близько доби. Показаний паратиреоїдин при хронічному гіпаратиреозі і спазмофілії. Вводять його під шкіру та внутрішньом'язово. При гострому гіпаратиреозі (тетанії) внутрішньовенно вводять препарати кальцію (іноді у поєднанні з паратиреоїдином). Один гормон не застосовують через значний латентний період дії. Також на практиці використовують препарати - фрагменти паратгормону: *терипаратид*, *ПТГ<sub>1-34</sub>*.

## ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ І СИНТЕТИЧНІ ПРОТИДІАБЕТИЧНІ ЗАСОБИ

У тканині підшлункової залози розміщені до 1 млн острівців Лангерганса, які виробляють пептидні гормони. 60-80% острівців займають β-клітини, які секретують інсулін. Інша частина представлена α-клітинами, які виробляють гормон глюкагон, і σ-клітинами, які секретують соматостатин. Виявлені також F-клітини, які продукують панкреатичний поліпептид, що активує процеси травлення.

Для практичної медицини найбільший інтерес становить інсулін, який застосовують для лікування цукрового діабету. Це захворювання, для якого характерні: високий рівень цукру в крові; виділення глюкози із сечею; накопичення в крові продуктів обміну жирів (кетонів тіл), що супроводжується розвитком ацидозу та інтоксикації; ураження капілярів нирок, сітківки, нервової тканини; генералізований атеросклероз та інші симптоми. За даними ВООЗ, кількість хво-

рих цукровим діабетом у різних країнах коливається від 0,8 до 6% населення і має тенденцію до зростання.

### Класифікація протидіабетичних засобів

1 Засоби замісної терапії: *препарати інсуліну*.

2 Синтетичні протидіабетичні засоби.

2.1 Похідні сульфанілсечовини: *бутамід, букарбан, хлорпропамід, глібенкламід*.

2.2 Похідні гуанідину: *буформін (глібутид), метформін (софор)*.

2.3 Різні засоби: *тіазолідиндіони (разиглітазон, піоглітазон), аскарбоза, ізодібут*.

Універсальним і найбільш ефективним протидіабетичним засобом є *інсулін*. Це поліпептидний гормон, що складається із 2 поліпептидних ланцюгів. Ланцюг А містить 21 амінокислоту, ланцюг Б - 30 амінокислот. Ланцюги сполучені між собою двома дисульфідними містками. Як лікарські препарати використовують інсуліни із підшлункових залоз забитої худоби (свинячий та бичачий інсуліни) та інсуліни, синтезовані шляхом генної інженерії.

Секреція інсуліну залежить від рівня глюкози. Проникаючи у  $\beta$ -клітини, глюкоза метаболізується і сприяє підвищенню внутрішньоклітинного вмісту АТФ. Останній, блокуючи АТФ-залежні калієві канали, спричиняє деполаризацію клітинних мембран. Це супроводжується проникненням іонів кальцію в  $\beta$ -клітини (відкриваються потенціалозалежні кальцієві канали) і вивільненням інсуліну шляхом екзоцитозу. Крім того, секрецію інсуліну стимулюють амінокислоти, вільні жирні кислоти, глікоген, секретин, електроліти, парасимпатична нервова система.

Механізм дії інсуліну вивчений недостатньо. У мембранах клітин розміщені специфічні рецептори, які складаються із двох  $\alpha$ - та двох  $\beta$ -субодиниць, з'єднаних між собою дисульфідними зв'язками. При взаємодії молекули інсуліну з рецептором утворюється комплекс, який шляхом ендозитозу надходить всередину клітини, де інсулін вивільняється й активує роботу генетичного апарату і рибосом. Крім того, при взаємодії з рецептором активуються  $\beta$ -субодиниці, які мають тирозинкіназну активність.

Інсулін активує транспорт глюкози через клітинні мембрани і її утилізацію периферичними тканинами (м'язами, жировою тканиною). Активує глікогенсинтетазу, гормон стимулює депонування над-

лишку глюкози у вигляді глікогену. У печінці та скелетних м'язах інсулін пригнічує глікогеноліз. Також інсулін пригнічує у печінці ферменти, які контролюють гліоконеогенез - синтез глюкози із неуглеводних компонентів. Під впливом інсуліну активується синтез білків. Гормон сприяє депонуванню тригліцеридів у жировій тканині. У крові знижується концентрація вільних жирних кислот, у печінці нормалізується утворення із них кетонів тіл й усувається кетоацидоз.

Таким чином, у цілому для інсуліну типовий зсув обмінних процесів у бік зниження рівня цукру у крові й накопичення у тканинах глікогену. В результаті зменшення рівня глюкози у крові зникають глюкозурія і пов'язані з нею поліурія та спрага. Нормалізація білкового обміну супроводжується активацією анаболічних процесів у організмі, зниженням концентрації у сечі азотистих сполук. Нормалізація жирового обміну проявляється зниженням рівня у крові й сечі кетонів тіл (ацетону, ацетооцтової і  $\beta$ -оксимасяної кислот). Припиняється схуднення хворих.

Основним джерелом промислового одержання інсуліну на сьогодні залишаються підшлункові залози великої рогатої худоби та свиней. Тваринний інсулін дещо відрізняється від людського: бичачий - трьома амінокислотами, а свинячий - однією. Через це в організмі людини можуть вироблятися антитіла на ці інсуліни.

Залежно від джерел отримання інсуліну та ступеня його очищення виділяють 4 покоління препаратів.

Препарати I покоління: інсуліни тваринного походження. Ці препарати містять близько 20% домішок (проінсулін, глюкагон, соматостатин та ін.). При використанні препаратів I покоління висока ймовірність розвитку алергічних реакцій.

Препарати II покоління (монопікові) при хроматографії дають один пік, який відповідає інсуліну. Одержують препарати із підшлункової залози свиней. Вміст домішок у них становить до 0,5%.

Препарати III покоління повністю очищені від домішок (наприклад, інсулін свинячий високоочищений).

Препарати IV покоління - препарати людського інсуліну, синтезовані шляхом генної інженерії. Ген, відповідний за синтез інсуліну, вбудовують у молекулу ДНК непаатогенного штаму кишкової палички або дріжджів, які починають виробляти у значних кількостях інсулін. Перевагою цього інсуліну є повна ідентичність природному гормону людини, тому він не проявляє імунологічних властивостей.

Важливим кроком вперед у розвитку інсулінотерапії стало створення шприц-ручок ("НовоПен" та ін), які дозволяють робити ін'єкції інсуліну у будь-яких умовах без попередньої підготовки. Завдяки наявності спеціальних голок ін'єкції практично безболісні. Інсулін для шприц-ручок випускають у спеціальних балончиках - пенфілах об'ємом 1,5 або 3 мл.

Дозують інсулін у ОД. Тестування препарату проводять на голодних кролях: 1 ОД інсуліну - це кількість гормону, яка знижує рівень глюкози у крові кролів на 45 мг%.

Препарати інсуліну класифікують залежно від тривалості дії та швидкості розвитку ефекту на такі групи.

**1 Препарати інсуліну короткої дії.** Препарати вводять під шкіру, внутрішньом'язово і внутрішньовенно (основний шлях - підшкірний). Початок ефекту - через 0,5 години, тривалість дії - до 6-8 годин. До цієї групи відносять *інсулін, моноінсулін, актрапід НМ, хумулін, хоморан, інсулін С* та ін.

**2 Препарати інсуліну середньої тривалості дії.** Препарати вводять підшкірно, внутрішньом'язово. Початок ефекту - через 1,5-2 години, тривалість дії - до 16 годин. До зазначеної групи відносять *суспензію інсулін-семіленте, Хумулін-Н, хомолонг-40, інсулін Базал* та ін.

**3 Препарати інсуліну тривалої дії.** Вводять її під шкіру. Початок ефекту - через 3-4 години, тривалість дії - до 28-30 годин. До цієї групи відносять суспензію *інсулін-ультраленте, ультратард НМ, Хумулін У-Л* та ін.

Створені комбіновані препарати, які містять інсуліни з різною тривалістю дії. Наприклад, 25% інсуліну короткої дії і 75% інсулін-ультраленте.

Препарати інсуліну використовують для лікування інсулінозалежного цукрового діабету, а також інсулінонезалежного у випадках резистентності до пероральних гіпоглікемічних препаратів. Дозування індивідуальне з урахуванням глюкозурії та глікемії. Для більшості хворих терапевтична доза коливається в межах 30-50 ОД. Також інсулін застосовується для лікування захворювань печінки (стимулює глікогеногенез, підвищує бар'єрну функцію печінки), при виснаженні, тиреотоксикозі. У цих випадках інсулін призначають по 5-10 ОД у поєднанні з глюкозою. Іноді інсулін застосовують у психіатрії для су-

домної терапії шизофренії. Крім того, інсулін входить до складу поляризуючої суміші.

У випадках гіперглікемічної коми внутрішньовенно струминно вводять 15-20 ОД інсуліну короткої дії, потім переходять на краплинне введення гормону. Паралельно проводять терапію для запобігання зневодненню, зниження кетоацидозу і нормалізації електролітного балансу.

Препарати інсуліну не позбавлені ряду недоліків. Ін'єкції інсуліну болючі, на їх місці можуть розвиватися запальні реакції, інфільтрати. Введення інсулінів може супроводжуватися розвитком алергічних реакцій. Останні мало виражені при застосуванні препаратів інсуліну людини. При передозуванні інсуліну можлива гіпоглікемія, навіть до коми. Симптомами гіпоглікемії є неспокій, слабкість, холодний піт, тремор рук. Хворий, який лікується інсуліном, повинен мати при собі кілька шматочків цукру. Якщо після вживання цукру симптоми гіпоглікемії не зникають, то необхідно ввести 20-40 мл 40% розчину глюкози і 0,5 мл 0,1% розчину адреналіну.

Одним із ускладнень інсулінотерапії може бути розвиток ліподистрофії у вигляді ділянок атрофії або навпаки – гіпертрофії жирової тканини у місцях ін'єкцій. Такі ділянки бувають численними і спотворюють тіло хворих. Людський інсулін такого ускладнення не спричиняє. Більше того, ін'єкції препарату в місця атрофії можуть їх ліквідувати.

При використанні інсуліну можливий розвиток вторинної резистентності у результаті утворення антитіл, втрати чутливості інсулінових рецепторів та інших причин.

## **ГІПОГЛІКЕМІЧНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

З 1955 року для лікування деяких форм діабету почали використовувати синтетичні препарати, які добре всмоктуються із шлунково-кишкового тракту.

Ці препарати класифікують так.

1 Похідні сульфанілсечовини.



- 1.1 Препарати I покоління: *бутамід, хлорпропамід*.
- 1.2 Препарати II покоління: *глібенкламід (манініл), гліпизид*.
- 1.3 Препарати III покоління: *гліменірид*.
- 2 Похідні бігуанідину (бігуаніди): *метформін (гліформін), буформін (глібутид)*.
- 3 Різні препарати: *акарбоза (глюкобай), ізодибут, розиглітазон*.

## Похідні сульфанілсечовини

За тривалістю дії препарати поділяють на:

- а) препарати середньої тривалості дії (8-24 години): *бутамід, букарбан*;
- б) препарати тривалої дії (24-60 годин): *хлорпропамід, глібенкламід, гліпизид, гліменірид*.

Механізм дії препаратів зазначеної групи полягає у посиленні секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. Це є результатом блокування препаратами АТФ-залежних калієвих каналів у мембранах  $\beta$ -клітин, що полегшує деполяризацію мембран за рахунок відкриття потенціалозалежних кальцієвих каналів, збільшення концентрації кальцію всередині клітин і полегшення секреції інсуліну із депо. Крім того, похідні сульфанілсечовини зменшують секрецію глюкагону  $\alpha$ -клітинами підшлункової залози. Одночасно підвищується чутливість  $\beta$ -клітин до глюкози та амінокислот, що також сприяє підвищенню секреції інсуліну. При застосуванні цих препаратів підвищується кількість інсуліночутливих рецепторів на клітинах-мішенях.

Похідні сульфанілсечовини показані для лікування інсулінонезалежного цукрового діабету (частіше у людей після 40 років), діабету в дорослих з надмірною вагою. Для препаратів II і III поколінь характерна більш висока гіпоглікемічна активність і менша токсичність, ніж у препаратів I покоління. Ці препарати проявляють також додатково гіпохолестеринемічний і антиагрегантний ефекти, завдяки чому покращують мікроциркуляцію у тканинах.

При терапії похідними сульфанілсечовини найчастіші побічні ефекти - це диспептичні явища. Рідше можуть спостерігатися алергічні реакції і надмірна гіпоглікемія, лейкопенія. Іноді розвивається резистентність до препаратів.

## Бігуаніди

Механізм дії бігуанідів зумовлений здатністю препаратів гальмувати глюконеогенез у печінці й стимулювати поглинання глюкози м'язами, де вона утилізується шляхом анаеробного гліколізу. Крім того, бігуаніди уповільнюють поглинання глюкози із кишечника і полегшують взаємодію інсуліну з рецепторами клітин-мішеней. Бігуаніди не сприяють розвитку гіпоглікемії.

Терапія *буформіном* часто супроводжується тяжкими ускладненнями (лактатацидоз). У зв'язку з цим у наш час від його застосування відмовилися.

Із препаратів зазначеної групи найчастіше застосовується *метформін*. Препарату властиві антисклеротичний (зменшує в крові вміст атерогенних ліпопротеїдів) і антиагрегантний ефекти, завдяки яким покращується мікроциркуляція. Метформін є препаратом вибору при лікуванні діабету та фоні ожиріння. Терапія метформіном може супроводжуватися такими побічними ефектами, як металічний смак у роті, диспепсія. Шкірні алергічні реакції, порушення абсорбції ціанокобаламіну.

## Різнi препарати

У наш час для лікування цукрового діабету почали застосовувати похідні тiazолідиндіону, які підвищують чутливість клітин до інсуліну: *роzigлітазон* і *тіоглітазон*. Препарати взаємодіють зі спеціальними ядерними рецепторами, результатом чого є підвищення транскрипції деяких інсуліночутливих генів і зменшення резистентності до інсуліну. При цьому підвищується утилізація тканинами глюкози і жирних кислот, пригнічується глюконеогенез.

Інша група нових препаратів для лікування діабету - препарати, що зменшують всмоктування глюкози із кишечника. Таким чином діє *акарбоза*. Препарат блокує у кишечнику  $\alpha$ -глюкозидазу, що супроводжується порушенням перетравлювання і затримкою всмоктування із кишечника більшості вуглеводів. Неперетравлені вуглеводи потрапляють у товстий кишечник, де під впливом мікрофлори відбувається їх розщеплення з утворенням газів (метеоризм спостерігається у 20-30% пацієнтів). Як правило, акарбоза не застосовується як препарат для монотерапії. Частіше її призначають у поєднанні з інсуліном або похідними сульфанілсечовини. Комбінація з метформіном не раціональна, оскільки акарбоза порушує його всмоктування.

При цукровому діабеті різних форм тяжкості ефективні фітопрепарати: стручки квасолі, листя чорниці та гороху, ягоди шовковиці, трава споришу і козлятника, лікарський збір “*Арфазетин*” та ін.

## ГЛЮКАГОН

*Глюкагон* - поліпептидний гормон, який продукують  $\alpha$ -клітини підшлункової залози. Він підвищує вміст глюкози у крові. Ефект зумовлений посиленням розпаду глікогену й активізацією глюконеогенеза в печінці. Глюкагон взаємодіє зі специфічними рецепторами, які функціонально пов'язані із  $G_s$ -білками. Останні підвищують активність аденілатциклази. У результаті зростає рівень цАМФ, що супроводжується активацією фосфорилази і пригніченням глікогенсинтетази. Під впливом глюкагону збільшується вихід глюкози із печінки.

Аналогічні ефекти властиві гормону ентероглюкагону, який виявлений у стінках дванадцятипалої кишки, тонкого кишечника і шлунка.

Глюкагон швидко руйнується під дією фермента глюкагонази (у печінці, нирках, крові та інших тканинах). Період напіввидення гормону - 3-6 хвилин.

Глюкагон посилює скорочення серця, спричиняє тахікардію, покращує атріовентрикулярну провідність. Кардіостимулювальний ефект глюкагону зумовлений активацією захоплення іонів кальцію саркоплазматичним ретикулумом, збільшенням вмісту АТФ у міокарді. Гормон сприяє виділенню адреналіну із мозкової речовини надниркових залоз, стимулює секрецію соматотропіну і кальцитоніну.

У медичній практиці глюкагон не набув широкого застосування. Його вводять під шкіру або внутрішньовенно при гіпоглікемії, гіпоглікемічній комі, серцевій недостатності, кардіогенному шоці. Під час застосування глюкагону як кардіостимулювального засобу потрібно мати на увазі, що він підвищує потребу міокарда у кисні.

## ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Кіркова речовина надниркових залоз продукує 3 групи стероїдних гормонів:

- 1) глюкокортикоїди - гідрокортизон і кортикостерон, який за активністю поступається першому;
  - 2) мінералокортикоїди - альдостерон і дезоксикортикостерон;
  - 3) статеві гормони - андрогени, естрогени і гестогени.
- Найбільш цікаві для практичної медицини глюкокортикоїди.

### Глюкокортикоїди

Основне призначення глюкокортикоїдів у організмі - забезпечення резистентності організму до різноманітних екстремальних впливів. Глюкокортикоїди забезпечують другу "лінію" захисту організму, в той час як гормони мозкової речовини надниркових залоз (адреналін і норадреналін) - першу (термінову). Секреція глюкокортикоїдів має добові коливання: максимальна вона близько 8-ї години ранку, мінімальна - у середині ночі. Секреція глюкокортикоїдів зростає до 30 років, потім вона поступово знижується. У чоловіків вміст цих гормонів у організмі вищий, ніж у жінок.

У медичній практиці як лікарські засоби використовують природні гормони *кортизон* і *гідрокортизон*. Більш широкого застосування набули синтетичні їх аналоги *преднізолон* і *преднізон*. Ці препарати відрізняються від природних попередників наявністю у молекулі подвійного зв'язку між C<sub>1</sub> і C<sub>2</sub> у стероїдному кільці, що підвищує їх протизапальну активність у 3-5 разів. Активність глюкокортикоїдів ще більше зростає при введенні у молекулу атомів фтору. Молекули *тріамцинолону* і *дексаметазону* містять по одному атому фтору, а їх протизапальна активність у десятки разів вища, ніж у кортизону. Крім того, ці препарати практично позбавлені мінералокортикоїдної активності. Двофтористі препарати *синафлан* і *флуметазон* проявляють ще більшу активність, але позбавлені здатності проникати через біологічні мембрани і тому застосовуються тільки місцево у складі мазей і кремів. До препаратів глюкокортикоїдів, практично позбавлених системної дії, відносять також *беклометазон* і *флутиказон*, які використовують у вигляді інгаляцій.

Класифікують глюкокортикоїди за тривалістю дії.

1 Препарати короткої дії (5-12 годин): *кортизон*, *гідрокортизон*.

- 2 Препарати середньої тривалості дії (12-30 годин): *преднізон, преднізолон, метилпреднізолон*.
- 3 Препарати тривалої дії (36-72 години): *тріамцинолон, дексаметазон, беклометазон, флутиказон*.

Клітини різних тканин мають мембранні рецептори для глюкокортикоїдів. Гормони, взаємодіючи з рецепторами, утворюють комплекс “стероїд-рецептор”, який проникає у ядро клітини і зв’язується з ДНК. Це супроводжується активацією транскрипції певних генів і підвищенням кількості одних ферментів (переважно катаболічних) і зменшенням інших (переважно анаболічних). У результаті розвиваються відповідні зміни в обміні речовин.

**Вуглеводний обмін.** Глюкокортикоїди стимулюють глюконеогенез у печінці, зменшують поглинання глюкози жировими клітинами і підвищують рівень цукру в крові. Одночасно гормони стимулюють активність глікогенсинтетази у печінці і збільшують синтез глікогену з надлишку глюкози.

**Жировий обмін.** Глюкокортикоїди перерозподіляють жир. При тривалому прийманні препаратів значні кількості жиру накопичуються на обличчі, шиї і плечах.

**Білковий обмін.** Утилізуючи амінокислоти в процесі глюконеогенезу, глюкокортикоїди пригнічують синтез білків і дещо прискорюють їх катаболізм. Найбільшого катаболічного впливу зазнають м’язи, лімфоїдна, жирова і сполучна тканини, що супроводжується розвитком їх гіпотрофії. Тривала терапія глюкокортикоїдами супроводжується розвитком м’язової слабкості, затримкою росту у дітей, уповільненням загоювання ран, резорбцією мінеральних речовин із кісткової тканини і остеопорозом. Поряд з цим гормони стимулюють еритропоез, продукцію тромбоцитів і регенерацію печінкової тканини.

Вплив глюкокортикоїдів на водно-сольовий обмін зумовлений подібністю будови глюко- і мінералокортикоїдів. Тому глюкокортикоїди частково виявляють мінералокортикоїдну активність і сприяють затримці в організмі мінеральних солей та рідини.

Крім названих метаболічних, глюкокортикоїдам властивий ряд фармакологічних ефектів: протизапальний, протиалергічний, протишоковий, протипухлинний. Гормони також специфічно впливають на серцево-судинну, дихальну системи, шлунково-кишковий тракт і кровотворення.

Протизапальний ефект. Глюкокортикоїди попереджають і пригнічують розвиток запальних реакцій. Це зумовлено зменшенням кількості лейкоцитів, зниженням активності макрофагів і фібробластів. Крім того, під впливом гормонів знижується продукція медіаторів запалення. Ці ефекти зумовлені блокуванням фосфоліпази А<sub>2</sub> у результаті посиленого синтезу пептидних інгібіторів цього ферменту - ліпокортинів. Крім того, утворення із арахідонової кислоти простагландинів і лейкоцитів зменшується. Глюкокортикоїди стабілізують мембрани тучних клітин і лізосом, перешкоджаючи аутолізу клітин, знижують проникність капілярів і звужують дрібні судини. Як наслідок цього, гальмується розвиток I і II фаз запалення (альтерація та ексудація). Тривала терапія глюкокортикоїдами супроводжується пригніченням і III фази запального процесу (проліферації): уповільнюються вrostання капілярів, проліферація фібробластів, синтез колагену і мукopolісахаридів проміжної речовини, порушується формування рубця із сполучної тканини.

Протиалергічний ефект. Глюкокортикоїди пригнічують імунні реакції негайного та уповільненого типів. Це зумовлено пригніченням активності Т- і В-лімфоцитів, зменшенням продукції інтерлейкінів 1 і 2 та інших цитокінів, зниженням кількості циркулюючих лімфоцитів і макрофагів і вмісту комплемента у плазмі крові, пригніченням фактору, що інгібує міграцію макрофагів. Глюкокортикоїди зменшують титр антитіл, порушують утворення комплексів “антиген-антитіло”, запобігають взаємодії цих комплексів з клітинами-“мішенями” і пригнічують утворення медіаторів алергічних реакцій.

Протипухлинна дія зумовлена катаболічним впливом глюкокортикоїдів на білковий обмін. Препарати використовують під час лікування лімфолейкозу та інших пухлинних процесів.

В основу протишокового ефекту препаратів покладено підвищення чутливості стінки судин до катехоламінів, збільшення вмісту біогенних амінів, посилення роботи серця.

Глюкокортикоїди стимулюють серцево-судинну систему. Препарати підвищують силу та частоту скорочень серця, тонус артеріол, сенсibilізують адренорецептори до адреналіну, дофаміну та ангіотензину II.

У шлунково-кишковому тракті глюкокортикоїди підвищують виділення пепсину і соляної кислоти.

В органах дихання гормони стимулюють синтез сурфактанта, який забезпечує еластичність легеневої тканини і розправлення альвеол.

Неоднозначно впливають глюкокортикоїди на процеси кровотворення: під їх впливом зменшується кількість лімфоцитів і еозинофілів, але збільшується продукція еритроцитів, ретикулоцитів і нейтрофілів.

Глюкокортикоїди, які використовують для системної дії, погано розчиняються у воді і добре - у жирах. Препарати циркулюють у крові переважно у зв'язаному з білками стані, причому синтетичні препарати меншою мірою (на 60-70%) взаємодіють з білками плазми, ніж природні гормони. При гіпопротейнемії терапевтичні дози глюкокортикоїдів можуть перетворюватися на токсичні. Препарати для приймання всередину швидко і повно всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. Метаболізм глюкокортикоїдів відбувається у печінці шляхом відновлення і кон'югації, метаболіти виводяться нирками у вигляді сульфатів і глюкуронідів. Швидкість метаболізму синтетичних глюкокортикоїдів нижча, ніж природних. Фторовмісні препарати для інгаляційного введення полярні, дія їх більш тривала, вони більше схильні до метаболізму.

Усі препарати для системного застосування проникають через плаценту, де гідрокортизон і преднізолон перетворюються у менш активні сполуки. *Дексаметазон* і *беклометазон*, проникаючи через плаценту, утворюють високі концентрації у крові плода і можуть стати причиною розвитку в нього гіпофункції кори надниркових залоз. Через це вагітним за необхідності перевагу віддають введенню преднізолону.

Інгаляційні глюкокортикоїди проявляють переважно місцеві протиалергічну та протизапальну дії у дихальних шляхах і майже позбавлені системних ефектів. Ці препарати не розчинні у воді, при їх вдиханні лише 10-20% препарату досягає легеневої тканини, а решта осідає на слизовій оболонці ротової порожнини. Нирки виводять 15%, а кишечник - близько 60% метаболітів беклометазону.

Як лікарські препарати для парентерального та місцевого (у вигляді мазей) застосування використовують природний гормон *гідрокортизон* та його ефіри. За недостатності кори надниркових залоз препарати гідрокортизону вводять внутрішньовенно.

Протизапальний ефект *преднізолону* виражений у 3-4 рази більше, ніж у гідрокортизону. Препарат менше впливає на водно-сольовий обмін. Для внутрішньовенного введення використовують препарат *преднізолону гемісукцинат*. Препарат *метилпреднізолону ацетат* застосовують місцево. При цьому потрібно враховувати, що він легко проникає через шкіру. Метилпреднізолону ацетат

проявляє виражені протизапальний та протиалергічний ефекти, застосовують його 1 раз на добу.

*Дексаметазон* приблизно в 30 разів активніший порівняно з гідрокортизоном. Препарат проявляє мінімальний вплив на водно-сольовий обмін. Вводять дексаметазон внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

*Триамцинолон* за протизапальною активністю перевершує гідрокортизон у 5 разів, при цьому практично не проявляючи мінералокортикоїдного ефекту. Але для триамцинолону типові інші серйозні побічні ефекти: атрофія м'язів, втрата апетиту, депресії.

Препарати, що містять два атоми фтору - *синафлан* і *флуме-тазону півалат*, проявляють високі протизапальну та протиалергічну активності. Застосовують їх місцево у вигляді мазей, кремів, суспензій. Оскільки вони знижують стійкість шкіри та слизових оболонок до інфекцій, їх часто комбінують з протимікробними засобами ("*Синалар-Н*", "*Локакортен*" та інші препарати).

Глюкокортикоїди застосовують у медичній практиці за такими показаннями.

1 Тяжкі колагенози. При гострих нападах ревматизму великі дози глюкокортикоїдів, як правило, призначають всередину. Для лікування ревматоїдного артриту використовують препарати всередину або вводять їх у порожнину суглоба. Терапію системного червоного вовчака, склеродермії та інших колагенозів починають з внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів, після чого хворих переводять на ентеральне приймання препаратів.

2 Під час лікування бронхіальної астми з тяжким проходженням і астматичного статусу глюкокортикоїди вводять внутрішньовенно перші 1-2 доби, після чого переходять на пероральне приймання високих доз препаратів, поступово зменшуючи їх до середніх.

3 При анафілактичному шоці великі дози глюкокортикоїдів вводять внутрішньовенно після ін'єкції адреналіну. Також гормони призначають при алергічних захворюваннях (сироваткова хвороба, контактний дерматит та ін.) у випадках резистентності до інших препаратів.

4 Під час лікування шкірних захворювань (екземи, псоріазу, нейродерміту та ін.) перевагу віддають місцевому застосуванню препаратів.

5 Для лікування гострих та хронічних алергічних і запальних захворювань очей використовують глюкокортикоїди у вигляді очних мазей і крапель.



6 У разі тяжких інтоксикацій при інфекційних захворюваннях, енцефалітах, менінгітах та ін. глюкокортикоїди призначають разом із хіміотерапією.

7 Захворювання крові: аутоімунна гемолітична анемія, гостра алергічна пурпура, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, лімфосаркома, лейкози.

8 Черепно-мозкові травми та інсульти із загрозою набряку мозку.

9 Гострий дифузний і хронічний гломерулонефрити.

10 Гострий і хронічний гепатити, цироз печінки.

11 Травматичний, опіковий, кардіогенний шоки.

12 Глюкокортикоїди призначають з метою пригнічення імунних реакцій при пересадженні органів і тканин.

13 Гостра і хронічна недостатність надниркових залоз (як препарати замісної терапії).

Необхідно пам'ятати, що глюкокортикоїди раціонально призначати в індивідуально підібраних дозах. При тривалій терапії після досягнення ефекту відміну препаратів проводять, поступово зменшуючи дозу кожні 2-3 дні.

Типові побічні ефекти глюкокортикоїдів такі.

1 Синдром відміни у випадках раптового припинення приймання препаратів або значному зниженні дози. Цей побічний ефект є результатом атрофії або гіпотрофії надниркових залоз і проявляється розвитком гострої надниркової недостатності та загостренням хвороби, для лікування якої застосовували гормони. У легких випадках спостерігаються безсоння, втрата апетиту, нудота, головні болі, роздратованість, міальгії. У тяжких випадках порушується поведінка аж до психозів, спостерігається генералізація запалення з пропасницею, легеневиими інфільтраціями, запаленням слизових оболонок та іншими симптомами.

2 Стероїдний діабет.

3 Зниження імунітету, загострення латентних інфекцій.

4 Виразкові ураження шлунка та кишечника.

5 Тривале застосування глюкокортикоїдів супроводжується розвитком остеопорозу, зумовленого втратою кальцію.

6 Підвищення артеріального тиску і набряки, зумовлені затримкою натрію та води в організмі.

7 Психічні розлади, атрофія шкіри і підшкірних тканин, підвищення внутрішньочного тиску, схуднення, міопатії, затримка росту в

дітей, порушення менструального циклу та інші ускладнення трапляються не так часто, як вищезазначені.

У наш час почали у практичній медицині застосовувати антагоністи глюкокортикоїдів: препарати, що блокують синтез гормонів (*метирапон* і *мітотан*), та блокатор рецепторів для глюкокортикоїдів *міфепристон*. Ці препарати призначають при гіперфункції надниркових залоз (синдром Кушинга) і під час дослідження продукції кортикотропіну. Мітотан показаний також при неоперабельній пухлині кори надниркових залоз.

## Мінералокортикоїди

Кора надниркових залоз людини продукує мінералокортикоїди альдостерон і дезоксикортикостерон, активність якого у 10-20 разів менша. Однак дезоксикортикостерон має більшу стабільність і його легше одержати синтетичним шляхом, що й зумовлює використання його препаратів (*дезоксикортикостерону ацетат*, *дезоксикортикостерону триметилацетат*) у медичній практиці. Препарати вводять внутрішньом'язово або використовують у вигляді таблеток для імплантації.

У наш час створений синтетичний препарат *фторгідрокортизону ацетат* (*флуорокортизон*), активність якого у 3-4 рази нижча, ніж у альдостерону. Додатково препарат проявляє виражений протизапальний ефект. Призначають флуорокортизон всередину.

Головним стимулятором секреції альдостерону є, очевидно, ангіотензин II, АКТГ відіграє значно меншу роль. У дистальних каналцях та збиральних трубочках нефрона, клітинах шлунково-кишкового тракту, слинних та потових залозах є спеціальні рецептори, за допомогою яких гормон проникає у цитоплазму та ядро, де стимулює синтез білка-переносника іонів натрію. Альдостерон стимулює реабсорбцію натрію і секрецію калію у нирках. Затримка води та збільшення кількості поза- та внутрішньоклітинної рідини є вторинними ефектами.

Показані мінералокортикоїди за недостатності кори надниркових залоз (хвороба Аддісона). Крім того, препарати використовують при міастенії, адинамії, оскільки вони підвищують тонус і працездатність м'язів.

При передозуванні мінералокортикоїдів розвиваються набряки, підвищується артеріальний тиск, збільшується об'єм циркулюючої

крові. Створені і використовуються антагоністи альдостерону, які блокують специфічні рецептори й усувають ефекти мінералокортикоїдів. До таких препаратів належить спіронолактон (верошпірон), який широко застосовується як діуретик.

## **ПРЕПАРАТИ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ**

Важливою функцією статевих гормонів, які виробляються у статевих залозах (певна їх кількість продукується також корою надниркових залоз), є участь у формуванні вторинних статевих ознак: форми тіла, розподілу жирової тканини, характеру волосяного покриву, голосу психіки. Крім того, статеві гормони регулюють білковий обмін, проявляють слабкий мінералокортикоїдний ефект. До групи статевих гормонів належать естрогени, гестогени та андрогени. Їх синтез контролюють гонадотропні гормони гіпофіза (фолікулостимулювальний і лютеїнізуючий).

### **Препарати жіночих статевих гормонів**

Естрогени і гестогени є основними жіночими статевими гормонами, які синтезуються у яєчниках.

#### **Естрогени**

Основним місцем синтезу естрогенів є фолікули. Крім того, джерелом естрогенів є надниркові залози і плацента, а в чоловічому організмі - сім'яники (продукують незначну кількість естрогенів). Естрогени забезпечують розвиток вторинних статевих ознак у жіночому організмі, підготовку матки до імплантації яйцеклітини, контролюють проліферацію ендометрія і гіпертрофію міометрія, впливають на ріст і функціональну активність молочних залоз.

Головним органом-мішенню для естрогенів є матка, де гормони стимулюють синтез скоротливих білків. Тривале підвищення концентрації естрогенів з одночасним зниженням рівня гестогенів може супроводжуватися патологічним підвищенням синтезу білків у міометрії і розвитком злякисних пухлин.

Естрогени покращують енергетичний обмін, сприяють накопиченню глікогену, глюкози і АТФ у міометрії. Впливаючи на мембранний потенціал міометрія, гормони підвищують збудливість м'язів матки і їх здатність до спонтанної генерації потенціалів дії. Це супрово-

джується збільшенням амплітуди і частоти скорочень міометрія. Естрогени підвищують чутливість матки до окситоцину.

Ефекти естрогенів не обмежуються впливом на міометрій. Гормони сприяють затримці в організмі азоту, кальцію та фосфору в кістковій тканині, збільшують утилізацію глюкози шляхом підвищення чутливості до інсуліну, підвищують у крові рівень заліза та міді, активують систему ренін-ангіотензин. Під впливом естрогенів підвищуються синтез макрофагів, продукція антитіл і функція фагоцитів, зростає стійкість організму до інфекційних захворювань.

Класифікація естрогенних препаратів:

1 Природні естрогенні препарати: *естрон, естріол, естрадіол*.

2 Напівсинтетичні естрогенні препарати: *етинілестрадіол (мікрофолін), метилестрадіол*.

3 Синтетичні естрогени нестероїдної структури: *синестрол, діетилстильбестрол, сигетин*.

Естрогенні препарати застосовують у медичній практиці за такими показаннями.

1 Замісна терапія при гіпофункції яєчників. Необхідність у призначенні гормонів може бути при відставанні у статевому розвитку (інфантилізмі), дисменореях, амінореях, деяких формах безпліддя, в період менопаузи при клімактеричних порушеннях у жінок. Естрогени призначають для стимуляції розвитку вторинних статевих ознак.

2 Стимуляція скорочень матки при пологах.

3 Остеопороз у жінок у клімактеричному періоді.

4 Рак молочної залози після менопаузи (після 60 років).

5 Дисфункціональні маткові кровотечі.

6 Рак передміхурової залози у чоловіків. Ефект естрогенів зумовлений їх здатністю зв'язуватися з рецепторами для андрогенів.

7 Для пероральної контрацепції естрогени застосовують у комбінації з гестогенами.

Доведено, що замісна терапія естрогенами в період менопаузи зменшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця і смерті від неї. Є підстави говорити про можливість продовження життя жінок за допомогою замісної терапії естрогенами в менопаузний період.

Терапія естрогенами може супроводжуватися набряками, головним болем, підвищенням артеріального тиску, тромбофлебитами, матковими кровотечами, порушенням функції печінки і нирок. У чолові-

ків естрогени є причиною фемінізації (розвиток жіночих вторинних статевих ознак) і зменшення потенції.

Особливо небезпечні естрогени через здатність стимулювати проліферацію клітин, тому їх з обережністю призначають жінкам з пухлинними захворюваннями, мастопатіями, а також віком після 40 років.

## Антиестрогени

До антиестрогенів відносять аналоги синтетичних естрогенів: *кломіфен (кlostилбегіт)* і *тамоксифен (нолвадекс)*.

*Кломіфен* у малих дозах легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр і блокує дію естрогенів на рецептори у гіпоталамусі та гіпофізі. У результаті за принципом негативного зворотного зв'язку збільшується секреція гонадотропних гормонів гіпофіза, які сприяють овуляції. Показаний *кломіфен* при жіночій безплідності ендокринного походження, порушеннях статевої функції у чоловіків (олігоспермії).

*Тамоксифен* не проникає до центральної нервової системи і блокує естрогенні рецептори у периферичних тканинах та органах (молочні залози, ендометрій). Препарат застосовують як протипухлинний засіб при естрогенозалежних пухлинах молочної залози, ендометрія, нирок та деяких інших захворюваннях.

## Гестогени

Основним гестогенним гормоном є *прогестерон*, який синтезується жовтим тілом і наднирковими залозами, а під час вагітності - плацентою. Прогестерон готує ендометрій до імплантації заплідненої яйцеклітини, змінює його функціональну активність. Гормон сприяє інтенсивному розростанню залоз ендометрія, утворенню плаценти, попереджує овуляцію (гальмує продукцію гормонів гіпофіза). Прогестерон сприяє синтезу білків у матці. Стосовно інших органів та систем організму гормон проявляє катаболічний вплив і є причиною негативного азотистого балансу. Прогестерон пригнічує збудливість, підвищує потенціал спокою мембран гладеньких м'язів матки (гіперполяризація), у результаті чого спонтанна активність матки стає слабкою і нерегулярною.

Класифікація гестогенних препаратів:

1 Препарати природних гормонів: *прогестерон*.

2 Синтетичні препарати: *оксипрогестерону капронат*, *прегнін*, *алілестренол (туринал)*, *норетистерон (норколут)*, *медрогестерону ацетат (депо-провера)* та ін.

Препарати гестогенів відрізняються між собою активністю і тривалістю дії. Для прогестерону характерний швидкий, але короткочасний ефект. Препарат вводять парентерально щодня. Оксипрогестерону капронат діє протягом 7-14 днів. Активність прегніну у 5-15 разів нижча, ніж прогестерону, але препарат можна використовувати сублінгвально. Алілестренол - гестоген із найбільшою активністю. Для норколуту характерні гестогенний і андрогенний ефекти у відношенні 1:1. Препарат діє протягом 24 годин. Показаний норколут при ендометріозі, дисменореях, міомі матки, гландулярній гіперплазії і полінозії ендометрія. Депо-провера вводять внутрішньом'язово або призначають ентерально. Тривалість його дії - близько 3 місяців.

Показаннями до застосування гістогенних препаратів є:

- 1 Звичний викидень чи його загроза на ранніх термінах вагітності.
- 2 Дисменорея (за схемою разом з естрогенами).
- 3 Передменструальний синдром.
- 4 Контрацепція (у комбінації з естрогенами або окремо).
- 5 Дисфункціональні маткові кровотечі, зумовлені недостатністю жовтого тіла.
- 6 Лікування естрогенозалежного раку молочної залози, ендометріозу, андрогенозалежних аденом і раку передміхурової залози.
- 7 Деякі види безплідності.

Гестогени можуть стати причиною підвищення артеріального тиску, набряків, відчуття втоми, головного болю, нудоти, дисфункціональних маткових кровотеч, шкірних висипань, депресій.

### **Антигестогенні засоби**

Одним із антигестогенних препаратів є *міфепристон (RU 486)*. Засіб взаємодіє з гестогенними рецепторами, перешкоджаючи дії на них прогестерону. Міфепристон стимулює скорочення міометрія і спричиняє аборт. У медичній практиці його використовують в основному для переривання вагітності. Ефективність міфепристону зростає при його комбінуванні з простагландінами, оскільки при цьому різко підвищується чутливість міометрія до останніх. Також препарат може бути використаний для нормалізації менструального циклу.

## Гормональні контрацептивні засоби

Контрацептивні засоби призначені для регуляції народжуваності і попередження небажаної вагітності. Ці препарати набули надзвичайно великого поширення у всьому світі завдяки своїй ефективності та простоті використання. Згідно з даними ВООЗ оральними контрацептивами користуються від 100 до 120 млн. жінок щороку.

Гормональні протизаплідні препарати діляться на кілька груп.

- 1 Комбіновані естроген-гестогенні препарати.
- 2 Препарати, що містять мікродози гестогенів.
- 3 Пролонговані прогестинмісткі препарати (депо-контрацептиви).
- 4 Посткоїтальні препарати.
- 5 Вагінальні контрацептиви (сперміциди).
- 6 Чоловічі контрацептиви.

### Комбіновані естроген-гестогенні препарати

Поєднання естрогену з прогестероном для оральної контрацепції було запропоновано у 1955 році *Pincus*. У Європейських країнах від 35 до 51% жінок користуються цим видом контрацепції. Із естрогенних засобів, як правило, використовують *етинілестрадіол*. Із гестогенів частіше за все до складу препаратів входять похідні тестостерону (*норетистерон*, *норгестрел*, *левоноргестрел* та ін.).

Препарати за рахунок одночасної дії надлишкових кількостей естрогенів і гестогенів за принципом негативного зворотного зв'язку пригнічують секрецію гонадотропних гормонів, що робить неможливою овуляцію. Крім того, препарати попереджають запліднення яйцеклітини за рахунок гестогенного компонента, який гальмує моторику фалопієвих труб і збільшує час проходження яйцеклітини у порожнину матки. Одночасно підвищуються в'язкість і кислотність слизу у шийці матки, що запобігає проходженню сперматозоїдів у порожнину матки і прискорює їх загибель. Препарати погіршують умови для імплантації заплідненої яйцеклітини, оскільки ендометрій під впливом гестогену швидко переходить у секреторну фазу, у ньому порушуються обмінні процеси, розвиваються дегенеративні зміни. Ендометрій стає непридатним для імплантації яйцеклітини і розвитку вагітності.

Виділяють монофазні, двофазні і трифазні естроген-гестогенні препарати.

Монофазні і двофазні препарати приймають з 5-го, а трифазні - з 1-го дня менструального циклу. Приймають препарати 21 день, після

чого роблять 7-денну перерву, під час якої починається “кровотеча відміни”. Продовження перерви до 8-9 днів недопустиме, оскільки зростає ризик настання вагітності в результаті спонтанної овуляції.

У монофазних препаратах вміст естрогенів і гестогенів постійний. До них відносять такі препарати, як *овідон*, *реговідон*, *Діане-35*, *нон-овлон*, *марвелон*, *міндіол*, *мікрогістон*, *фемоден* та ін.

У двофазних контрацептивах вміст прогестогенного компонента у 2-й фазі циклу підвищений. До них відносять такі препарати, як *антеовін*, *неоеуномін*.

У трифазних контрацептивах збільшення кількості прогестогену відбувається поступово в 3 етапи, а доза естрогену у першій та третій фазах залишається незмінною. До трифазних препаратів відносять *триквілар*, *тризистон*, *три-регол*, *триновум* та ін.

У зв'язку з появою нових прогестогенів (препарати 3-го покоління: *дезогестрел*, *гестоден*, *норгестимат*), для яких характерні висока спорідненість з прогестероновими рецепторами, безпечність і надійність, перевагу стали віддавати застосуванню монофазних препаратів.

Комбіновані контрацептиви добре всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, максимальна їх дія спостерігається через 2 години після приймання. Біодоступність препаратів – близько 70%. Метаболізуються у печінці шляхом утворення кон'югатів з глюкуроною і сірчаною кислотами. Основний шлях виведення із організму - нирки. Рекомендують приймати препарати в один і той самий час доби. Регулярне багаторічне (більше 2 років) приймання препаратів супроводжується нормалізацією менструального циклу, зникають дисменореї і передменструальний синдром, знижується ризик розвитку запальних захворювань органів малого таза, зменшується ризик розвитку раку ендометрія і яєчників, утворення кіст і фіброміом, фіброзно-кістозних мастопатій, залізодефіцитних анемії, захворювань щитовидної залози і т.д.

Комбіновані естроген-гестогенні препарати застосовуються у гінекологічній практиці також для лікування ендометріозу, при дисменореї та амінореї, деяких видах безплідності. Помічено, що після відміни препаратів підвищується ймовірність вагітності. Для лікувальних цілей дози і схеми лікування підбирають індивідуально.

Ускладнення розвиваються найчастіше на початку приймання препаратів (перші 1-2 місяці). Потім їх частота знижується до 5-10%. Найбільш типовими ускладненнями є підвищення згортання крові



(ризик тромбозу вен і тромбоемболій), порушення функцій печінки, головний біль, запаморочення, нагрубання молочних залоз, нудота, кров'яністі виділення у міжменструальний період, збільшення маси тіла, зміни лібідю.

Не можна застосовувати контрацептиви під час вагітності, при схильності до тромбоемболій, гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, ураженнях печінки, вираженому ожирінні, наявності пухлин та ін. Протипоказані препарати жінкам після 35 років, які палять.

### **Препарати, що містять мікродози гестогенів**

Гестогенні контрацептиви призначають у разі наявності протипоказань до застосування комбінованих естроген-гестогенних препаратів. Надійність цих препаратів дещо нижча. До них відносять *лінестрол, мікролют, континуїн, норгестрел*.

Механізм дії гестогенних препаратів не досить зрозумілий. Вважають, що гестогени змінюють склад і кількість цервікального слизу, перешкоджаючи проникненню через нього сперматозоїдів. При застосуванні цих препаратів спостерігаються зменшення швидкості руху яйцеклітини по маткових трубах і зміни з боку ендометрія, які перешкоджають її імплантації. Не виключене пригнічення препаратами гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Максимальна дія препаратів розвивається через 3-4 години після приймання, тривалість її – 16-19 годин.

Недоліками гестогенних контрацептивів є їх нижча ефективність порівняно з комбінованими препаратами, необхідність більш ретельного режиму дозування, гірший контроль циклу (нерегулярний менструальний цикл, міжменструальні кров'яністі виділення).

### **Пролонговані прогестиновмісні препарати**

Застосовують кілька форм пролонгованих прогестиновмісних контрацептивів.

1 Ін'єкційні: *медроксипрогестерону ацетат (депо-провера)*. Препарат вводять внутрішньом'язово один раз на 3-4 місяці.

2 Підшкірні імплантанти: *левоноргестрел (норплант)*. П'ять капсул норпланту імплантують під шкіру передпліччя. Тривалість дії препарат - 5 років.

3 Внутрішньоматкові препарати: *мірена*. Це внутрішньоматкова система, яка безперервно протягом 5 років вивільняє левоноргестрел. Гормон забезпечує місцеву контрацепцію, ущільнюючи секрет шийки матки і перешкоджаючи імплантації яйцеклітини. Для мірени характерна висока контрацептивна надійність. Препарат знижує частоту і об'єм менструальних кровотеч і особливо показаний жінкам, які страждають менорагіями і дисменореями.

Пролонговані прогестиновмісні препарати можуть стати причиною збільшення маси тіла, зниження лібідо, облісіння, зниження настрою, міжменструальних кровотеч.

### **Посткоїтальні контрацептиви**

Ця група препаратів представлена препаратом *постінор (левоноргестрел)*. Постінор порушує нормальне проходження секреторної фази менструального циклу, спричиняє тимчасові атрофічні зміни у яєчниках. Застосовується препарат для контрацепції у жінок, які не ведуть регулярного статевого життя і не хочуть регулярно приймати оральні контрацептивні препарати. Постінор приймають відразу після статевого акту, але не частіше 1 разу на тиждень (не більше 4 разів на місяць).

### **Вагінальні контрацептиви**

До вагінальних контрацептивів належать *бензалконію хлорид, коноксинол (концептрол, Патентена овал)*. Препарати порушують клітинну мембрану і спричиняють фрагментацію сперматозоїдів.

### **Чоловічі контрацептиви**

Чоловічі контрацептиви - це нова перспективна група препаратів. Їх дія базується на пригніченні сперматогенезу і дозрівання сперми. Одним із препаратів є *госипол*, виділений із бавовняного масла. При щоденному прийманні препарату ефект розвивається через 2 місяці. Після відміни госиполу сперматогенез відновлюється лише через 3 місяці. Однак застосування препарату обмежують часті побічні ефекти (гіпокаліємія, незворотна безплідність у 26% пацієнтів).

У наш час створені препарати, які впливають на гіпоталамо-гіпофізарну регуляцію функції чоловічих статевих залоз. Вибіркове блокування вивільнення фолікулостимулювального гормону гіпофіза

супроводжується порушенням сперматогенезу в чоловіків, не змінюючи при цьому продукції тестостерону. Такі властивості притаманні препарату *інгібін*, який виділений із сім'яної рідини чоловіків.

Існує значна кількість (близько 225 видів) рослин, які проявляють контрацептивну дію.

## **Препарати гормонів чоловічих статевих залоз (андрогени)**

Андрогени продукуються у чоловіків в основному в інтерстиціальних клітинах Лейдіга і корі надниркових залоз у кількості 6 мг за добу. У жінок андрогени синтезується в кількості 0,3 мг за добу фолікулярними клітинами яєчників і корою надниркових залоз.

Сумарний біологічний ефект андрогенів визначається тестостероном і його метаболітами - андростендіолом, дегідротестостероном та ін. Вони впливають на формування первинних статевих ознак у чоловіків, забезпечують нормальний розвиток передміхурової залози, статевих органів. Андрогени необхідні для розвитку вторинних статевих ознак у чоловіків. Після статевого дозрівання андрогени регулюють сперматогенез і значною мірою визначають потенцію чоловіків. Крім того, гормони стимулюють синтез білків (анаболічний ефект) і пригнічують їх катаболізм. У жінок невеликі дози андрогенів стимулюють утворення гонадотропних гормонів гіпофізу, в той час як великі дози блокують цей процес.

Як лікарські препарати застосовують синтетичні аналоги гормонів: *тестостерону пропіонат*, *метилтестостерон*, *тестостерону енантат* (*тестенат*), *сустанон* та ін.

Фармакологічні ефекти лікарських препаратів андрогенів ідентичні до ефектів природних гормонів. Вони стимулюють розвиток статевих залоз, вторинних статевих ознак, потенцію, проявляють анаболічну дію. Препарати посилюють реабсорбцію натрію, кальцію, хлору і відповідних кількостей води у ниркових каналцях, сприяють відкладанню кальцію у кістках, підвищують активність ряду ферментів і соматотропіну. Це супроводжується активізацією процесів тканинного дихання, окисного фосфорилування, накопиченням енергії. Андрогени стимулюють утворення еритропоєтину і збільшують силу серцевих скорочень.

Метаболізм андрогенів відбувається у печінці. Продукти їх розпаду кон'югують з глюкоуроною або сірчаною кислотами, після чого виводяться через нирки.

Препарати андрогенів застосовують за такими показаннями:

1 Замісна терапія у чоловіків при статевій недостатності (інфантилізм, ендокринна імпотенція та ін.).

2 Остеопороз.

3 Рак молочної залози, матки та яєчників у жінок до 60 років.

Терапія андрогенами може ускладнюватися підвищеною статевою збудливістю, маскулінізацією у жінок, гіперкальціємією, холестатичною жовтяницею, набряками, нудотою.

### Антиандрогени

У наш час синтезовані антагоністи андрогенних гормонів. Продукцію тестостерону можна зменшити за допомогою препаратів гормонів гіпоталамуса (*гонадореліну* і його синтетичного аналога - *леупрореліну*). Препарати застосовують при гіперплазії передміхурової залози. Але більш широкого застосування у клініці набули препарати інших груп:

- блокатори андрогенних рецепторів: *ципротерону ацетат*, *флутамід*;

- блокатори 5 $\alpha$ -редуктази (фермент, який каталізує перетворення тестостерону в дигідротестостерон): *фінастерид* (*проскар*).

*Ципротерон* і *флутамід* пригнічують сперматогенез у результаті блокування андрогенних рецепторів. Після відміни препарату ефект зберігається протягом 4 місяців. Препарати блокують андрогенні рецептори і в центральній нервовій системі, результатом чого є зниження статевого потягу та імпотенція. Показані препарати при раку передміхурової залози, патологічно підвищеній статевій активності, надмірній андрогенізації у жінок, при ранньому статевому дозріванні у дітей.

*Фінастерид* застосовують при аденомі передміхурової залози. Препарат зменшує розміри і в 1/3 частини пацієнтів покращує процес сечовиділення. На потенцію і лібідо *фінастерид*, як правило, не впливає.

## АНАБОЛІЧНІ СТЕРОЇДИ

Анаболічний ефект андрогенів проявляється у збільшенні маси скелетних м'язів, кісткової тканини і паренхіматозних органів. Використання гормонів чоловічих статевих залоз як анаболіків обмежує їх андрогенна активність. Це стимулювало створення засобів, у яких властивості андрогенів редуковані і переважають анаболічні ефекти. Такі препарати називають анаболічними стероїдами. До них належать *метандростенолон, феноболін, ретаболіл, нандролон, оксандролол, станозол* та ін.

Препарати активують синтез іРНК, що супроводжується підвищенням синтезу ферментів, відповідальних за утворення білків. Підвищення синтезу білків у організмі супроводжується не тільки затримкою азоту, а й перешкоджає виведенню із організму калію, сірки, фосфору, сприяє фіксації кальцію у кістках. Клінічно це проявляється збільшенням апетиту, м'язової маси, покращанням регенеративних процесів та загального стану пацієнтів.

*Метандростенолон* є препаратом нетривалої дії. Його призначають у таблетках 1-2 рази на добу. Тривалість дії *феноболіну* - 7-15 днів, а *ретаболілу* - 3 тижні. Обидва препарати вводять внутрішньом'язово.

Анаболічні стероїди застосовують за такими показаннями:

- 1 Хронічні інфекції (туберкульоз).
- 2 Період видужування після тяжких виснажливих захворювань.
- 3 Тиреотоксикоз.
- 4 Дистрофії у дітей.
- 5 Хвороби опорно-рухового апарату.
- 6 Паралічі.
- 7 Остеопорози.
- 8 Переломи.
- 9 Хронічна серцева недостатність.
- 10 Постінфарктний період.
- 11 Цироз печінки.
- 12 Хронічні захворювання нирок та ін.

Терапія анаболічними стероїдами може супроводжуватися набряками, надмірним відкладанням кальцію у кістках, порушеннями функції печінки. У жінок може розвиватися маскулінізація. Протипоказані препарати при раку передміхурової залози, деяких захворюваннях печінки, під час вагітності, в період лактації.

## ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ

Алергія - це імунологічна реакція на дію речовин антигенної природи, яка супроводжується різноманітними структурними і функціональними порушеннями у власних тканинах організму.

У розвитку різних видів алергічних реакцій беруть участь два типи імунітету - гуморальний і клітинний.

Гуморальний тип імунної відповіді спрямований на позаклітинні антигени. Він представлений антитілами (імуноглобулінами) 5 видів: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Імуноглобуліни продукують плазмоцити (В-лімфоцити, трансформовані під дією антигену).

Клітинний тип імунної відповіді спрямований на захист від внутрішньоклітинних і грибкових інфекцій, пухлинних клітин, внутрішньоклітинних паразитів. Цей тип імунітету тісно пов'язаний з Т-лімфоцитами, які безпосередньо впливають на антиген або клітину, зв'язану з ним. Серед Т-лімфоцитів виділяють Т-кілери (вбивають клітини, що мають на своїй поверхні антитіла), Т-хелпери (виконують кооперуючу функцію), Т-продуценти лімфокінів, Т-супресори (беруть участь у формуванні імунної толерантності).

Моноцити і макрофаги також здатні продукувати біологічно активні пептидні сполуки, що регулюють і посилюють імунну відповідь. Ці сполуки називаються цитокінами. Цитокіни впливають на запальні процеси, проявляють антипроліферативну, протимікробну, протипухлинну властивості.

Залежно від особливостей клінічного перебігу алергії поділяють на реакції негайного та уповільненого типів (класифікація Кука).

У патогенезі алергічних реакцій виділяють 3 стадії: імунологічну, патохімічну і патофізіологічну. Імунологічна стадія триває від першого потрапляння алергену в організм до його взаємодії з антитілами або Т-лімфоцитами (при повторному потраплянні в організм). Під час цієї стадії відбувається сенсibiliзація організму.

Патохімічна стадія - це період часу від початку взаємодії алергену з ефекторами імунної системи до появи біологічно активних речовин - медіаторів алергічних реакцій. В цей час утворюються й активуються медіатори алергічних реакцій.

Патофізіологічна стадія починається з моменту дії медіаторів алергічних реакцій на клітини і тканини організму, що супроводжується розвитком комплексу структурних і функціональних порушень в організмі з відповідною клінічною симптоматикою.

Лікування алергічних реакцій потрібно починати зі з'ясування природи алергену (пилек рослин, лікарський препарат, певний харчовий продукт та ін.). Усунення контакту організму з алергеном дає найкращий результат.

У випадках, коли не вдається усунути контакт з алергеном, проводять специфічну гіпосенсибілізацію: в організм вводять малі дози алергену, що супроводжується зниженням специфічної чутливості до нього.

Важливе місце у лікуванні алергічних реакцій займають протиалергічні засоби, які шляхом втручання в патогенез попереджують або зменшують клінічні їх прояви.

Класифікація протиалергічних засобів:

I Засоби, що застосовують при алергічних реакціях негайного типу.

1 Кортикостероїдні препарати: *гідрокортизон, преднізолон, метилпреднізолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон*.

2 Антигістамінні засоби (блокатори H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів): *димедрол, дипразин, фенкарол, діазолін, супрастин, кларитин* та ін.

3 Засоби, які перешкоджають вихід із сенсibiliзованих тучних клітин і базофілів гістаміну та інших медіаторів алергії: *кромолінатрій (інтал), кетотифен (задитен)*.

4 Інгібітори лейкотрієнових рецепторів: *аколат* та ін.

5 Інгібітори фібринолізу: *кислота амінокапронова* та ін.

6 Засоби, які зменшують прояви алергічних реакцій (функціональні антагоністи медіаторів алергії):

а) адреноміметики: *адреналін, ефедрин, мезатон* та ін.;

б) М-холіноблокатори: *атропін, метацін* та ін.;

в) спазмолітики міотропної дії: *еуфілін, теобромін, теофілін* та ін.;

г) протизапальні засоби.

II Засоби, що застосовують для лікування алергічних реакцій уповільненого типу.

1 Імунодепресанти: цитостатики, глюкокортикоїди, “малі” імунодепресанти.

2 Засоби, що зменшують пошкодження тканин: стероїдні та нестероїдні протизапальні засоби.

## **ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ НЕГАЙНОГО ТИПУ**

### **Глюкокортикоїди**

За відкриття лікувального ефекту і впровадження у клініку глюкокортикоїдів Хенч і Кендал були нагороджені Нобелівською премією. 21 вересня 1948 року хворому ревматоїдним артритом ввели велику дозу гідрокортизону, що супроводжувалося вираженим терапевтичним ефектом. Цей випадок і поклав початок сучасній ері кортикостероїдної терапії.

Препарати пригнічують синтез білків у організмі. З цим ефектом тісно пов'язана їх здатність пригнічувати синтез імуноглобулінів плазматичними клітинами. У результаті порушується утворення комплексів антиген-антитіло з клітинами-мішенями. Кортикостероїди блокують на поверхні клітин-мішеней  $F_c$ -рецептори, які активізуються комплексами антиген-антитіло. Це супроводжується зниженням активності фосфоліпази  $A_2$  і зменшенням надходження до тучних клітин іонів кальцію, які активують секрецію із гранул депонованих гістаміну, серотоніну, повільнореагуючої субстанції анафілаксії та інших медіаторів алергії. Крім того, глюкокортикоїди сенсibiliзують адренорецептори до катехоламінів.

Найбільш широко в клінічній практиці застосовуються *преднізолон*, *преднізон* і *метилпреднізолон*. Тріамцинолон мало впливає на водно-сольовий обмін, але спричиняє у хворих схуднення, слабкість, м'язові атрофії, виразкову хворобу і припливи крові до голови. Дексаметазон може стати причиною затримки значної кількості води в організмі і розвитку недостатності кровообігу. Призначають препарати частіше за все всередину, їх ефект зберігається протягом 6-8 годин. При внутрішньом'язовому і внутрішньовенному введенні препаратів ефект триває 2-3 години. В наш час застосовують ентеральні й парентеральні форми глюкокортикоїдів пролонгованої дії: *бетаметазону* (*целестону*) і *тріамцинолону*. Особливо широкого застосування



набули інгаляційні форми бетаметазону для лікування бронхіальної астми середнього ступеня тяжкості. При цьому препарат виявляє переважно місцеву дію на бронхи. Тривале застосування бетаметазону майже не дає ускладнень.

Глюкокортикоїди використовують для лікування алергічних реакцій негайного типу:

- астматичного статусу (преднізолон внутрішньовенно, через 1-3 години - повторно);
- анафілактичного шоку (преднізолон з адреналіном внутрішньовенно);
- бронхіальної астми середнього ступеня тяжкості як базові препарати (інгаляційно).

## Антигістамінні засоби

Відомо 4 типи гістамінових рецепторів (H<sub>1</sub>-H<sub>4</sub>), з яких найбільше значення мають H<sub>1</sub>- і H<sub>2</sub>-рецептори. Стимуляція H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів супроводжується скороченням гладеньких м'язів кишечника, бронхів, матки; підвищенням проникності судин, набряком тканин, болем та свербінням. Стимуляція H<sub>2</sub>-рецепторів супроводжується підвищенням секреції залоз шлунка, розширенням судин і тахікардією. Антигістамінні засоби блокують H<sub>1</sub>-гістамінові рецептори клітин, тим самим зменшуючи або усуваючи ефекти гістаміну: спазм бронхів, кишечника, матки, зниження артеріального тиску, підвищену проникність судин, свербіння, набряки, почервоніння шкіри. Численні препарати цієї групи різняться за силою та тривалістю ефекту, здатністю проникати через гематоенцефалічний бар'єр і проявляти седативну дію, наявністю супутньої M-холіноблокувальної дії.

Препарати класифікують на I та II покоління.

1 Антигістамінні препарати першого покоління: *димедрол*, *диразин* (*піпольфен*), *супрастин*, *тавегіл* (*клемастин*), *діазолін*, *фенкарол* (*квіфенадин*).

2 Антигістамінні препарати II покоління: *терфенадин* (*гістамин*), *астемізол* (*гісманал*), *klarитин* (*лоратадин*).

Для препаратів II покоління характерні вищі активність і вибірковість дії, відсутність впливу на центральну нервову систему, триваліший ефект.

Антигістамінні засоби блокують вільні гістамінові рецептори. Препарати не витісняють молекули медіатору, зв'язані з рецепторами.

Це пояснюється тим, що спорідненість гістаміну до  $H_1$ -рецепторів значно вища. Препарати II покоління характеризуються дещо вищим афінітетом до  $H_1$ -рецепторів, ніж препарати I покоління.

Поряд із антигістамінним ефектом препаратам притаманні й інші фармакологічні властивості. Дипразин, димедрол і супрастин проявляють виражений седативний вплив на центральну нервову систему. Для них характерний M-холіноблокувальний ефект. Для дипразину і димедролу характерна також місцевоанестезувальна дія. Димедрол блокує передачу збудження у вегетативних гангліях, що супроводжується розслабленням гладеньких м'язів внутрішніх органів. Дипразину притаманні  $\alpha$ -адреноблокувальні властивості, через що він знижує артеріальний тиск, особливо при внутрішньовенному введенні.

Препарати вводять внутрішньом'язово, внутрішньовенно або всередину. Всі блокатори гістамінових рецепторів добре всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. Біодоступність препаратів I покоління становить близько 40%, оскільки вони зазнають біотрансформації при першому проходженні через печінку. Біозасвоєння препаратів II покоління - більше 90%. Антигістамінні засоби зв'язуються з білками плазми більше ніж на 90%. Ефект препаратів проявляється через 20-40 хвилин. Терапевтична концентрація препаратів I покоління зберігається в організмі 4-6 годин, призначають їх 3-4 рази на день (виняток - тавегіл призначають двічі на день). Терапевтична концентрація препаратів II покоління зберігається до 20 годин, їх призначають 1 раз на день. Більшість препаратів I покоління добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр (за винятком діазоліну і фенкаролу). Препарати II покоління практично не проникають до центральної нервової системи. Метаболізуються антигістамінні засоби шляхом метилування у печінці. Основні шляхи виведення із організму - печінка і нирки.

Антигістамінні препарати застосовуються в клінічній практиці за такими показаннями:

1 Алергічні реакції негайного типу, в патогенезі яких гістамін відіграє основну роль: кропивниця, алергічні риніти, ангіоневротичний набряк, шкірний свербіж, алергічні висипання, нейродерміт.

2 Безсоння, порушення засинання. Призначають переважно дипразин або димедрол.

3 Премедикація (дипразин, димедрол).

4 Профілактика кінетозів (димедрол).

5 У комплексному лікуванні бронхіальної астми, анафілактичного шоку, гострого набряку легенів.

6 Для попередження гістамінових ефектів при травмах шкіри та м'яких тканин.

7 Потенціювання ефектів ненаркотичних аналгетиків при больовому синдромі, що супроводжує травми та післяопераційний період (димедрол).

Побічні ефекти препаратів частіше зумовлені їх М-холіноблокувальними (сухість у роті, запори, тахікардія, порушення зору та ін.) і седативними (сонливість, зниження уваги) властивостями. Димедрол проявляє незначну гангліоблокувальну дію, яка може стати причиною зниження артеріального тиску. Дипразин також знижує АТ, але за рахунок  $\alpha$ -адреноблокувальної дії. Багато препаратів (особливо дипразин і діазолін) під час приймання всередину подразнюють шлунок і є причиною диспепсії. Димедрол підвищує судомну активність мозку, тому може провокувати судомний напад у пацієнтів, що хворіють на епілепсію та енцефалопатію. Іноді препарати стають причиною алергічних реакцій (особливо при місцевому застосуванні).

### **Засоби, що перешкоджають вивільненню із сенсibiliзованих тучних клітин і базофілів гістаміну та інших медіаторів алергії**

До сучасних засобів систематичної терапії ряду алергічних захворювань відносять засоби, які гальмують вивільнення медіаторів алергії із тучних клітин. Такі властивості притаманні *кромолін-натрію (інтал)* і *кетотифену (задитен)*. Дія препаратів ґрунтується на попередженні входу іонів кальцію у тучні клітини, у результаті чого гальмується секреція медіаторів алергії. Ефект препаратів тільки профілактичний.

*Кромолін-натрій* погано всмоктується у шлунково-кишковому тракті (не більше 10%), тому його застосовують інгаляційно для лікування бронхіальної астми. У спінхалер заряджають спеціальну капсулу, яка містить найдрібніший порошок. Лікувальний ефект розвивається поступово: через 2-4 тижні при щоденних інгаляціях 4 рази на добу. При тяжкому проходженні астми роблять 6-8 інгаляцій на добу. Кромолін-натрій добре переноситься хворими. Також препарат показаний для лікування алергічних ринітів, кон'юнктивітів, ентеритів.

*Кетотифен (задитен)*, крім здатності зменшувати вивільнення медіаторів алергії, проявляє помірно виражений антигістамінний ефект. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту і проникає в усі тканини. Призначають його всередину у таблетках або капсулах. Показаний кетотифен при бронхіальній астмі, алергічних ринітах, кон'юнктивітах, дерматитах, харчовій алергії та ін. Стабільний терапевтичний ефект розвивається через 10-12 тижнів (за умови щоденного приймання двічі на день). Переноситься препарат добре, іноді може стати причиною сонливості, підвищення апетиту.

Гальмують вивільнення медіаторів алергії також *теофілін* і його пролонговані препарати (*теопек, уніфарм* та ін.), глюкокортикоїди (*бекотид, преднізолон* та ін.),  $\beta_2$ -адреноміметики (*салбутамол, беротек* та ін.). Їх застосування дозволяє захистити бронхи від спастичної дії медіаторів алергії.

## **Інгібітори лейкотрієнових рецепторів**

*Аколат (зафірлукаст)* блокує лейкотрієнові рецептори  $C_4$ ,  $D_4$  і  $E_4$ . Препарат призначають у таблетках всередину по 0,02 г двічі на день для профілактики нападів бронхіальної астми. Препарат усуває бронхоспазм, зменшує проникність судин і пригнічує виділення бронхіального секрету. Стабільний клінічний ефект розвивається через 1 тиждень від початку застосування. Аколат виводиться із організму з жовчю.

Подібні властивості притаманні препаратам пролонгованої дії - *кранлукасту* і *монтелукасту*, які призначають 1 раз на день.

## **Засоби, що зменшують прояви алергічних реакцій**

Різноманітність хімічних посередників алергії та відсутність надійних безпосередніх антагоністів до багатьох з них змушують використовувати для лікування алергічних захворювань препарати - функціональні антагоністи медіаторів алергії. Показання до вибору того чи іншого засобу визначаються характером алергічної реакції. В комплексному лікуванні, як правило, одночасно призначають функціональні антагоністи медіаторів алергії, антигістамінні засоби і засоби базисної терапії, які гальмують вивільнення медіаторів алергії.

При спастичних реакціях шлунково-кишкового тракту (алергічні ентерити, коліти та ін.) препаратами вибору є М-холіноблокатори

(*атропін*) і спазмолітики міотропної дії (*но-шпа* та ін.), при діарейі призначають *іmodiум*, *десмол*. Паралельно з ними призначають антигістамінні засоби.

Для лікування бронхіальної астми використовують бронходилататори:  $\beta$ -адреноміметики (*ізадрин*, *салбутамол* та ін.), М-холіноблокатори (*атровент*, *травентол*, *метацін* та ін.), спазмолітики міотропної дії (*еуфілін*, *теобромін*, *теофілін* та ін.), препарати, які зменшують вивільнення медіаторів алергії (*кромолін-натрій*, *задитен*, глюкокортикоїди).

При шкірних проявах алергії препаратами вибору є антигістамінні засоби. При тяжких генералізованих процесах - глюкокортикоїди. Крім того, як засоби місцевої терапії застосовують протизапальні препарати стероїдної і нестероїдної структур. У випадках приєднання бактеріальної або грибкової інфекції одночасно використовують антибіотики та протигрибкові препарати.

При алергічному риніті місцево у вигляді крапель або мазей використовують  $\alpha$ -адреноміметики (*нафтизин*, *галазолін*), антигістамінні засоби (*димедрол*, *супрастин* та ін.). Виражений профілактичний ефект дають *кетотифен*, *кромолін-натрій*. У наш час для лікування алергічних риніту, ларингіту та інших захворювань верхніх дихальних шляхів використовують препарати, що містять антигістамінний засіб (*klarитин*) і *псевдоефедрин*. Одним з таких препаратів є клариназе. Призначають його після їди двічі на день. Псевдоефедрин є непрямим адреноміметиком. Він спричиняє спазм судин у результаті стимулювання  $\alpha$ -адренорецепторів гладеньких м'язів. Це супроводжується зменшенням набрякання слизової оболонки носоглотки, евстахієвих труб, верхніх і нижніх дихальних шляхів. Усувається також кропивниця, яка часто супроводжує алергічний риніт. Також зменшуються свербіння, чхання, нежить. Псевдоефедрин практично не впливає на частоту та силу серцевих скорочень і артеріальний тиск, не стимулює центральну нервову систему, усуває слабку седативну дію кларитину. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту (85%), виводиться із сечею у незміненому вигляді.

З усіх алергічних реакцій негайного типу найбільш грізною і небезпечною є анафілактичний шок. Деякі особливості перебігу анафілактичного шоку до цього часу є не з'ясованими, а лікування - симптоматичним. Терапія анафілактичного шоку спрямована на термінову ліквідацію серцево-судинного колапсу, розладів дихання, дефіциту

об'єму циркулюючої крові, судом. Засобом невідкладної допомоги вважається адреналін (по 0,3-0,5 мл 0,1% розчину під шкіру або внутрішньом'язово з інтервалом 5-15 хвилин під контролем артеріального тиску, але не більше 2 мл). Адреналін є функціональним антагоністом багатьох хімічних посередників анафілаксії, які діють на гладенькі м'язи. Необхідно негайно провести інфузію ізотонічного розчину глюкози або хлориду натрію з дофаміном або норадреналіном. Потім вводять хлорид кальцію, антигістамінний препарат (димедрол) і велику дозу глюкокортикоїду (до 100 мг преднізолону). За показаннями вводять сибазон, строфантин і дають кисень. Потрібно стежити за діурезом. За необхідності вводять фуросемід. Смертність при анафілактичному шоці коливається в межах від 10 до 60%. У 12-15% хворих шок рецидивує через збереження в організмі антигену, тому необхідно ретельно спостерігати за хворим протягом кількох діб і бути готовим до проведення інтенсивної терапії.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ УПОВІЛЬНЕНОГО ТИПУ**

### **Імунодепресанти (імуносупресори)**

До цієї групи препаратів відносять цитостатики (*циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, меркаптопурин* та ін.), глюкокортикоїди, а також так звані “малі” імунодепресанти (*хінгамін, препарати золота, пеніциламін*). Імунодепресанти застосовують як засоби патогенетичної терапії тяжких проявів гіперімунних реакцій, пов'язаних з клітинним імунітетом. В основному вони показані для лікування ревматичних захворювань (колагенозів: ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака, вузликового періартеріїту, склеродермії), імунних уражень центральної нервової системи, нирок та інших аутоімунних захворювань. Імунодепресанти також застосовуються для пригнічення реакції відторгнення трансплантата.

У розвитку клітинного імунітету основне значення належить лімфоцитам. Завдяки наявності великої кількості рецепторів ці клітини розпізнають антигени і забезпечують специфічну відповідь імунної системи. Важливе значення належить інтерлейкіну-1, який продукується моноцитами-макрофагами - клітинами, які здійснюють фагоцитоз і обробку антигену. Інтерлейкін-1 активує Т-хелпери, які почина-

ють виробляти специфічні цитокини - лімфокіни (в основному інтерлейкін-2 - основний медіатор імунної системи, який регулює всі фази імунної відповіді), а також  $\gamma$ -інтерферон та ін. Інтерлейкін-2 контролює проліферацію Т-кілерів (клітин, для яких характерна висока цитотоксичність), а також Т-супресорів і Т-хелперів. Інтерлейкін-2, крім того, сприяє проліферації В-лімфоцитів, які продукують антитіла різних типів (імуноглобуліни М, G, A, D, E). Подальша взаємодія імуноглобулінів з антигенами і призводить до розвитку аутоімунних захворювань.

Основою терапевтичної ефективності імунодепресивних препаратів є їх дія, спрямована на ключові етапи клітинної імунної відповіді.

## Цитостатики

Цитостатики застосовують для лікування тяжких форм ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака та інших колагенозів і аутоімунних захворювань, які не піддаються терапії іншими препаратами. Також препарати показані для пригнічення реакції відторгнення трансплантата.

Ефективним імунодепресантом є *циклоспорин*. Це антибіотик, який складається із 11 амінокислот. Препарат гальмує синтез білків, проліферацію Т- і В-лімфоцитів. Особливістю препарату є здатність спричиняти зворотне і вибіркоче пригнічення клітинної імунної відповіді на ранніх стадіях. Циклоспорин пригнічує здатність Т-хелперів продукувати інтерлейкін-2 і  $\gamma$ -інтерферон. У результаті цього Т-клітини залишаються у стадії спокою. В першу чергу суттєво зменшується утворення Т-кілерів, які вбивають “чужі” в імунному відношенні клітини пересаджених органів. На відміну від інших цитостатиків циклоспорин не пригнічує кровотворення, проліферацію клітин слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та інших тканин. Показаний циклоспорин в основному для профілактики відторгнення трансплантата після пересадження кісткового мозку, нирки, печінки, серця та інших органів. Можливе використання циклоспорину при аутоімунних захворюваннях. Однак препарат проявляє виражену нефротоксичність і може пригнічувати функцію печінки.

Близьким до циклоспорину є новий препарат *такролімус* (*програф*). За хімічною будовою - це антибіотик-макролід. Препарат пригнічує активацію Т-лімфоцитів і зменшує продукцію інтерлейкіну-2. Такролімус у 100 разів активніший від циклоспорину. Застосовується препарат у трансплантології. Терапію такролімусом супроводжує зна-

чна кількість побічних ефектів: ураження нирок і нервової тканини, гіпертензія, диспептичні розлади та ін.

*Азатіоприн* є ефективним і відносно малотоксичним препаратом. За своїми властивостями він подібний до меркаптопурину (антагоніст пуринів), але менш токсичний. В організмі перетворюється на 6-меркаптопурин. Цей метаболіт виявляє цитотоксичну дію на ранніх стадіях проліферації Т-лімфоцитів, меншою мірою впливає на В-лімфоцити. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, виводиться із сечею. Застосовують азатіоприн при аутоімунних захворюваннях (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін.) і як резервний препарат у трансплантології. Препарат пригнічує функцію кісткового мозку. Із ускладнень також типова лейкопенія. Можуть спостерігатись анемія, тромбоцитопенія, диспепсія, токсичне ураження печінки.

Як імунодепресанти також використовують *циклофосфан*, *метотрексат*, *меркаптопурин*. Препарати блокують ріст і поділ клітин, у тому числі В- і Т-лімфоцитів, гальмують синтез білків. Механізми дії препаратів відмінні. Так, циклофосфан “зшиває” спіралі ДНК у клітинах, порушуючи тим самим реплікацію і клітинний поділ. Метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти - вітаміну, який необхідний для синтезу пуринів і піримідинів. Меркаптопурин - конкурент природних пуринових основ, що належать до складу ДНК і РНК.

Принциповими недоліками цитостатиків є:

- цитотоксичний ефект стосовно тканин з високим темпом фізіологічної регенерації (пригнічення кровотворення з розвитком анемії, тромбоцитопенії і лейкопенії, порушення регенерації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту);
- зниження резистентності організму до вірусів, бактерій і грибів;
- нефро- і гепатотоксичність.

Циклоспорин, крім того, може стати причиною безплідності, тимчасового випадання волосся, нудоти і блювання. Доцільно поєднувати терапію цитостатиками з призначенням нестероїдних протизапальних засобів, глюкокортикоїдів.

## Глюкокортикоїди

Кортикостероїди (*преднізолон*, *дексаметазон*, *тріамцинолон* та ін.) виявляють виражену імунодепресивну дію. Препарати пригнічують проліферацію Т- і В-лімфоцитів. За рахунок впливу на макрофаги глюкокортикоїди порушують процес розпізнавання антигену,



пригнічують продукування інтерлейкіну-2 і  $\gamma$ -інтерферону. Глюкокортикоїди пригнічують цитотоксичність Т-кілерів. Під впливом препаратів зменшується утворення фактору, що інгібує міграцію макрофагів. У великих дозах препарати пригнічують синтез імуноглобулінів плазматичними клітинами. Глюкокортикоїди виявляють виражений і швидкий протизапальний ефекти.

Поєднання імунодепресивних і протизапальних властивостей робить ці препарати високоефективними під час лікування багатьох аутоімунних процесів. Показані кортикостероїди при ревматоїдних захворюваннях, інших аутоімунних процесах, для попередження реакції відторгнення трансплантата під час пересадження органів і тканин.

Як засіб, що попереджає відторгнення трансплантата при пересадженні нирки, в клінічній практиці застосовують препарат *ортоклон (муромонаб)*. Він є моноклональними антитілами, які вибірково взаємодіють з Т-лімфоцитами людини й інактивують їх, в результаті чого пригнічується реакція тканинної несумісності.

Загалом створення таких препаратів - досить складний процес, і висока собівартість обмежує їх широке застосування.

## “Малі” імунодепресанти

Ця група препаратів містить *хінгамін, препарати золота, пеніциламін*. “Малі” імунодепресанти є засобами базисної терапії колагенозів. Найчастіше їх застосовують в лікуванні таких захворювань, як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін. Препарати пригнічують клітинний і гуморальний імунітети, зменшують запалення (переважно у фазі проліферації).

*Хінгамін* стабілізує лізосомальні і клітинні мембрани, пригнічує фагоцитоз макрофагами, зменшує синтез інтерлейкінів 1 і 2 макрофагами і Т-хелперами, пригнічує проліферацію Т-лімфоцитів і клітин сполучної тканини в ревматоїдних осередках, порушує утворення колагену. Хінгамін поступається активністю препаратам золота і пеніциламіну, але має низьку токсичність. Ефект препарату розвивається через 10-12 тижнів від початку перорального приймання.

Препарати золота (*кризанол, ауранофін*) накопичуються у ревматоїдних осередках суглобів, гальмують функцію макрофагів і знижують вміст імуноглобулінів і ревматоїдного фактору у плазмі, що супроводжується зменшенням пошкодження суглобів. Кризанол приймають всередину 1 раз на тиждень. Ефект розвивається через пів-

року. Для препаратів золота характерні високі нефро- і гемотоксичність.

*Пеніциламін* безпосередньо взаємодіє з ревматоїдним фактором, руйнуючи його. Крім того, препарат порушує дозрівання колагену, уповільнює проліферацію Т-лімфоцитів. Пеніциламін утворює комплекси з двовалентними металами. Комплексоутворення з міддю супроводжується нейтралізацією активних радикалів кисню, які підтримують аутоімунні процеси і запалення. Призначають пеніциламін всередину за схемою. Оцінку його ефективності проводять через 9-15 місяців від початку терапії. Це досить токсичний препарат, який може стати причиною смакових порушень, нудоти, проносу, блювання, свербіння, підвищення температури тіла, почервоніння шкіри, порушення функції нирок та ін.

## ІМУНОМОДУЛЯТОРИ

Імуностимулювальні засоби нормалізують клітинний і гуморальний імунітети. Препарати застосовують для лікування захворювань, причиною яких є недостатність імунної системи або її дисфункція: імунодефіцитні стани, хронічні інфекції, онкологічні захворювання.

Класифікація препаратів:

1 Препарати вилочкової залози: *тималін, тимоптин, тактивін (Т-активін), вілозен*.

2 Синтетичні засоби: *левамізол (декаріс), дибазол, бемітил, пентоксил, метилурацил*.

3 Препарати бактеріального походження: *продигіозан, рибомуніл, бронхомунал, ІРС-19*.

4 Цитокіни - препарати лімфокінів, що продукуються лімфоцитами (одержують шляхом генної інженерії): *інтерферони ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -), інтерлейкін-1 (беталейкін), інтерлейкін-2 (пролейкін), реаферон, ронколейкін*.

5 Препарати рослинного походження: *настойки ехінацеї, женьшеню, елеутерококу, золотого кореня* та ін.

Вилочкова залоза (тимус) продукує близько 8-10 гормонів, які забезпечують дозрівання лімфоцитів і регуляцію різних стадій імунної відповіді. *Тималін, тактивін, тимоптин, вілозен* та ін. препарати виділені із тимуса шляхом екстракції і містять ряд тимічних гормонів. При пригніченні і дисфункції імунної системи препарати тиму-

са відновлюють її порушену діяльність. Активуються гуморальний і клітинний імунітети, фагоцитоз, процеси регенерації тканин і кровотворення.

Тималін і тактивін призначають при захворюваннях, зумовлених первинними і вторинним імунодефіцитами: вірусні, бактеріальні і грибкові інфекції, що мають в'ялий перебіг, опікова хвороба, трофічні виразки, пролежні, променеві ушкодження та ін. Тималін вводять внутрішньом'язово (курс 5-20 днів), тактивін - під шкіру. Вилозен закапують у ніс при ринітах і синуситах.

Синтетичні препарати, очевидно, впливають на мембранні рецептори лімфоцитів, які в нормі сприймають різноманітні впливи нейрогуморальної регуляції, у тому числі й гормонів тимуса.

*Левамізол (декаріс)* підвищує чутливість клітин до гормонів тимуса, стимулює системи клітинного і Т-залежного гуморального імунітетів, фагоцитоз, посилює проліферацію Т-лімфоцитів, продукцію інтерлейкінів та інтерферонів. Призначають препарат 1-2 рази на тиждень, курс лікування триває від 2-3 тижнів до року. Левамізол досить токсичний. Терапія ним може супроводжуватися шлунково-кишковими розладами, агранулоцитозом, безсонням та ін.

*Дибазол* активує неспецифічну резистентність організму і фагоцитоз, збільшує продукцію антитіл, інтерферонів та інших факторів імунної відповіді. Дія його розвивається поступово. Застосовують препарат для профілактики інфекційних захворювань.

*Бемітил* активує синтез білків та енергопродукцію у тканинах, в тому числі і в клітинах імунної системи. Препарат збільшує утворення антитіл, стимулює Т-залежні імунні відповіді, систему неспецифічної імунорезистентності, функцію макрофагів. Показаний під час лікування вірусних гепатитів, при частих респіраторних вірусних інфекціях, рецидивній бешісі, піодерміях.

*Пентоксил і метилурацил* широко застосовують для прискорення загоювання ран, підвищення гуморального і клітинного імунітетів, стимуляції лейкопоезу.

*Продигіозан і рибомуніл* - фрагменти мембран бактерій. Препарати стимулюють клітинний і гуморальний імунітети, посилюють синтез інтерферонів, підвищують неспецифічну резистентність організму. Показані для лікування інфекційних захворювань у пацієнтів з імунодефіцитом (синусити, дизентерія, гепатит В, сепсис, пневмонії, бронхіти, риніти, остеомієліт та ін.). Продигіозан вводять внутріш-

ньом`язово 1 раз на 3-5 днів, рибомуніл призначають всередину на щесерце по 3 таблетки одноразово за схемою.

*Інтерферони* використовують як противірусні засоби.  $\gamma$ -Інтерферон відрізняється меншим впливом на вірусні інфекції і значною роллю у тонкій регуляції імунних відповідей. Він є лімфокіном і чинить різнобічний вплив на клітини імунної системи: пригнічує фагоцитоз макрофагами, посилює дію Т-кілерів на пошкоджені і пухлинні клітини, модулює утворення антитіл. Показаний  $\gamma$ -інтерферон для лікування онкологічних захворювань, ревматоїдного артриту та інших колагенозів, при хронічних вірусних і грибкових захворюваннях.

*$\beta$ -Лейкін (інтерлейкін-1)* використовується при лейкопенії, тромбоцитопенії, лімфопенії в онкологічних хворих після інтенсивної хіміо- і радіотерапії.

*Ронколейкін* показаний при хламідіазі, бактеріальних, вірусних і грибкових інфекціях, злоякісних новоутвореннях і гнійно-запальних захворюваннях.

Імуномодулюючу дію виявляють ряд препаратів рослинного походження: *настойка ехінацеї, сироп із кореня солодки, препарати із мікроводоростей (спіруліни)*, а також рослинні адаптогени - *препарати женьшеню, елеутерококу, золотого кореня*. Вони стимулюють переважно клітинний імунітет, фагоцитоз, сприяють вивільненню інтерферонів, підвищують неспецифічну резистентність організму. Показані препарати для профілактики і лікування (в комплексній терапії) простудних захворювань, грипу, інфекційно-запальних процесів носоглотки і ротової порожнини.

## ПРОТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧНІ ЗАСОБИ

Протиатеросклеротичними (гіполіпідемічними) називають засоби різної хімічної будови, які знижують вміст холестерину і тригліцеридів та їх атерогенних носіїв у крові, що сприяє затримці розвитку атеросклерозу і його зворотному розвитку. З атеросклерозом пов'язані більшість серйозних серцево-судинних захворювань: ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, енцефалопатії, інсульти, ураження судин кінцівок та ін.

В основу розвитку атеросклерозу покладено порушення ліпідного обміну, що призводить до підвищення вмісту у крові холестерину і тригліцеридів. У плазмі крові ліпіди утворюють комплекси з білками (ліпопротеїди). Розрізняють 5 видів ліпопротеїдів:

- 1) хіломікрони (ХМ);
- 2) ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ);
- 3) ліпопротеїди проміжної щільності (ЛППЩ);
- 4) ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ);
- 5) ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ).

Атерогенні властивості притаманні ЛПДНЩ, ЛППЩ, ЛПНЩ: вони містять велику кількість тригліцеридів і холестерину.

Розрізняють 5 типів гіперліпопротеїнемії:

- 1) тип I характеризується підвищенням у крові рівня ХМ;
- 2) тип II характеризується підвищенням у крові рівня холестерину, ЛПНЩ і ЛПДНЩ;
- 3) тип III характеризується підвищенням у крові ЛППЩ, ЛПДНЩ;
- 4) тип IV характеризується підвищенням у крові рівня ЛПДНЩ;
- 5) тип V характеризується підвищенням у крові рівня ХМ і ЛПДНЩ.

Гіперліпідемії I і V типів спостерігаються дуже рідко і розвиваються у дитячому віці. Ризик розвитку атеросклерозу при цьому незначний. Більшість гіперліпідемій є первинними, тобто розвиваються як наслідок порушень харчування в поєднанні з малорухомим способом життя. Вторинні гіперліпідемії розвиваються на фоні ряду захворювань (діабет, гіпотиреоз, хвороби нирок, печінки та ін.) або є наслідком терапії деякими лікарськими препаратами ( $\beta$ -адреноблокаторами, діуретиками та ін.).

Лікування порушень ліпідного обміну починають з призначення дієти. Якщо таким шляхом досягти бажаного результату не вдається, то призначають гіполіпідемічні препарати.

В основу класифікації протиатеросклеротичних засобів покладено механізм їх дії.

1 Засоби, які знижують у крові рівень холестерину (ЛПНЩ).

1.1 Інгібітори синтезу холестерину (статини): *ловастатин (мевакор), флувастатин (лескол), мевастатин, симвастатин (зокор), правастатин (ліпостат)*.

1.2 Засоби, які підвищують виведення із організму жовчних кислот (секвестранти жовчних кислот): *холестирамін, коlestипол*.

1.3 Антиоксиданти: *пробукол, вітамін E (токоферол), вітамін C (аскорбінова кислота), вітамін B<sub>6</sub> (піридоксин),  $\beta$ -каротин, мікродози селену*.

2 Засоби, які знижують у крові рівень тригліцеридів (ЛПДНЩ): похідні фіброевої кислоти (фібрати): *клофібрат, безафібрат, гемфіброзил, фенофібрат*.

3 Засоби, які знижують у крові вміст холестерину (ЛПНЩ) і тригліцеридів (ЛПДНЩ).

3.1. Препарати нікотинової кислоти: *нікотинова кислота, аципімокс*.

3.2 Ненасичені жирні кислоти: *риб'ячий жир, меристерол, ліпостабіл, есенціале*.

3.3 Антикоагулянти: *гепарин*.

4 Ангіопротектори прямої дії.

4.1 Ендотеліотропні засоби: *пармідин, етамзилат, кверцетин*.

4.2 Блокатори кальцієвих каналів: *верапаміл, ніфедипін*.

4.3 Антиоксиданти: *токоферол, аскорбінова кислота, рутин, цистеїн, метіонін, глутамінова кислота*.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ ЗНИЖУЮТЬ РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ У КРОВІ**

### **Статини (інгібітори синтезу холестерину)**

У наш час цю групу розцінюють як найбільш ефективну у лікуванні гіперліпідемій різних типів, у тому числі найтяжчих форм. Статини інгібують фермент 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу. Це супроводжується гальмуванням синтезу холестерину в печінці на стадії утворення мевалонової кислоти. У результаті печінка втрачає близько 60% холестерину, який необхідний для синтезу жовчних кислот. Дефіцит холестерину у печінці компенсується за рахунок підвищення використання холестерину та його ефірів із їжі і шляхом вивільнення його із тканин судин. Відкладання холестерину припиняється, й атеросклеротичні зміни судин зазнають зворотного розвитку. Виведення холестерину і його перенесення до печінки здійснюють ЛПВЩ, кількість яких зростає. При цьому печінка не утворює, а навпаки - поглинає із крові атерогенні ЛПДНЩ і ЛПНЩ. Важливо, що статини не блокують синтез холестерину у корі надниркових залоз і статевих залозах, де він необхідний для продукування кортикостероїдів, чоловічих і жіночих статевих гормонів. Не страждає синтез холестерину і в ЦНС.

*Ловастатин, симвастатин і правастатин* - природні сполуки, які продукуються деякими видами грибів. Інші сполуки - синтетичні.

Оскільки синтез холестерину відбувається переважно вночі, препарати приймають, як правило, ввечері під час їди (натщесерце всмоктування препаратів гірше). Частково статини метаболізуються у печінці. Незмінені препарати та їх метаболіти виводяться із організму з жовчю та сечею. Препарати добре переносяться хворими. Лікувальний ефект досягає максимуму через 4-6 тижнів від початку приймання. Із побічних ефектів можуть спостерігатися погіршення функції печінки, що супроводжується підвищенням рівня трансаміназ у крові; міопатії (болі у м'язах).

### **Секвестранти жовчних кислот**

Ця група препаратів представлена ентеросорбентами та аніонообмінними смолами (*холестирамін* і *коlestипол*). Завдяки своїм численним четвертинним амонієвим радикалам вони зв'язують аніонні групи жовчних кислот, утворюючи недисоціюючі комплекси, які виводяться з калом. Препарати не розчинні у воді і не всмоктуються із кишечника. У печінці починається посилена утилізація атерогенних ліпопротеїнів (ЛПНЩ і ЛПДНЩ) із крові, зменшується їх продукція, підвищується сорбція за допомогою антиатерогенних ЛПВЩ із тканин (у тому числі із судинної стінки). Одночасно у печінці підвищується синтез холестерину, необхідного для утворення жовчних кислот.

Лікувальний ефект проявляється через 30-40 діб від початку приймання препаратів. Застосовують секвестранти в основному при гіперліпідемії II типу. При високій гіперхолестеринемії їх комбінують з іншими препаратами.

*Холестирамін* приймають у вигляді порошку. Дозу підвищують поступово протягом місяця від 3 до 16-24 г на добу. Препарат має дуже неприємний смак і запах, через що багато хворих відмовляються від його приймання. Із побічних ефектів найбільш типові запори, нудота, блювання.

*Кolestипол* краще переноситься хворими. Добова доза препарату на початку лікування становить 5-10 г, потім її поступово збільшують протягом 2-3 місяців до 30 г. Після досягнення ефекту дозу препарату зменшують до мінімальної.

Всмоктуванню холестерину із кишечника шляхом утворення комплексів перешкоджає також  $\beta$ -ситостерин (рослинний стероїдний засіб). Застосовують препарат при II типі гіперліпопротеїнемії. Ефективність  $\beta$ -ситостерину невисока. Препарат добре переноситься хворими. Недоліком є висока вартість.

Останніми роками стали широко використовувати неспецифічні сорбенти жовчних кислот і холестерину: рослинні волокна, пектини, целюлозу, слиз із насіння рослин, камеді, а також напівсинтетичні речовини - сульфатовані похідні хітозанів (виділяють із панцирів ракоподібних), поліманози, препарати, подібні до активованого вугілля, активований лігнін. Ці засоби добре зв'язують жовчні кислоти, холестерин, мікробні токсини, мікроелементи. Застосовують їх по 20-50 г на день. Препарати добре переносяться хворими, але не мають достатнього самостійного значення для лікування гіперліпідемії.

## Антиоксиданти

У патогенезі атеросклерозу важливу роль відіграють процеси перекисного окиснення. Ефіри холестерину і тригліцериди перш ніж відкlastися у стінках судин, обов'язково зазнають окиснення під дією агресивних вільних кисневих радикалів. Процес окиснення активно відбувається щодо тих ліпопротеїдів, які мають дефіцит фізіологічних антиоксидантів - вітамінів Е, А і бета-каротину. Процес окиснення гальмують також вітаміни С, В<sub>6</sub>, мікродози селену, рослинні флавоноїди.

Окреме місце у лікуванні атеросклерозу займає синтетичний антиоксидант *пробукол* (*лорелко*). Препарат гальмує перекисне окиснення ліпідів і їх носіїв, зменшує захоплення ЛПНЩ клітинами інтими судин, сприяючи тим самим зниженню в них холестерину. Під дією пробуколу в плазмі крові зменшується вміст ЛПНЩ. Захоплення носіїв холестерину печінкою має нерецепторну природу, і тому пробукол активний при виражених генетичних порушеннях ліпідного обміну, коли статини неефективні. Пробукол добре переноситься хворими. Призначають його всередину по 0,5 г двічі на день під час їди. При II типі гіперліпопротеїнемії лікувальний ефект розвивається через 1-3 місяці. Із побічних ефектів можуть бути нудота, втрата апетиту, болі у животі, пронос. Зрідка спостерігаються порушення ритму серця, зумовлені уповільненням проведення імпульсів у міокарді.



## **ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ РІВЕНЬ ТРИГЛІЦЕРИДІВ (ЛПДНЩ) У КРОВІ**

### **Похідні фіброевої кислоти**

*Клофібрат* упроваджений у практику більше 30 років тому і використовується як гіполіпідемічний засіб до нашого часу. В організмі він швидко перетворюється у парахлорфеноксиізомаляну кислоту, яка і проявляє антиатеросклеротичну активність. Ефект з'являється через 2-5 днів від початку приймання і досягає максимуму через кілька тижнів або місяців. Механізм дії клофібрату та інших похідних фіброевої кислоти пов'язаний з підвищенням активності ліпопротеїнази у капілярах. У результаті зростає катаболізм тригліцеридів і ЛПДНЩ. При цьому рівень тригліцеридів у крові знижується на 40-50%. Паралельно у крові зростає кількість антиатерогенних ЛПВЩ. У результаті розкладання у печінці ЛПДНЩ у гепатоцитах зростає вміст холестерину і тригліцеридів, посилюється використання холестерину для синтезу жовчних кислот і виділення їх із жовчю. Цей ефект має негативний бік: підвищується ймовірність утворення жовчних каменів. Із побічних ефектів під час застосування клофібрату можуть спостерігатися диспепсія, сонливість, шкірні висипання, лейкопенія, аритмія, зниження лібідо, судинні порушення. З метою зменшення побічних ефектів були синтезовані нові похідні фіброевої кислоти: *безафібрат*, *фенофібрат*, *гемфіброзил*. Препарати виявляють таку саму або вищу антиатеросклеротичну активність, як клофібрат, і більшу тривалість дії (фенофібрат діє протягом 24 годин). При спадкових гіперліпідеміях фібрати малоефективні або неефективні.

## **ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ (ЛПНЩ) І ТРИГЛІЦЕРИДІВ (ЛПДНЩ) У КРОВІ**

### **Препарати ніотинової кислоти**

*Ніотинова кислота* та її похідні ефективні при всіх типах гіперліпідемій (знижують у крові рівень ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ЛППЩ). Загальний вміст тригліцеридів у крові зменшується на 20-30%. Багато хто з клініцистів вважає поєднання ніотинової кислоти з дієтою одним із найоптимальніших засобів початкової монотерапії атеросклерозу. Це - найдешевший гіполіпідемічний засіб, який добре поєднується з іншими препаратами. Ніотинова кислота блокує ліполіз у жи-

ровій тканині, зменшує синтез у печінці ЛПДНЩ, ЛПНЩ, підвищує активність ліпопротеїнази. При тривалому застосуванні нікотинової кислоти зростає кількість ЛПВЩ, посилюється захоплення холестерину із тканин і перенесення його у печінку для утворення жовчних кислот. Нікотинова кислота ефективна при гіперліпідеміях II-V типів. Застосовують препарат у дозах, які приблизно у 100 разів вищі доз як для вітамінного засобу. Терапія нікотиною кислотою може стати причиною гіперемії шкіри, свербіжу, відчуття жару, висипань. Ці ефекти зумовлені вивільненням із стінок дрібних судин простагландинів, їх можна зменшити за рахунок приймання невеликих доз аспірину (0,125-0,25г). Також можливі такі побічні реакції, як диспепсія, виразки шлунка, дисфункція печінки, гіперглікемія та ін. Нікотинова кислота помірно гальмує агрегацію тромбоцитів і активує фібриноліз. З метою зменшення побічних ефектів нікотинової кислоти був синтезований препарат аципімокс. Він краще переноситься хворими, однак широкого застосування не набув.

## Ненасичені жирні кислоти

Застосування ненасичених жирних кислот базується на спостереженні за народами Крайньої Півночі, які традиційно вживають жири із морських риб і тварин. У цих народів ніколи не спостерігаються атеросклероз, ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарда. До ненасичених жирних кислот належать олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова. Вони легко включаються в обмін речовин не лише як енергетичний матеріал, а й для синтезу фосфоліпідних мембран і простагландинів. Препарати ненасичених жирних кислот (риб'ячий жир, максена та ін.) додають до раціону як харчові добавки у хворих на атеросклероз і для його профілактики. На фоні приймання ненасичених жирних кислот вміст холестерину і тригліцеридів у організмі змінюється мало, тому для монотерапії атеросклерозу їх не застосовують.

Риб'ячий жир без добавок вітамінів А і D додають до дієт при атеросклерозі. На його основі створений препарат *максена*, який застосовують для лікування гіперліпідемій II і V типів. Препарат протипоказаний при гіперліпідемії IV типу.

*Меристерол* - препарат рослинного походження з високим вмістом поліненасичених жирних кислот. Меристерол знижує рівень атерогенних ліпопротеїдів у плазмі, зменшує агрегацію тромбоцитів, зміцнює стінку капілярів, помірно збільшує виведення холестерину з жовчю і гальмує його всмоктування у кишечнику. Застосовують препа-

рат під час їди у капсулах або гранулах для лікування всіх форм гіперліпідемій.

*Ліпостабіл* у капсулах містить комплекс ненасичених жирних кислот і похідну теофіліну, а в ампулах - ті самі компоненти з додаванням вітамінів РР і В<sub>6</sub> та інших добавок. Показаний для лікування атеросклерозу, при порушеннях коронарного, мозкового і периферичного кровообігів. Призначають всередину по 1-2 капсули тричі на день. У гострих випадках вводять внутрішньовенно повільно по 10-20 мл. Препарат добре переноситься хворими.

*Есенціале* – комплексний препарат, до складу якого входять есенціальні (необхідні) фосфоліпіди – дигліцеринові ефіри холінфосфорної кислоти і ненасичені жирні кислоти разом із вітамінами: піридоксином, ціанокобаламіном, нікотинамідом, пантотеновою кислотою, рибофлавіном, токоферолом. Препарат активує катаболізм холестерину шляхом утворення його ефірів з ненасиченими жирними кислотами, підвищує стійкість білково-ліпідних комплексів, підвищує холестерин-акцепторні та холестерин-транспортні властивості крові та функції печінки. Застосовують есенціале як антиатеросклеротичний засіб при ішемічній хворобі серця, при захворюваннях печінки (гепатитах, дистрофії та цирозі печінки, токсичних ушкодженнях печінки, пов'язаних з цукровим діабетом, алкоголізмом та ін.).

## Антикоагулянти

*Гепарин* має помірну здатність знижувати вміст холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Це зумовлено в основному тим, що гепарин активує ліпопротеїніпазу, що супроводжується зниженням вмісту атерогенних ліпопротеїдів. Крім того, гепарин підвищує негативний заряд ендотеліальних клітин стінки судин, що сприяє зниженню адсорбції ліпопротеїдів та їх взаємодії з мукополісахаридами внутрішньої стінки судин.

## АНГІОПРОТЕКТОРИ

У комплексному лікуванні атеросклерозу використовують ендотеліотропні засоби (ангіопротектори), які знижують проникність ендотелію судин. Одним із таких препаратів є *пармідин*. Препарат виявляє антибрадикінінову дію, гальмує набряк і зменшує проникність судинної стінки. Пармідин покращує мікроциркуляцію у судинній стінці, зменшує агрегацію тромбоцитів, сприяє відновленню еластичних

і м'язових волокон у місцях відкладання холестерину, пригнічує згортання крові. Призначають пармідин всередину протягом кількох місяців. Переноситься препарат добре. Іноді можуть спостерігатися нудота й алергічні реакції.

Ефективність антиатеросклеротичної терапії збільшується на фоні усунення факторів ризику (паління, зловживання алкоголем, гіподинамія) і в поєднанні зі спеціальною дієтою.

*Етамзилат (дицинон)* має антигіалуронідазну активність, завдяки чому пригнічує розщеплення мукополісахаридів судинної стінки. Препарат підвищує стійкість капілярів і сприяє нормалізації їх проникності при патологічних станах. Крім того, етамзилат знижує кровоточивість і проникність капілярної стінки, підвищує кількість фізіологічно активних тромбоцитів.

*Кверцетин* – препарат вітаміну Р. Препарат знижує проникність і ламкість дрібних судин. Разом з аскорбіновою кислотою кверцетин бере участь у окисно-відновних процесах, гальмує дію гіалуронідази.

## Антиоксиданти

Препарати цієї групи поділяють на антиоксиданти прямої дії та антиоксиданти непрямої дії.

До антиоксидантів прямої дії відносять *токоферол, поліфеноли, кислоту аскорбінову, «Аевіт», церулоплазмін, супероксиддисмутазу*. Вони пригнічують утворення вільних радикалів або поповнюють ендогенну антиоксидантну систему. Ангіопротекторна дія їх як гіполіпідемічних препаратів зумовлена впливом на перекисні, ліпідемічні та тромбогенні механізми атерогенезу. В результаті гальмування пероксидного окиснення ліпопротеїнів плазми крові. Ліпідів і фосfolіпідів ендотелію артеріальної стінки препарати захищають судини від пошкодження. Крім того, прямі антиоксиданти знижують синтез і прискорюють катаболізм холестерину, пригнічують утворення тромбоксану А<sub>2</sub>. таким чином, препарати попереджують деструктивні зміни в судинах, інфільтрацію їх ліпідами, фіброз і кальциноз судин.

До непрямих антиоксидантів відносять *кислоту глутамінову, мітйонін, цистеїн, предуктал, емоксипін, дибунол, натрію селеніт* та ін. Препарати сприяють підвищенню рівня глутатіону, який відновлює окисні форми тканинних антиоксидантів або активність пероксидаз, які інактивують пероксиди і гідропероксиди. Антисклеротичний ефект препаратів зумовлений участю у біосинтезі фос-

фоліпідів і окисненні жирних кислот у печінці. Лікування антиоксидантами рекомендується проводити протягом 2-3 місяців у зимово-весняний період, коли знижене надходження біоантиоксидантів з їжею.

## ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ

Ожиріння є поширеним порушенням обміну речовин і проявляється надлишковим відкладанням жиру. Причинами цього захворювання є низька фізична активність і надлишкове надходження енергії з їжею, зумовлене високим вмістом у раціоні енергомістких продуктів: кондитерських та борошняних виробів, тваринних жирів та ін., недостатнє вживання білків, свіжих овочів і фруктів, рослинних олій. Ожирінню сприяють порушення режиму харчування: суха їжа, швидке приймання їжі, переїдання у вечірній час. Крім того, існує генетична схильність до ожиріння. Ризик його збільшується з віком, при психічних і ендокринних порушеннях.

У свою чергу, ожиріння є фактором ризику розвитку діабету, атеросклерозу, гіпертонії, ішемічної хвороби серця, артрити та інших захворювань. Зменшення ваги у таких хворих супроводжується зменшенням ризику розвитку інфаркту міокарда, мозкових інсультів та інших ускладнень, які ведуть до інвалідизації або смерті хворих.

Традиційні підходи до лікування ожиріння складаються із дієти в поєднанні з фізичним навантаженням, хірургічного видалення підшкірно-жирової клітковини, відсмоктування жирових відкладень і медикаментозної терапії.

Засоби для лікування ожиріння класифікують таким чином.

1 Засоби, які пригнічують апетит (анорексигенні засоби).

1.1 Засоби, що впливають на катехоламінінергічну систему: *фепранон, дезопімон, мазіндол*.

1.2 Засоби, що впливають на катехоламінінергічну і серотонінергічну системи: *фенфлурамін, сибутрамін*.

2 Засоби, які стимулюють ліполіз і термогенез ( $\beta$ -адреноміметики).

3 Засоби, які порушують всмоктування жирів у кишечнику: *орлістат*.

4 Засоби, які заміняють жири: *олестра*.

5 Засоби, які заміняють вуглеводи: *сахарин, аспартам*.

Досить широко поширена фітотерапія харчовими добавками, які сприяють корекції метаболізму і зниженню апетиту. Це продукти, збагачені вітамінами, мінеральними елементами, харчовими волокнами, поліненасиченими жирними кислотами, амінокислотами. Вони сприяють виведенню із організму холестерину та інших продуктів обміну. Доцільність використання харчових добавок очевидна, однак їх ефективність не можна переоцінювати.

## **ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ АПЕТИТ**

### **Засоби, що впливають на катехоламінергічну систему**

Одним із перших препаратів з анорексигенними властивостями був *фенамін*. Для нього типова центральна і периферична непрямая адреноміметична дія. Фенамін посилює виділення із нервових закінчень норадреналіну і дофаміну, порушує їх зворотне нейрональне захоплення. Фенамін стимулює центр насичення, що супроводжується зменшенням активності центру голоду. Препарат є потужним психостимулятором, тому анорексигенний ефект супроводжується масою побічних ефектів: неспокоєм, безсонням, тахікардією, підвищенням артеріального тиску. Препарат може стати причиною розвитку психічної і фізичної лікарської залежності.

У медичній практиці як анорексигенні засоби застосовують аналоги фенаміну: *фепранон* і *дезонімон*. Механізм дії у них такий самий, як і у фенаміну. Препарати поступаються фенаміну за анорексигенною дією, меншою мірою стимулюють центральну нервову систему, у них менше виражені периферичні побічні ефекти. Призначають препарати всередину за 30 хвилин до їди в першій половині дня. Можливі побічні ефекти у вигляді тахікардії, аритмії, підвищення артеріального тиску, неспокою, порушення сну. До препаратів розвиваються звикання і лікарська залежність.

*Мазіндол* за анорексигенною активністю перевищує фенамін у 5-10 разів. Механізм його дії подібний до фенаміну. Крім того, препарат пригнічує всмоктування тригліцеридів у шлунково-кишковому тракті, пригнічує їх синтез, знижує рівень холестерину. Ризик розвитку лікарської залежності при застосуванні мазіндолу незначний. Приймають мазіндол після їди у першій половині дня. Можуть бути такі побічні ефекти, як порушення сну, сухість у роті, диспептичні розлади, алергічні реакції.

## **Засоби, які впливають на катехоламінергічну і серотонінергічну системи**

*Фенфлурамін* і *сIBUTРАМІН* виявляють седативну дію на центральну нервову систему і не підвищують артеріальний тиск. Механізм їх дії пов'язаний зі стимулюванням вивільнення із пресинаптичної мембрани катехоламінів і серотоніну. Крім того, препарати пригнічують зворотне захоплення цих медіаторів нервовими закінченнями. Підвищується метаболізм серотоніну у тканинах мозку. Препарати впливають на обмін ліпідів, пригнічуючи їх всмоктування із кишечника і гальмуючи синтез тригліцеридів. Із побічних ефектів можливі підвищення артеріального тиску, диспепсії, тахікардія, порушення сну, депресія.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ СТИМУЛЮЮТЬ ЛІПОЛІЗ І ТЕРМОГЕНЕЗ ( $\beta_3$ -АДРЕНОМІМЕТИКИ)**

Відкриття  $\beta_3$ -адренорецепторів у жировій тканині та їх здатності при стимулюванні активізувати ліполіз і термогенез дозволили створити препарати для лікування ожиріння з принципово новим механізмом дії. Застосування цих препаратів супроводжується зниженням ваги у всіх пацієнтів, однак широкого поширення препарати поки що не набули.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ ПОРУШУЮТЬ ВСМОКТУВАННЯ ЖИРІВ У КИШЕЧНИКУ**

До цієї групи відносять орлистат (ксенікал). Препарат порушує всмоктування жирів у кишечнику за рахунок блокування ферменту ліпази шлунка та кишечника. У результаті порушується гідроліз тригліцеридів і зменшується всмоктування їх та холестерину приблизно на 30%. Орлистат виводиться кишечником переважно у незмінному вигляді протягом 3-5 днів. Побічні ефекти проявляються болями у животі, діареєю, нудотою, блюванням.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАМІНЮЮТЬ ЖИРИ**

Для лікування ожиріння використовують різні сполуки, які замінують жири і мають низьку калорійність або погано всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. Смак їх нагадує смак жирів. Одним із

таких препаратів є *олестра*. Це похідна поліестера сукрози, яка містить 6-8 бокових ланцюгів у вигляді жирних кислот і зовсім не всмоктується із кишечника. Олестра знижує всмоктування жиророзчинних вітамінів, холестерину і жовчних кислот. Препарат може стати причиною болів у животі і проносів.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАМІНЮЮТЬ ВУГЛЕВОДИ**

Для зниження калорійності їжі використовують замітники цукру: *сахарин* і *аспартам*. Вони за смаком нагадують цукор, але мають низьку калорійність і погано всмоктуються у кишечнику.

Пошуки нових засобів для лікування ожиріння тривають. Виявлення гормону клітин жирової тканини лептину і гормону меланокортину показало, що вони здатні зменшувати апетит. Створення препаратів, подібних до цих гормонів, дозволить більш ефективно лікувати ожиріння. У той самий час встановлено, що деякі пептиди (нейропептид Y, ореклін) стимулюють апетит. Зараз активно ведуться пошуки їх антагоністів. Установлено, що холецистокінін, який виробляється клітинами травної системи, стимулює насичення, що також дає привід створювати препарати на його основі.

## **ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ І ДИСТРОФІЧНИХ ЗМІН ХРЯЩОВОЇ ТКАНИНИ**

Остеопороз - це група метаболічних захворювань кісток, що характеризується зниженням щільності мінералізації кістки, яка стає більш пористою і тонкою. При цьому знижується стійкість кісток до механічних впливів, що веде до збільшення ризику переломів (хребців, шийки стегна та ін.) і є частою причиною інвалідизації та смерті людей. Ця проблема широко поширена серед молодих і особливо людей середнього і старшого віку.

Відомо, що кісткова тканина постійно оновлюється. У ній працюють остеокласти, які здійснюють резорбцію кістки, та остеобласти, які відповідають за ріст кісткової тканини. Маса кісток досягає максимуму до 30 років, а потім поступово зменшується. До 75 років вона



зменшується на 30-50%. Остеопороз розвивається внаслідок порушення динамічної рівноваги між резорбцією кістки та її утворенням. Регулюють цей процес гормони: естрогени, андрогени, гормон росту, паратгормон, кортикостероїди, кальцитонін, а також вітамін Д і його метаболіти, спеціальні протеїни (регулюють активність остеокластів), цитокіни, іони кальцію.

Важливу роль у підтриманні мінералізації кісток відіграють фізичні навантаження і генетичні фактори.

Класифікація препаратів, які застосовують при остеопорозі:

I Гормональні препарати та їх аналоги.

1 Статеві гормони: *естрогени, андрогени*.

2 Кальцитоніни.

II Активні метаболіти вітаміну Д: *альфакальцидол, кальцитриол*.

III Комбінований препарат тваринного походження: *осеїн-гідроксиапатит*.

IV Синтетичні препарати.

1 Бісфосфонати: *етидронат, памідронат, алендронат*.

2 Фториди: *натрію фторид, натрію монофторфосфат*.

3 Препарати кальцію: *кальцію карбонат, кальцію цитрат*.

4 Анаболічні стероїди: *ретаболіл, феноболін*.

Остеопороз частіше спостерігається у людей похилого віку, він зумовлений зниженням продукції статевих гормонів. Частіше остеопороз трапляється у жінок віком 50-55 років і старше. Причиною захворювання є зниження кількості естрогенів у менопаузі, що значно збільшує схильність до переломів кінцівок. Для профілактики остеопорозу призначають естрогени. Курс лікування становить 5-10 років. Естрогени пригнічують функцію остеокластів, у результаті зменшується резорбція кісток. Однак при цьому у жінок підвищується ймовірність розвитку раку молочної залози і матки, тому доцільно застосовувати естрогени у комбінації з гестогенами, що зменшує ризик виникнення новоутворень.

*Кальцитонін* - гормон, який секретується щитовидною залозою. Він зменшує резорбцію кісток шляхом прямого гальмування активності остеокластів. Препарат також проявляє анальгезивну дію за рахунок прямого впливу на центральну нервову систему. Синтезовані різні препарати кальцитоніну: синтетичний людський кальцитонін, природний свинячий кальцитонін, синтетичний кальцитонін лосося

(міакальцик), кальцитонін вугра (елкатонін). Частіше використовують міакальцик. Активність препарату виражається у міжнародних одиницях. Вводять його під шкіру, внутрішньом'язово та інтраназально у вигляді спрею. Препарат за структурою і властивостями близький до кальцитоніну людини. Регулює обмін кальцію, знижує підвищений рівень кальцію у крові завдяки пригніченню резорбції кісток і зменшенню реабсорбції кальцію у ниркових канальцях. Застосовують міакальцик при остеопорозі, зумовленому менопаузою, при сенильному і кортикостероїдному остеопорозах. Препарат доцільно призначати при остеопорозі, що супроводжується болями. Із побічних ефектів можуть спостерігатися диспепсії, гіперемія обличчя, запальні явища на місці введення.

Активні метаболіти вітаміну Д (*кальцитріол і альфакальцидол*) сприяють всмоктуванню кальцію та фосфатів у кишечнику, підвищують реабсорбцію його у ниркових канальцях, стимулюють вимивання кальцію і фосфатів із кісток у плазму крові. У результаті ефектів вітаміну Д і його метаболітів здійснюється підтримання рівня кальцію і фосфору у крові. При цьому ріст і регенерація кісток забезпечені основним матеріалом для мінералізації. При підвищенні рівня кальцію і фосфору вище фізіологічної норми відбувається гальмування процесів всмоктування їх у кишечнику і реабсорбції у нирках.

*Кальцитріол* є активним метаболітом вітаміну Д. Його активність зростає під впливом паратгормону. Вважають, що недостатність кальцитріолу є причиною остеопорозу і гіперпаратиреозу при нирковій недостатності. Призначають кальцитріол всередину і внутрішньовенно. Тривалість дії під час приймання всередину становить 3-5 днів. Метаболізується препарат у печінці і виводиться з жовчю у кишечник.

*Альфакальцидол* діє "м'якше". Він рідко є причиною гіперкальціємії. Призначають його у капсулах всередину. При передозуванні метаболітів вітаміну Д можуть бути анорексія, блювання, нудота, запори, ступор. При цьому підвищується рівень кальцію у крові. У таких випадках рекомендують високі дози кальцитоніну, петльові діуретики, значну кількість рідини. При гострому передозуванні кальцитріолу рекомендують промивання шлунка.

*Осеїн-гідроксіапатит (остеогенон)* отримують із кісток тварин. Вважають, що препарат активує остеобласти й інактивує остеокласти. Однак механізм дії препарату точно не з'ясований. Побічних ефектів під час його застосування практично не виникає. Призначають у комбінації з іншими препаратами.

Бісфосфонати (*етидронат, памідронат, алендронат* та ін.) зв'язуються з кристалами гідроксіапатиту кісток і зберігаються у кістковій тканині кілька місяців і років. При резорбції кісток відбувається локальний вихід бісфосфонатів, і вони починають діяти на остеокласти, гальмуючи їх активність, що супроводжується зниженням інтенсивності резорбції кісток.

Бісфосфонати погано всмоктуються у шлунково-кишковому тракту (до 10%), подразнюють слизові. Препарати зменшують концентрацію кальцію і фосфору у крові, у зв'язку з чим можуть застосовуватися для усунення небезпечної гіперкальціємії. Вони досить добре переносяться хворими і для лікування та профілактики остеопорозу можуть прийматися курсами від кількох місяців до року і більше. Найбільший інтерес становлять препарати *алендронат* і *памідронат* (II покоління), *ризедронат* та *бондронат* (III покоління). Вони відрізняються від I покоління (*етидронат*) тим, що не пригнічують кальцифікацію кісток і не викликають остеомалачії. Застосовують бісфосфонати не тільки при остеопорозі, але і при хворобі Педжета, гіперкальціємії, гіперпаратиреозі, при ураженні кістковими пухлинами. Побічні ефекти: диспепсії, міалгії, лімфоцитопенії, гіпокальціємія та ін.

Єдиної думки про доцільність застосування *фторидів* для лікування остеопорозу немає. Однак деякі клініцисти призначають ці препарати, відмічаючи певний позитивний ефект. Фториди стимулюють остеобласти, сприяють їх проліферації. Призначають фториди всередину, біодоступність їх 100%. Значна частина фториду натрію, що всмоктався, потрапляє до кісток, інша частина виводиться із сечею. Курс лікування фторидами триває 4-6 місяців. Препарати мають малу широту терапевтичної дії. При їх застосуванні можуть спостерігатися диспепсії, остеомалачія та інші побічні ефекти.

Є відомості, що фрагмент паратиреоїдного гормону людини (*терипаратид*) при призначенні з перервами у малих дозах стимулює остеобласти і підвищує щільність трабекул кісток. Однак ці дані потребують уточнення.

*Препарати кальцію* (карбонат, фосфат, лактат та ін.) застосовують часто у комбінації з іншими мінералами, як правило, з метою профілактики. Препарати остеомаг і остеомаг форте містять кальцію карбонат, холекальциферол, магній, мідь, цинк, марганець, бор. Призначають їх всередину. Препарати ліквідують дефіцит в організмі мікро- і макроелементів.

Важливо вживати достатню кількість кальцію з продуктами харчування. Добова потреба дорослої людини у кальції становить 1000 мг (4 склянки молока). При цьому необхідно враховувати, що дієта, бідна на натрій, як правило, також містить мало кальцію. Їжа, багата білками, є причиною ацидозу і вторинної втрати кальцію. Тривалі курси лікування тiazидами супроводжуються збільшенням кількості кальцію у кістках, а петльових діуретиків - зменшенням його кількості.

## **ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДИСТРОФІЧНИХ ЗМІН ХРЯЦОВОЇ ТКАНИНИ (ОСТЕОХОНДРОЗІВ І ОСТЕОАРТРОЗІВ)**

Захворювання хрящової тканини досить поширені. Ними страждають не менше 1/3 людей після 50 років, але нерідко ці захворювання виявляються і у значно молодшому віці. Хрящове покриття кісток суглобів і внутрішньосуглобова “змазка” забезпечують рухомість суглобів. Хрящова тканина не має власних судин і надходження необхідних речовин до неї здійснюється за рахунок дифузії із епіфізів кісток. Порушення кровопостачання останніх призводить до дистрофічних уражень хрящової тканини. Цей процес супроводжується запаленням, болями і порушеннями рухомості у суглобах. При гострих запальних станах у суглобах використовують протизапальні ненаркотичні препарати, а при тяжкому перебігу - глюкокортикоїди. Препарати зменшують біль, покращують рухомість суглобів, однак їх ефект тимчасовий і потребує паралельного призначення препаратів, які стимулюють регенерацію і функції хрящової тканини.

*Румалон* - екстракт із хрящів і кісткового мозку телят у вигляді розчину для внутрішньом'язового введення. Препарат нерідко називають хондропротектором. Румалон стимулює синтез мукополісахаридів - в'язкої суглобової “змазки” і наповнювача міжклітинного простору. Румалон пригнічує активність ферментів, які розпушують тканини, прискорює процеси регенерації хрящів. Призначають його курсами по 20-25 днів кілька разів на рік. Препарат затримує прогресування остеохондрозу (артрозу), сприяє відновленню хрящової тканини. Із побічних реакцій можуть спостерігатись алергічні реакції.

*Структум* - високомолекулярний мукополісахарид, який бере участь у побудові проміжної речовини хрящової і кісткової тканини, гальмує заміщення її клітин сполучнотканинними компонентами.

Призначають препарат у капсулах всередину курсами не менше 3 місяців. Із побічних ефектів можливі алергічні реакції.

*Вітаміни С і Е* необхідні для регенерації хрящової тканини. Аскорбінова кислота забезпечує включення сірки у мукополісахариди з утворенням хрящової тканини і гіалуронової кислоти, яка є основною проміжною речовиною сполучної тканини і суглобовим мастилом. Крім того, вітамін С необхідний для синтезу оксипроліну проколагену і колагену, бере участь в утворенні каркасу міжклітинної речовини хрящів і осеїну кістки та сприяє заживанню шкірних дефектів. Також мають значення антиоксидантні властивості вітаміну С.

Найбільш сильним антиоксидантом є вітамін Е, тому він вважається одним з обов'язкових компонентів лікування остеохондрозу, оскільки у патогенезі цього захворювання важливу роль відводять агресивному впливу вільних радикалів. Призначають вітамін Е тривалими курсами у високих дозах всередину або внутрішньом'язово у вигляді олійного розчину.

Також у лікуванні остеохондрозу часто використовують судинорозширювальні, подразнювальні і протизапальні засоби. Вони сприяють покращанню кровопостачання хворого суглоба і за рахунок цього покращанню трофіки тканин.

## **ПЛАЗМОЗАМІННИКИ. РОЗЧИНИ ДЛЯ ПІДТРИМКИ ВОДНО-СОЛЬОВОЇ ТА КИСЛОТНО-ЛУЖНОЇ РІВНОВАГИ. ЗАСОБИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ**

Плазмозамінники - це лікарські засоби, які використовують для створення необхідного об'єму циркулюючої крові. Вони повинні мати достатню молекулярну масу для того, щоб не виходити із судинного русла у тканини, не проходити через гематоенцефалічний бар'єр і створювати стабільний осмотичний тиск. Усі плазмозамінники повинні бути нетоксичними і легко виводитися із організму.

*Плазма* донорської крові є природним плазмозамінником. Вона містить всі компоненти рідкої частини крові людини. Заморожена плазма зберігається до 6 місяців, а суха - кілька років. Використовують плазму донорської крові для ліквідації дефіциту об'єму цирку-

люючої крові при великих крововтратах, при плазмовтратах, дегідратації, для покращання реологічних властивостей крові й зменшення небезпеки тромбоутворення. Однак запаси плазми обмежені, тому створення штучних плазмозамінників є актуальним.

*Декстрини* - це розчини полісахаридів (у ізотонічному розчині хлориду натрію або глюкози), які одержують із культур певних мікроорганізмів. Препарати декстранів позбавлені антигенних властивостей. До цих препаратів відносять *поліглюкін* (молекулярна маса близько 60000) і *реополіглюкін* (молекулярна маса близько 35000). Завдяки меншій молекулярній масі реополіглюкін позитивно впливає на реологію крові, суттєво знижує агрегацію тромбоцитів. Реополіглюкін вводять при ішемічному інсульті, інфаркті міокарда, у післяопераційному періоді при загрозі тромбозів, при значній крововтраті, гострому панкреатиті та ін. Залежно від показань кількість декстранів, що вводиться, може досягати 2,5 л. Частіше за все вводять 400-1200 мл. Декстрини частково гідролізуються і виводяться нирками (близько 70% за добу). Застосування декстранів протипоказане при черепно-мозкових травмах з підвищенням внутрішньочерепного тиску, при крововиливах у мозок.

*Гемодез (полівідон)* - розчин низькомолекулярного полівінілпіролідону з молекулярною масою близько 15000. Як розчинник для нього використовується поліелектролітний розчин, що містить катіони натрію, кальцію, магнію, калію, аніони хлору і бікарбонати. Препарат збільшує об'єм циркулюючої крові, покращує реологічні властивості крові, мобілізує у судинне русло інтерстиціальну рідину, збільшує діурез. Гемодез сорбує різні токсини, які циркулюють у крові, і виводить їх через нирки. Показаний препарат при опіковій хворобі, тяжких формах дизентерії, амебіази та інших ентероколітах, при сепсисі, перитоніті, посттравматичних і післяопераційних інтоксикаціях, тяжких диспепсіях, черепно-мозкових травмах з набряком мозку та ін. Протягом 4 годин із організму виводиться близько 80% введеного гемодезу. Препарат добре переноситься хворими, іноді може стати причиною зниження артеріального тиску, тахікардії та утруднення дихання. Протипоказаний гемодез при бронхіальній астмі, гострому нефриті, крововиливі у мозок.

*Розчини солей електролітів* призначені для внутрішньовенного введення з метою усунення дегідратації. Дегідратація може бути при діареї, блюванні, після операцій, при опіках, значній крововтраті та ін. При вираженій дегідратації і крововтраті терміново вводять ці

розчини для поповнення втрати рідини і покращання реології крові. Як сольові використовують *розчини натрію хлориду ізотонічний, Рінгера, Рінгера-Локка, "Ацесоль", "Дисоль", "Трисоль", "Хлосоль", "Лактосоль", реполяризувальний розчин*. У випадках, коли умов для внутрішньовенних вливань на місці немає і немає протипоказань (втрата свідомості, блювання, проникні поранення живота та ін.), показано пероральне введення сольового розчину в об'ємі 1-1,5 л. Для вливання розчинів, які не містять калію, протипоказаннями є гіпернатріємія і гіпокаліємія, а для розчинів, збагачених іонами калію, - гіперкаліємія і недостатність нирок. Наявність у розчинах бікарбонату або лактату (*лактосоль*) натрію дозволяє зменшити тяжкі пошкодження та інтоксикації, але не усуває порушення кислотно-лужної рівноваги.

Для корекції дефіциту іонів калію у серці, стінці кишечника застосовують *аспаркам (панангін)* у розчині або драже. Аспаркам показаний при тахіаритміях, у тому числі при інфаркті міокарда, передозуванні серцевих глікозидів, післяопераційному парезі кишечника, паралітичній непрохідності. З цією самою метою призначають реполяризуючу суміш, до складу якої належать також глюкоза та інсулін.

Загальними протипоказаннями для введення розчинів електролітів є серцева недостатність, загроза набряку легенів і мозку, крововилив у мозок, гостра ниркова недостатність.

Часто у відділеннях інтенсивної терапії доводиться мати справу з порушеннями кислотно-лужної рівноваги, перш за все - з метаболічним ацидозом. У нормі рН крові коливається від 7,34 до 7,4. Зниження рН до 7,3-7,25 супроводжується розладом обміну і функцій органів. Розвиваються численні мікротромбози у дрібних судинах, гіпоксія, підвищується проникність судинної стінки, клітини втрачають іони калію, заліза і магнію, порушується енергетичний обмін, виникають розлади функцій центральної нервової системи, серця, нирок, печінки, легенів. Сумісні з життям значення рН коливаються в межах 6,8-7,8. Для компенсації ацидозу використовують буферні речовини, які зв'язують іони водню і потім виводять через нирки (*трисамін, трометамол*) або утворюють з ними слабодисоціюючі кислоти (*натрію гідрокарбонат, натрію лактат*). Вводять препарати внутрішньовенно краплинно.

У практиці невідкладної допомоги доводиться також стикатися з явищами метаболічного алкалозу. Він значно гірше піддається лікуванню і виявляє більш пагубний вплив на функції органів і обмін ре-

човин. Алкалоз є причиною гіпокаліємії з порушенням ритму і скоротливої здатності міокарда, підвищенням токсичності серцевих глікозидів, порушенням нервово-м'язової передачі, судом. Для корекції алкалозу використовують розчин *амонію хлориду* і *діакарб*. При вираженому алкалозі використовують обережне вливання соляної кислоти на 5% розчині глюкози під контролем рН крові.

До засобів для парентерального харчування відносять розчини вуглеводів, ліпідів і амінокислот, призначені для задоволення поточних енергозатрат організму, відновних процесів у клітинах. Застосовують ці розчини у випадках, коли харчування природним шляхом неможливе.

Введення 5% розчину глюкози доцільне у гострому періоді, але не вирішує проблеми, оскільки енергетична цінність глюкози невелика. Введення гіпертонічних (25-40%) її розчинів небезпечно через ураження вен, флебіти. Для внутрішньовенного введення створені ультраемульсії жирів: *ліпофундин* (*інтраліпід*), *ліпіфізин* та ін. Це 10% і 20% ультраемульсії очищеної соєвої і бавовняної олій, у яких як емульгатори використані фосфоліпіди сої або яєчний жовток. Енергетична цінність 1 л 20% ліпофундину повністю задовольняє добову потребу дорослої людини (близько 2000 ккал). Крім того, жирові емульсії забезпечують потребу у незамінних поліненасичених жирних кислотах.

При проведенні парентерального харчування необхідно постачати в організм не тільки незамінні, а й замінні амінокислоти. Для поповнення дефіциту білків існує ряд препаратів: розчини натуральних білків донорської крові (*сероальбумін людський*); розчини гідролізатів білків донорської і плацентарної крові, крові забитої худоби, білків молока (*гідролізін*, *гідролізат казеїну*, *амінокровін*, *фібриносол* та ін.); стандартні препарати амінокислот в оптимальних співвідношеннях (*інфузамін*, *поліамін*, *вамін*, *амінозол*, *аміновенос дитячий* та ін.). Добові дози амінокислот коливаються від 1 до 2 л для дорослих. Із ускладнень можуть бути тромбофлебіти, нудота, відчуття жару, почервоніння шкіри. Протипоказані такі препарати при шоці різного генезу, гострих розладах гемодинаміки, гострій і підгострій нирковій і печінковій недостатностях, уремії, ацидозі, гіпокаліємії. Крім того, організму потрібні вітаміни і мікроелементи, для чого вводять ряд полівітамінних комплексів для парентерального харчування, які містять також мікроелементи.



# КИСЛОТИ І ЛУГИ. СОЛІ ЛУЖНОЗЕМЕЛЬНИХ І ЛУЖНИХ МЕТАЛІВ

## КИСЛОТИ

Кислоти необхідні для підтримання кислотно-лужної рівноваги. Однак спектр їх дії досить широкий. Кислоти проявляють протимікробну, місцеву, рефлекторну і резорбтивну дії.

Протимікробний їх ефект пов'язаний з впливом іонів водню на білки мікробних клітин, у результаті чого відбуваються їх зневоднення і денатурація.

Місцева дія кислот на шкіру і слизові оболонки зумовлена також денатурацією білків з утворенням альбумінатів. Залежно від концентрації іонів водню це проявляється в'язучим, подразнювальним або припікальним ефектами. Слабкі кислоти (більшість органічних кислот) і сильні кислоти (неорганічні) низької концентрації виявляють в'язучий ефект, зумовлений денатурацією білків поверхневих шарів шкіри і слизових оболонок. Денатурація білків більш глибоких шарів супроводжується подразнювальним ефектом. Денатурація ще більш глибоких шарів - припікальним ефектом. При цьому пошкодження тканин має характер коагуляційного некрозу і характеризується утворенням щільного глибокого струпа.

Рефлекторна дія кислот проявляється болями в місці пошкодження, а під час приймання всередину - слинотечею, спазмом пілоричного відділу шлунка, можливий шок.

Резорбтивна дія кислот зумовлена взаємодією іонів водню з буферними системами крові і може призвести до ацидозу. Спершу спостерігається зменшення лужних резервів крові, але рН крові не змінюється. Розвивається компенсований ацидоз. У подальшому при надходженні у кров великої кількості кислоти настає виснаження лужних резервів, що призводить до некомпенсованого ацидозу (рН крові знижується).

У медичній практиці місцево застосовують кислоти: борну, саліцилову, бензойну. *Борна кислота* проявляє в'язучий, протизапальний, протимікробний (у т.ч. протигрибковий) ефект. При резорбтивній дії борна кислота може кумулювати і пошкоджувати паренхіму нирок.

*Саліцилова кислота* виявляє кератопластичну (1-2% розчини), кератолітичну (3-10% розчини) дії. Крім того, вона виявляє подразнювальний, протизапальний, протимікробний, протигрибковий ефекти. Всі ефекти знайшли своє застосування у медицині. Саліцилова кисло-

та входить до складу протимікробних і протигрибкових засобів, мозольного пластиру, дезодорантів та ін.

*Кислота бензойна* використовується як протимікробний засіб. При прийманні всередину підвищує секрецію бронхіальних залоз, завдяки чому може бути використана як відхаркувальний засіб.

*Кислота хлористоводнева* розведена (3-8% розчини) приймається всередину для лікування ахілії, гіпоацидних станів, диспепсій, гіпохромної анемії. Кислота хлористоводнева необхідна для нормального травлення у шлунку, виявляє протимікробну дію, сприяє іонізації заліза і його транспорту із шлунково-кишкового тракту у кров.

При отруєнні кислотами спостерігаються симптоми, зумовлені місцевою дією на слизові оболонки (опіки слизових, болі у шлунку, блювання, пронос, больовий шок), і явища ацидозу. При некомпенсованому ацидозі можливі втрата свідомості, задишка, підвищення артеріального тиску, судоми. Смерть може настати від паралічу дихального центру. Допомога при отруєнні полягає у нейтралізації кислоти, промиванні шлунка водою, іноді - суспензією магнію окису, прийманні обволікаючих засобів (молоко, білки яєць). Для попередження шоку потрібно ввести наркотичні аналгетики (морфін, промедол). Проводять симптоматичну терапію. Для боротьби з ацидозом вводять натрію гідрокарбонат всередину, ректально або внутрішньовенно краплинно.

Із амінокислот широко застосовують *глутамінову кислоту, метіонін, гістидин, гліцин, цистеїн, таурин* та інші. Глутамінова кислота використовується для лікування захворювань центральної нервової системи: епілепсії, психозів. Метіонін показаний при захворюваннях печінки, дистрофіях. Гістидин - при гепатитах, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки. Гліцин показаний при депресіях і алкоголізмі. Цистеїн і таурин - в офтальмології.

## ЛУГИ

Гідрати окислів лужних металів (натрію і калію) є сильними основами, які при взаємодії з білками утворюють пухкі альбумінати. Цим пояснюється припікальна дія лугів, яка має характер колікваційного некрозу. Як слабкі основи ведуть себе солі, утворені сильними основами і слабкими кислотами: гідрокарбонати, сульфати, борати та ін.

Слабкі основи навіть у концентрованих розчинах не спричиняють тканинного некрозу. Під їх впливом розвивається подразнення тканин, розм'якшується епідерміс, розвивається запалення. Оскільки слабкі

основи розчиняють муцин, то деякі з них, наприклад, гідрокарбонат натрію і бора́т натрію (бура), застосовують для полоскання горла, промивання носа з метою очищення слизових оболонок від густого в'язкого мокротиння. Сульфати застосовують як епілятори (для видалення волосяного покриву).

*Натрію гідрокарбонат* застосовують для полоскань і спринцювань при запаленнях слизових оболонок, для очищення їх від муцину. Препарат проявляє протимікробну і протимікозну дії, подразнювальний ефект, покращує мікроциркуляцію. При прийманні всередину - антацидну і відхаркувальну дії. Внутрішньовенно вводять гідрокарбонат натрію при ацидозі.

*Магнію окис* є антацидним засобом (не утворює  $\text{CO}_2$ ) з послаблювальним ефектом.

*Алюмінію гідроокис* використовують як антацидний і обволікаючий засіб для приймання всередину у вигляді суспензії. Виявляє закріплювальний ефект. Часто комбінують з іншими засобами.

*Розчин аміаку* застосовують як антисептик. Крім того, він подразнює слизові оболонки носа і рефлекторно стимулює дихальний центр, що використовують для стимуляції дихання під час непритомності.

*Натрію тетраборат* виявляє протимікробну і протимікозну дії. Використовують його для полоскання рота, змазування горла, для спринцювань.

При отруєнні лугами відмічаються сірий наліт на слизових оболонках (некротичні зміни), болі у животі, блювання, пронос із кров'ю, явища перитоніту, больовий шок. Внаслідок зниження іонізації кальцію можуть бути судоми м'язів, іноді - напади тетанії. При розвитку некомпенсованого алкалозу настає коматозний стан, який веде до смерті. Необхідно обережно промити шлунок водою, іноді з додаванням слабких кислот (оцтової та ін.), дати обволікаючий засіб (білок яєць), активоване вугілля, рослинну олію. Для профілактики шоку ввести наркотичні аналгетики. Для боротьби з алкалозом рекомендують вдихати вуглекислоту і вводити внутрішньовенно велику кількість розчину хлориду натрію. При опіках шкіри лугами рекомендують примочування із 5% розчинів оцтової, лимонної кислот.

## ПРЕПАРАТИ ЛУЖНИХ І ЛУЖНОЗЕМЕЛЬНИХ МЕТАЛІВ

Основні функції препаратів лужних і лужноземельних металів полягають у підтримці іонного складу та осмотичного тиску в організмі.

*Натрію хлорид* в організмі людини міститься в кількості близько 150 г. За добу людина з їжею вживає 10-15 г хлориду натрію. Майже вся кількість хлориду натрію міститься у крові і тканинній рідині. Концентрація його в крові підтримується на постійному рівні близько 0,9%. Це в основному і забезпечує постійний осмотичний тиск крові. Крім того, натрію хлорид підтримує осмотичний тиск внутрішньо- і позаклітинних рідин, іонний баланс в організмі, забезпечує кислотно-лужну рівновагу. Разом із калієм натрій бере участь у формуванні і проведенні нервового імпульсу, регулює функціональний стан м'язів і серцево-судинної системи. Він забезпечує обмін води в організмі - одна молекула хлориду натрію утримує 400 молекул води. Дефіцит натрію розвивається при підвищеному його виведенні із організму при високому потовиділенні, тяжких проносах і блюванні, поліурії, великих опіках, що супроводжуються значною ексудацією, гіпофункції надниркових залоз, при підвищеному діурезі на фоні сильних діуретиків. Зменшення вмісту натрію хлориду в організмі не супроводжується зниженням концентрації його в крові і зниженням осмотичного тиску, оскільки при цьому вода переходить із крові у тканини. У результаті цього кров загущується, а тканини збагачуються водою. Такий стан супроводжується спазмами гладеньких м'язів, судомами, пригніченням центральної нервової системи, розладами кровообігу. У тяжких випадках можлива смерть.

Підвищення вмісту натрію хлориду може розвиватися при надлишковому надходженні його з їжею, надмірному парентеральному введенні його розчинів, при обмеженні кількості випитої води, при гіпофункції кори надниркових залоз, тривалому застосуванні глюкокортикоїдів. Це супроводжується збільшенням осмотичного тиску крові, що сприяє переходу води із тканин у кров. Розвивається дегідратація тканин. Гіпернатріємія супроводжується збільшенням вмісту хлору, що сприяє підвищенню кислотності шлункового соку і є причиною порушення травлення. У той самий час надходження води із тканин у кров сприяє збільшенню об'єму циркулюючої крові і підвищенню артеріального тиску. При введенні в організм надлишкових

кількостей кухонної солі вона тимчасово може депонуватися у шкірі й підшкірній клітковині і при нормальній видільній функції нирок швидко виводиться з організму. При порушенні видільної функції нирок натрію хлорид довго затримується у шкірі і підшкірній клітковині, розвиваються набряки.

У медичній практиці натрію хлорид використовують у вигляді ізотонічного (0,85%), гіпотонічного (0,45-0,6%) і гіпертонічного (2-10%) розчинів. Ізотонічний розчин хлориду натрію використовують для збільшення об'єму циркулюючої крові при колапсі, шоці, крововтратах, діареї, блюванні. Ним користуються для промивання ран, очей, слизових оболонок та ін. Гіпертонічні розчини широко застосовують під час лікування гнійних ран. Тампони, змочені гіпертонічним розчином, добре відтягують гній із порожнини рани, оскільки в результаті різниці осмотичних тисків створюється відтік рідини із рани до тампону. Крім того, подразнювальна дія гіпертонічного розчину сприяє збільшенню мікроциркуляції у рані, сприяє росту грануляцій. Зневоднювальна дія гіпертонічного розчину надає йому протимікробної активності. Таким розчином користуються для промивання горла, для клізми при запорах (подрознювальна дія розчину посилює перистальтику товстої кишки), для промивання шлунка при отруєнні сполуками срібла. Гіпотонічні розчини натрію хлориду використовують для приготування розчинів місцевоанестезувальних препаратів з метою зменшення всмоктування їх у кров. Крім того, 0,45% розчин натрію хлориду використовують для внутрішньовенного введення при гіперосмолярній діабетичній комі, а 0,2% розчин призначають всередину для пиття робітникам "гарячих" цехів для профілактики гіпонатріємії.

В організмі дорослої людини міститься 160-250 г *калію*, причому близько 98% - всередині клітини. Добова потреба у калії становить 2-3 г. Надлишкова кількість калію виводиться із організму з водою. Обмін калію регулюють гормони надниркових залоз, у першу чергу альдостерон. Іони калію відіграють важливу фізіологічну роль. Вони відповідають за осмотичний тиск у тканинах, беруть участь у передачі нервового збудження, поляризації клітинних мембран, скороченні м'язів, у тому числі й міокарда, підтримують автоматизм водіїв серцевого ритму. Під впливом калію збуджується мозковий шар надниркових залоз і виділяється адреналін. Калій бере участь у синтезі АТФ, глікогену, білків. Зниження рівня калію у крові й тканинах спостерігається при діабетичному ацидозі, гіпофункції альдостерону, при діареї, травмах і опіках, стресах, тривалому лікуванні діуретиками та ін. Гі-

покаліємія проявляється м'язовою слабкістю, зниженням перистальтики кишечника, порушеннями серцевого ритму. При цьому знижується здатність нирок концентрувати сечу. Для боротьби з гіпокаліємією рекомендують дієту, збагачену калієм (картопля, абрикоси, персики, апельсини, капуста, морква та ін.). Крім того, використовують препарати калію для внутрішньовенного введення (калію хлорид), а також для приймання всередину (*калію хлорид, таблетки "Аспаркам", калію ацетат, калію оротат* та ін.). При гіперкаліємії (може виникнути за недостатності нирок і гіпофункції надниркових залоз) з'являється відчуття загальної слабості, оніміння кінцівок, м'язові посмикування, брадикардія, зниження сили серцевих скорочень і порушення провідності. При високих концентраціях калію може зупинитися серце в діастолі. У таких випадках проводять гемодіаліз, вводять глюкозу з інсуліном.

Застосовують препарати калію для лікування і профілактики гіпокаліємії, при аритміях, ішемічній хворобі серця, внутрішньоклітинному ацидозі у поєднанні з позаклітинним алкалозом, при гіпотрофіях.

В організмі людини міститься близько 1400 г *кальцію*, який в основному розміщений у кістках. Кальцій забезпечує міцність і твердість скелета й емалі зубів. Крім того, він є одним із факторів згортання крові, бере участь у процесах синаптичної передачі імпульсів, у регуляції проникності клітинних мембран, функціонуванні нервової, м'язової і залозистої тканин. Препарати кальцію проявляють протиалергічну і протизапальну властивості. Вони знижують проникність судинної стінки, підвищують резистентність організму до несприятливих факторів, у тому числі й до інфекцій. Обмін кальцію в організмі регулюють гормони щитовидної і паращитовидної залоз, вітамін D. Гормон щитовидної залози кальцитонін пригнічує декальцифікацію кісток. Це призводить до зниження рівня кальцію у крові. Паратгормон стимулює декальцифікацію кісток, підвищує рівень кальцію у крові за рахунок посилення реабсорбції його в канальцях нирок і посилення всмоктування у кишечнику. Вітамін D посилює надходження кальцію у кров із шлунково-кишкового тракту і нирок, а також контролює процес мінералізації кісток.

При зниженні рівня кальцію у крові спостерігаються підвищена збудливість нервової і м'язової систем, можливі тетанічні судоми у дорослих і спазмофілія у дітей, коматозний стан зі смертю пацієнта.

При підвищенні вмісту кальцію у крові розвиваються блювання, втрата свідомості, поліурія, гіпотонія м'язів, можлива кома.

У медичній практиці використовують *глюконат, хлорид, гліцерофосфат і лактат кальцію*. Вони показані при алергічних захворюваннях, кровотечах, при гіпофункції паразитовидних залоз, отруєнні щавлевою кислотою і солями магнію, фторидами, для лікування рахіту й остеопорозу, переломів та ін.

В організмі дорослої людини міститься близько 20 г *магнію*. Магній є компонентом ряду ферментних систем, які беруть участь у вуглеводному і фосфатному обмінах. При прийманні всередину солей магнію концентрація його в крові не змінюється, оскільки магній повільно і слабо всмоктується із кишечника і швидко із організму нирками. При ураженні нирок солі магнію можуть затримуватися в організмі. Оскільки магній повільно всмоктується, він тривалий час зберігається у просвіті кишечника і підвищує тут осмотичний тиск. Цей ефект дозволяє використовувати магній як сольовий послаблювальний засіб. Крім того, солі магнію виявляють жовчогінну дію. При парентеральному введенні солі магнію виявляють пригнічувальний вплив на центральну нервову систему, а у високих дозах - наркотичний вплив. Для наркозу солі магнію не використовують через малу наркотичну широту дії. Певні дози препаратів магнію використовують для лікування еклампсії вагітних, правця та інших судомних захворювань.

*Магнію сульфат* має спазмолітичні властивості, тому його використовують для усунення спазмів кишечника. При гіпертонії препарат виявляє заспокійливу і пряму спазмолітичну дію на гладенькі м'язи судин. Препарати магнію мають гангліоблокувальний і курареподібний ефекти. При підвищенні дози спостерігається пригнічення дихального і судинорухового центрів. Для усунення цього явища вводять внутрішньовенно 10 мл 10% розчину кальцію хлориду.

При гіпомагніемії розвиваються тетанія, трофічні виразки на шкірі, погіршення травлення, порушення загального росту організму.

У медичній практиці застосовують як препарати сульфат, тіосульфат, аскорбінат, карбонат і окис магнію. Препарати магнію показані при отруєннях ртуттю (утворюють нерозчинні сполуки ртуті), їм притаманні протиаритмічні властивості (при отруєнні серцевими глікозидами і при гіпокаліємії), здатні відновлювати активність Na,K-залежної АТФази. Антагоністами іонів магнію є іони кальцію і барію.

## ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ

### АНТИСЕПТИКИ ТА ДЕЗІНФІКУЮЧІ ЗАСОБИ

За статистикою причиною 40-50% усіх захворювань людини є живі збудники, яких налічують близько 1000 різних видів. Це – бактерії, спірохети, рикетсії, хламідії, гриби, найпростіші, віруси. Крім того, захворювання можуть бути спричинені гельмінтами і членистоногими. Для боротьби зі збудниками використовуються різноманітні лікарські засоби, які доцільно поділити на 2 групи:

- антисептики і дезінфікуючі засоби;
- хіміотерапевтичні засоби.

Антисептики використовують для боротьби зі збудниками, які знаходяться на поверхні тіла людини (на шкірі та слизових оболонках). Іноді антисептики використовують для боротьби з мікроорганізмами у шлунково-кишковому тракті і сечовивідних шляхах.

Дезінфікуючі засоби призначені для знищення збудників у зовнішньому середовищі: знезараження медичних інструментів, предметів догляду за хворими, приміщень, посуду, одягу та випорожнень хворих.

Антисептики та дезінфікуючі засоби повинні виявляти виражену протимікробну та протипаразитарну активність, не подразнювати тканин, не пошкоджувати предметів. Також ці засоби повинні бути безпечними для персоналу, який контактує з ними.

Хіміотерапевтичні засоби призначені для пригнічення життєдіяльності збудників у організмі людини. Зазначені препарати мають високу вибірковість дії стосовно певних видів мікроорганізмів. Хіміотерапевтичні засоби не повинні порушувати основних функцій організму людини. Застосовують їх з метою профілактики та лікування інфекційних захворювань.

Антисептики та дезінфікуючі засоби використовують для лікування інфікованих ран, шкірних захворювань, при ураженнях слизових оболонок, для обробки приміщень, білизни, посуду та ін. Поділ препаратів на антисептики та дезінфікуючі засоби дещо умовний, оскільки ряд антисептиків у великих концентраціях використовують для дезінфекції приміщень. У той самий час ряд хіміотерапевтичних засобів можуть використовуватися як антисептики (фурацилін та ін.).



Важливо, щоб при застосуванні антисептики не подразнювали тканин, погано всмоктувалися із місць нанесення, мали низьку токсичність і високу антибактеріальну активність, не спричиняли алергічних реакцій і звикання мікроорганізмів до них.

Механізми дії антисептиків та дезінфікуючих засобів різноманітні. Вони можуть бути пов'язані з коагуляцією білків мікробної клітини, порушенням проникності плазматичної мембрани, гальмуванням ферментів мікроорганізмів.

За хімічною будовою ці препарати поділяють на такі групи.

1 Детергенти: *церигель, рокал, зелене мило, хлоргексидин*.

2 Похідні нітрофурану: *фурацилін*.

3 Група фенолу та його похідних: *фенол, лізол, резорцин, дьоготь березовий, іхтіол*.

4 Барвники: *діамантовий зелений, метиленовий синій, етакридину лактат (риванол)*.

5 Галогеновмісні сполуки:

- хлоровмісні сполуки: *хлорне вапно, хлорамін Б, хлоргексидин*;

- йодовмісні сполуки: *розчин йоду спиртовий, розчин Люголя, йодинол, йодовідон*.

6 Окисники: *розчин перекису водню, калію перманганат*.

7 Сполуки важких металів:

- срібла: *срібла нітрат (ляпис), протаргол, коларгол*;

- цинку: *цинку сульфат, цинку окис*;

- міді: *міді сульфат*;

- ртуті: *ртуті дихлорид (сулема), ртуті окис жовтий, ціанід ртуті*;

- вісмуту: *вісмуту нітрат основний, ксероформ, дерматол*.

8 Спирти: *спирт етиловий*.

9 Альдегіди: *формальдегід, гексаметилентетрамін (уротропін)*.

10 Кислоти та луги: *кислота борна, кислота саліцилова, розчин аміаку, розчин натрію гідрокарбонату*.

11 Препарати рослинного походження, що містять бактерицидні речовини: *настої та настойки календули, ромашки, шавлії, евкаліпту, звіробою, часнику, цибулі, софори японської та ін.*

## ДЕТЕРГЕНТИ

Детергенти – це синтетичні речовини з високою поверхневою активністю, яка зумовлює їх виражені мийні та антисептичні властивості. Зазначена група препаратів представлена органічними сполуками, що містять один або два позитивно заряджені атоми азоту (катіонні детергенти), і деякими негативно зарядженими сполуками (аніонні детергенти). Детергенти накопичуються на поверхні поділу фаз. Протимікробна дія детергентів зумовлена їхньою здатністю знижувати поверхневий натяг, у результаті чого порушується проникність клітинних оболонок мікроорганізмів. Осмотична рівновага порушується, що супроводжується загибеллю мікроорганізмів.

До аніонних детергентів відносять *звичайні мила, господарське мило, мило зелене*. Це натрієві та калієві солі жирних кислот з довгим вуглеводневим ланцюгом. Активність аніонних детергентів дещо нижча, ніж катіонних. Аніонні детергенти використовують для прання білизни, миття посуду, тіла, рук, вологого прибирання і дезінфекції. Мило зелене розчиняють у 4 частинах холодної води або спирту чи у 2 частинах гарячої води. Його використовують для очищення шкіри (знищує 60-90% мікрофлори), приготування мильного спирту. Мило зелене входить до складу мазі Вількінсона.

Катіонні детергенти діють бактерицидно на бактерії, гриби, деяких найпростіших і віруси. Для них типові мийний та антисептичний ефекти. У білковому середовищі (наявність гною) активність катіонних детергентів знижуються. Із катіонних детергентів широкого застосування набули *церигель, рокал, хлоргексидин* та ін. Ці сполуки використовують для миття рук хірурга, дезінфекції предметів догляду за хворими, посуду, інструментів, знезараження операційного поля, промивання ран, сечового міхура, для профілактики таких венеричних захворювань, як сифіліс, гонорея, трихомоноз (хлоргексидин). Катіонні детергенти не можна поєднувати з аніонними, оскільки при цьому їх протимікробна активність зменшується.

## ПОХІДНІ НІТРОФУРАНУ

Для похідних нітрофурану характерні виражена протимікробна активність і незначна токсичність. У зв'язку з цим їх застосовують у медичній практиці як антисептики та хіміотерапевтичні засоби. Препарати виявляють бактериостатичний ефект, який із збільшенням концентрації змінюється бактерицидним. Основою протимікробної дії

нітрофуранів є здатність нітрогрупи (складова частина молекули нітрофурану) відновлюватися до аміногрупи. Нітрофурани конкурують з природними акцепторами водню мікробної клітини, завдяки чому препарати гальмують клітинне дихання і порушують енергетичний обмін мікроорганізмів. Спектр протимікробної дії нітрофуранів містить грампозитивні та грамнегативні бактерії, грибки та найпростіші (хламідії, лямблії, трихомонади).

Як антисептики із групи нітрофуранів використовують *фурацилін* і *фуразолідон*. Фурацилін застосовують у вигляді водних розчинів для обробки ран, опіків, промивання плеври, придаткових пазух носа, при запаленнях середнього вуха та зовнішнього слухового проходу, у вигляді очних крапель – при кон'юнктивітах і блефаритах. Іноді фурацилін призначають при бактеріальній дизентерії. Фурацилін входить до складу препарату фуропласт, який використовують для лікування ран та травм. Фуропласт сприяє утворенню захисної плівки на поверхні рани і покращує заживання. Фурацилін також входить до складу ліфузолу, який у вигляді аерозолу використовують для лікування ран.

Антибактеріальна активність фуразолідону стосовно грамнегативних мікроорганізмів, лямблій і трихомонад значно вища, ніж фурациліну. Фуразолідон в основному застосовують як хіміотерапевтичний препарат.

Під час приймання нітрофуранів можуть спостерігатися такі побічні ефекти, як диспепсія, головний біль, запаморочення. Можливий розвиток алергічних реакцій.

## **ГРУПА ФЕНОЛУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ**

*Фенол чистий (карболова кислота)* - найстаріший антисептик. Його протимікробна активність є еталоном для оцінювання інших антимікробних засобів. У низьких концентраціях фенол виявляє бактеріостатичний ефект, який є результатом порушення проникності клітинної оболонки мікроорганізмів і блокування ферменту дегідрогенази. У концентраціях 1-5% фенолу виявляється бактерицидний ефект. Препарат має широкий спектр протимікробної дії. Його активність не зменшується за наявності білків. Фенол виявляє місцевоанестезувальний ефект, якому передують подразнювальна дія; добре всмоктується через шкіру та слизові оболонки.

При отруєнні фенолом у пацієнта спостерігаються запаморочення, шум у вухах, слабкість, пітливість, задишка, тахікардія. У тяжких

випадках розвивається колапс та порушується дихання. Якщо фенол був прийнятий всередину, то хворому необхідно промити шлунок олією. Уражені ділянки шкіри необхідно промити 50% спиртом або рослинною олією. У разі пригнічення центральної нервової системи призначають стимулювальні препарати.

У вигляді 2-5% мильно-карболової суміші фенол застосовують для дезінфекції приміщень, предметів догляду за хворими, одягу, випорожнень. З цією самою метою у медичній практиці застосовують лізол (розчин крезолів у калійному милі) і трикрезол (суміш орто-, мета- і паракрезолів).

*Резорцин* – похідне фенолу. Засіб менше подразнює тканини, у концентраціях ~2% виявляє кератопластичний, а у концентраціях ~20% - кератолітичний ефекти. Застосовується у дерматології для лікування себореї, екземи, лишая і дерматомікозів.

Фенол та його похідні містяться у *дъогті березовому* та *іхтіолі*. Ці лікарські засоби широко застосовують для лікування мікробних та паразитарних захворювань шкіри. Дъоготь березовий призначають у дерматологічній практиці у вигляді мазей і лініментів при екземі, псоріазі, фурункульозах та ін. Тривале застосування препарату супроводжується подразненням шкіри. Дъоготь березовий входить до складу мазі Вишневського, яку застосовують для лікування ран, опіків, пролежнів і виразок.

Похідним фенолу є *тимол*, який входить до складу аерозолу “*Гексапрей*” і пастилок “*Гексадрем*” та “*Септолете*”, які використовують при захворюваннях горла та глотки.

## БАРВНИКИ

До цієї групи препаратів відносять *діамантовий зелений*, *метиленовий синій* та *етакридину лактат (риванол)*. Барвники займають проміжне положення між антисептиками і хіміотерапевтичними засобами. Вони виявляють певну вибірковість дії щодо мікроорганізмів й іноді застосовуються з метою резорбтивного лікування. Всі препарати ефективні при кокових інфекціях, не токсичні, не подразнюють тканин. Барвники порушують проникність клітинних мембран мікроорганізмів, що порушує осмотичну рівновагу і супроводжується лізисом мікроорганізмів. Крім того, барвники пригнічують активність каталаз, галактозидаз та інших ферментів.

*Діамантовий зелений* ефективний щодо стафілококів, збудника дифтерії та інших грампозитивних бактерій. Застосовують його

у вигляді 1-2% спиртового (або водного) розчину для змазування гнійничкових уражень шкіри (піодермія та ін.), при порізах шкіри, інфекційних ураженнях повік (блефарити).

*Метиленовий синій* поступається діамантовому зеленому за протимікробною активністю, але виявляє протимікозні властивості. Здатність метиленового синього приєднувати і віддавати атоми водню використовують при отруєнні ціанідами: 50-100 мл 1% водного розчину препарату вводять внутрішньовенно. При цьому метиленовий синій перетворює гемоглобін у метгемоглобін, який взаємодіє з ціанідами з утворенням нетоксичного ціанометгемоглобіну. Також метиленовий синій застосовують при опіках шкіри, для промивання порожнин, при циститах, уретритах.

*Етакридину лактат (риванол)* застосовують при інфекційних ураженнях переважно коковою флорою. Бактеріостатичний ефект риванолу розвивається повільно. Препарат не токсичний. Етакридину лактат застосовується у вигляді розчинів, мазей та паст для промивання гнійних ран, опіків, промивання порожнин і т.п.

## ГАЛОГЕНОВМІСНІ ПРЕПАРАТИ

### Препарати, що містять хлор

Із препаратів, що містять хлор, використовують *хлорне ванно*, *хлорамін*, *хлоргексидин*. Ці препарати характеризують висока протимікробна активність і широкий спектр дії. До хлоровмісних сполук чутливі бактерії, віруси, амеби. Менш чутливі кислотостійкі палички, наприклад, збудник туберкульозу. У водному середовищі хлоровмісні сполуки розкладаються з виділенням атомарного хлору. Механізм дії препаратів зумовлений взаємодією хлору з білками цитоплазми мікроорганізмів. У молекулах білка хлор заміщує водень, що унеможливорює утворення водневих зв'язків між поліпептидними ланцюгами. Порушується вторинна структура білка. Деякі сполуки при розкладанні у водному середовищі виділяють не лише атоми хлору, а й кисню. Для таких препаратів характерні ще й властивості окисників. Атомарний кисень взаємодіє з білками мікробної клітини, що супроводжується їх окисненням і коагуляцією. Хлоровмісні препарати виявляють також дезодораційні властивості (усувають неприємні запахи). Більшість препаратів застосовують у медицині в основному як дезінфекційні засоби.

*Хлорамін Б* застосовується як антисептик. Дія препарату розвивається повільно, але продовжується тривалий час. Для хлораміну Б типові також протимікозні властивості. Застосовують препарат для промивання інфікованих ран, дезінфекції рук, інструментів, приміщень.

*Хлоргексидин* є одним із найактивніших антисептиків. Його водні та спиртові розчини використовують для стерилізації інструментів, промивання ран, опіків, сечового міхура, миття рук, дезінфекції приміщень.

## **Йодовмісні сполуки**

Механізм протимікробної дії йодовмісних препаратів зумовлений взаємодією N-груп білків з йодом, для якого характерні відновлювальні властивості. При цьому відбувається коагуляція білкових молекул мікроорганізмів. Спектр протимікробної дії препаратів йоду широкий. Препарати йоду використовують як антисептики, а також для резорбтивної дії. Так, радіоактивний йод застосовують для діагностики і лікування захворювань щитовидної залози. Рентгеноконтрастні сполуки йоду використовують для діагностики захворювань печінки, нирок, бронхів, матки і судин.

*Спиртовий розчин йоду* застосовують для обробки рук хірурга і операційного поля, для змазування порізів шкіри, при грибкових ураженнях. Крім того, препарат використовують як відволікальний при міозитах, невралгіях.

*Розчин Люголя* – це розчин йоду у водному розчині калію йодиду. Застосовують його для обробки слизових оболонок глотки і гортані.

Останнім часом у медичній практиці почали застосовувати комплексні сполуки йоду з високомолекулярними поверхнево-активними речовинами: *йодинол*, *йодовідон*, *йодонат*. Ці сполуки називають йодофорами. Їхня перевага перед спиртовими розчинами йоду полягає в тому, що вони розчинні у воді, виявляють високу бактерицидну і сорбційну активність, не подразнюють шкіру і не провокують алергічних реакцій. Застосовують йодофори для обробки слизових оболонок рота і носоглотки, промивань та зрошень.

## **ОКИСНИКИ**

Ця група препаратів містить *перекис водню* і *калію перманганат*. Окисники змінюють окисно-відновний потенціал середовища, порушують звичайне проходження окисно-відновних процесів у мікроорганізмів.

*Перекис водню* під впливом каталази швидко розкладається з утворенням молекулярного кисню, який виявляє слабку протимікробну активність. Але, утворюючи значну кількість піни при розкладанні, препарат вимиває із рани частинки гною, кров`яних згустків і змертвілих тканин, очищуючи рану. У вигляді 3% розчину перекис водню застосовують для полоскань рота і горла, при гнійному запаленні середнього вуха, для припинення носових кровотеч. Виділення пухирчиків кисню прискорює перетворення фібриногену у фібрин.

*Перманганат калію* виявляє більш виражену антисептичну активність, оскільки за наявності речовин, які легко окислюються, відщеплює атомарний кисень. Останній не виділяється у вільному вигляді, а відразу ж окислює речовини. Перманганат калію також виявляє дезодораційні, в`язучі, подразливі і припікальні властивості. В`язучий і протимікробний ефекти (у концентраціях 0,01-0,5%) використовують при промиванні ран, полосканнях, промиваннях уретри, піхви, лікуванні опіків (2-5% розчини). 0,02-0,1% розчин перманганату калію використовують для промивання шлунка при отруєннях речовинами, які легко окислюються, втрачаючи при цьому свою токсичність (наприклад, морфін).

## СПОЛУКИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Важкі метали (срібло, ртуть, цинк, мідь, вісмут та ін.), взаємодіючи з білками мікробної клітини, утворюють альбумінати. Препарати мають швидкий і виражений бактерицидний ефект. Для деяких металів характерна нетипова для антисептиків активність стосовно певних видів мікроорганізмів. Так, наприклад, до препаратів ртуті й особливо вісмуту дуже чутливі бліді спірохети, до солей срібла – коки.

Механізм дії солей важких металів такий. Іони металу взаємодіють із сульфгідрильними (SH-) групами білків. Інактивація SH-ферментів потребує значно менших концентрацій металу в клітині, ніж це необхідно для коагуляції білків. При цьому обмінні процеси у мікроорганізмах порушуються, пригнічується ріст мікробів. Крім того, солі важких металів впливають на білки шкіри і слизових оболонок. Залежно від концентрації і виду металу на місці контакту зі шкірою або слизовими можуть розвиватися в`язучий, подразливий або припікальний ефекти. Основою цих ефектів є здатність солей важких металів взаємодіяти з білками тканин з утворенням альбумінатів. Якщо взаємодія відбувається лише у поверхневих шарах шкіри та слизових і супроводжується утворенням щільних альбумінатів, які перешкоджа-

ють проникненню іонів металів углиб тканин, розвивається в'язучий ефект. У разі утворення пухкого альбумінату іони металу проникають всередину клітин більш глибоко розміщених тканин і розвивається припікальний ефект. Останній супроводжується пошкодженням тканин аж до некрозу. Залежно від щільності альбумінатів Шмідеберг запропонував розмістити метали у відповідний ряд:

*Pb, Al, Fe, Cu, Zn, Ag, Hg.*

Метали, які розміщені в ряду зліва, виявляють більшою мірою в'язучий і подразливий, а метали, розміщені справа, - припікальний ефекти. Метали, розміщені посередині ряду, виявляють залежно від концентрації всі три вищеназвані ефекти.

У наш час препарати солей важких металів застосовуються нечасто. Срібла нітрат призначають при кон'юнктивітах і трахомі, протаргол і коларгол (органічні сполуки срібла) – при кон'юнктивітах, ринітах, уретритах, хронічних циститах. Сульфати цинку і міді у вигляді очних крапель застосовують при кон'юнктивітах. Препарати вісмуту (дерматол, ксероформ) використовують як в'язучі і підсушувальні засоби при захворюваннях шкіри у складі присипок, мазей і паст. Крім того, препарати вісмуту застосовують як хіміотерапевтичні засоби під час лікування виразкової хвороби шлунка і сифілісу.

Після всмоктування у кров сполуки важких металів розподіляються в організмі нерівномірно: найбільша їх кількість надходить до кісткової тканини, печінки, нирок, кісткового мозку. Виведення їх з організму здійснюється повільно нирками, потовими залозами, слизовими оболонками шлунково-кишкового тракту, слизними залозами.

Сполуки важких металів у високих концентраціях можуть стати причиною гострих отруень, які характеризуються наявністю більш або менш вираженої стадії збудження, яка змінюється пригніченням центральної нервової системи. Одночасно пригнічується серцева діяльність і розвивається паралітичне розширення капілярів, особливо у черевній порожнині.

У разі постійного надходження незначних кількостей солей важких металів у організм можливе хронічне отруєння.

Допомога при отруєннях солями важких металів спрямована на затримку їхнього всмоктування. Призначають активоване вугілля, пектинові сполуки, блювотні та сечогінні засоби, промивають шлунок. Проводять симптоматичну терапію, спрямовану на підтримку діяльності центральної нервової, дихальної і серцево-судинної систем. Як антидоти використовують унітіол, натрію тіосульфат, комплексоутво-



рювачі. Ці препарати взаємодіють з важкими металами з утворенням сполук, які швидко виводяться із сечею.

## СПИРТИ

Із названого класу сполук як протимікробний засіб застосовують *етиловий спирт*. Його протимікробна активність зумовлена здатністю зневоднювати і денатурувати білки. Денатурації зазнають як ферменти, так і білки мембран та оболонок бактерій. Протимікробну активність спирт виявляє в концентраціях від 20 до 70%. Етиловий спирт широко застосовують для обробки рук хірурга, операційного поля, дезінфекції інструментів. Для дезінфекції шкіри краще користуватися 70% етиловим спиртом. У більших концентраціях антимікробна активність спирту менша, оскільки ущільнення епідермісу під впливом концентрованого спирту перешкоджає його надходженню до витоків потових і сальних залоз, де можуть знаходитися мікроби. 20-40% розчин спирту етилового завдяки вираженій здатності подразнювати шкіру використовується для компресів і розтирань. 90-95% розчин спирту використовують для стерилізації інструментів.

## АЛЬДЕГІДИ

*Формальдегід* – газоподібна речовина з різким подразнювальним запахом, яка добре розчиняється у воді. Препарат виявляє виражену протимікробну активність щодо вегетативних та спорових форм бактерій. Формальдегід реагує з аміногрупами білкових молекул мікроорганізмів із подальшою їх дегідратацією. Застосовують формальдегід для дезінфекції приміщень, одягу та ін. Препарат використовують у рідкому та газоподібному станах. Дегідратуюча дія формальдегіду є причиною подразнення клітин епітелію шкіри. Особливо чутливі до дії формальдегіду слизові оболонки. Шкіра під дією формальдегіду стає сухою, пошкоджуються потові залози. Із препаратів, які містять формальдегід, у медичній практиці застосовують формалін і гексаметилентетрамін (уротропін).

*Формалін* – 36,5-37,5% водний розчин формальдегіду. Застосовують його як антисептик і дубильний засіб для обробки рук, при підвищеній пітливості ніг (0,5-1% розчини), для стерилізації інструментів (0,5%) і як консервант трупного матеріалу. Також формальдегід використовують для дезінфекції одягу у параформалінових камерах.

*Гексаметилентетрамін* у кислому середовищі розщеплюється і вивільняє формальдегід, який виявляє антисептичну дію. Препарат призначають всередину (0,05-1,0 5 разів на день після їди) або вводять внутрішньовенно (по 5-10 мл 40% розчину) при інфекціях сечовивідних шляхів. Ефективність уротропіну значно нижча при інфікуванні грамнегативною мікрофлорою. Гексаметилентетрамін входить до складу таблеток “Кальцекс”.

При вдиханні концентрованих парів формальдегіду можливе гостре отруєння, для якого характерні сльозотеча, різкий кашель, відчуття стиснення у грудях. При прийманні формальдегіду всередину розвиваються слинотеча, печія та болі у шлунку, нудота, блювання, пронос, подразнення нирок. З боку центральної нервової системи – втрата свідомості і судоми, які в подальшому змінюються пригніченням нервових центрів. Хворому необхідно промити шлунок слабким розчином аміаку. При цьому утворюється малотоксична сполука – гексаметилентетрамін. Також всередину призначають обволікаючі засоби (молоко, яєчний білок, слизисті відвари).

## КИСЛОТИ ТА ЛУГИ

Протимікробний ефект кислот і лугів зумовлений здатністю проникати у вигляді недисоційованих молекул через клітинні оболонки всередину мікробних тіл. Там вони дисоціюють і денатурують білки протоплазми мікробів. На практиці як антисептики застосовують *борну* і *саліцилову кислоти*. Борна кислота у вигляді 2-3% розчинів застосовується для полоскань, промивань. Також її застосовують у вигляді мазей, присипок, очних крапель. Саліцилова кислота використовується для виготовлення мазей, паст.

Із слабких основ застосовують *розчин аміаку* (нашатирий спирт містить 10% аміаку) і *натрію гідрокарбонат*. Розчин аміаку застосовують для обробки рук хірурга перед операціями (метод Спасокукотського-Кочергіна) та як подразнювальний засіб для рефлекторної стимуляції дихання при втраті свідомості. Розчин натрію гідрокарбонату виявляє виражену мийну здатність і застосовується для полоскання рота і горла при тонзилітах, для промивання очей, стерилізації інструментів.

## ПРЕПАРАТИ РОСЛИН, ЩО МІСТЯТЬ БАКТЕРИЦИДНІ ЗАСОБИ

Бактерицидні засоби рослинного походження називають фітонцидами. Фітонциди містяться у свіжих соках часнику, цибулі, редьки, хрону, звіробою та ін. Як антисептики у домашніх умовах часто застосовують у вигляді настоїв, відварів і настоек *квіти календули, ромашки, листя шавлії, евкаліпту* та ін. Промисловість випускає готові препарати із рослин: *ромазулан* – із ромашки, *сальвін* – із шавлії, *хлорофіліпт* – із евкаліпта, *арепаринова мазь* – із суцвіть безсмертника піщаного. Антисептичну дію виявляє ферментний препарат *лізоцим*, синтетичні засоби (*цитраль* і *цигерол*), продукти перегонки нафти (*нафта нафталанська, парафін твердий* і *озокерит медичний*).

## ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ АНТИБІОТИКИ

Основоположником сучасної хіміотерапії є німецький лікар Пауль Ерліх, який все своє життя присвятив пошуку препаратів, згубних для збудників різних інфекцій. У 1907 році він запропонував перший високоефективний засіб для лікування сифілісу - сальварсан (на основі миш'яку). У 1932 році Г. Домагк виявив антимікробні властивості червоного стрептоциду. Через кілька років І.Я. Постовський і Л.М. Голдирев синтезували новий високоефективний засіб – норсульфазол. Так був покладений початок пошуку і створенню сульфаніламідних засобів.

Вершиною досягнень у хіміотерапії стало відкриття А. Флемінгом у 1929 році першого антибіотика – пеніциліну. У 1940 році Флорі і Чейн виділили пеніцилін у чистому вигляді. У Радянському Союзі пеніцилін був виділений у 1942 році З.В. Єрмольєвою і Т.І. Балязіною, а його виробництво було налагоджено у роки Великої Вітчизняної війни. У наступні роки була створена значна кількість природних і синтетичних антибактеріальних засобів. Синтез нових препаратів продовжується і в наш час. Хіміотерапевтичні засоби характеризуються певним спектром антимікробної дії. Одна з вимог до них – це низька токсичність для організмів людини і тварин.

На основі досвіду практичного застосування у клініці антибактеріальних засобів були розроблені **основні принципи хіміотерапії**:

- 1 Необхідно ретельно обстежити хворого, встановити точний діагноз та збудника інфекції. Визначити чутливість збудника до антибактеріальних препаратів.
- 2 Розпочинати лікування хворого необхідно якомога раніше, поки кількість збудника ще невелика і не розвинулися тяжкі порушення з боку органів та систем організму людини.
- 3 Необхідно вибрати оптимальний шлях введення антибактеріального засобу, який би забезпечив найкращий контакт збудника з препаратом.
- 4 Підтримувати ефективну концентрацію антибактеріального засобу в організмі хворого протягом курсу лікування.
- 5 Оптимально визначити тривалість лікування (введення препарату повинно продовжуватись ще 3-5 днів після клінічного видужання).
- 6 Своєчасно припинити приймання препарату з метою попередження розвитку ускладнень.
- 7 Проводити поряд з призначенням хіміотерапевтичних засобів заходи з підтримки захисних сил організму (вітамінотерапія, призначення імуномодуляторів, препаратів для підтримання функцій печінки, нирок та ін.).

До хіміотерапевтичних відносять такі групи препаратів:

- 1 Антибіотики.
- 2 Сульфаніламідні засоби.
- 3 Синтетичні протимікробні засоби різної хімічної будови (хінолони, фторхінолони, оксихінолони, похідні нітроімідазолу, нітрофурану).
- 4 Протигрибкові засоби.
- 5 Протівірусні засоби.
- 6 Протипротозойні засоби (протималярійні, засоби для лікування лімбліозу, токсоплазмозу, амєбіазу, трихомоніазу, балантидіазу, лейшманіозу).
- 7 Протисифілітичні засоби.
- 8 Протитуберкульозні засоби.
- 9 Протиглисні засоби.

**Антибіотики** – це засоби переважно бактеріального походження, їх напівсинтетичні та синтетичні аналоги, які вибірково пошкоджують або знищують певні види мікроорганізмів. Антибіотики

класифікують залежно від їх біологічного походження, хімічної будови, механізму дії і характеру дії на мікроорганізми.

### **Класифікація антибіотиків за хімічною будовою:**

- 1 Антибіотики, які містять у структурі молекули  $\beta$ -лактамне кільце: пеніциліни, цефалоспорины, монобактами, карбапенеми.
- 2 Антибіотики, які містять в структурі молекули макроциклічне лактонне кільце: макроліди (еритроміцин, олеандоміцин, спіраміцин, рокситроміцин, азитроміцин, кларитроміцин) і азаліди.
- 3 Тетрацикліни (містять у структурі молекули 4 конденсованих 6-членних цикли): тетрациклін, метациклін, доксициклін.
- 4 Група левоміцетину (похідні діоксиамінофенілпропану): левоміцетин, левоміцетину стеарат, левоміцетину сукцинат.
- 5 Аміноглікозиди (містять у структурі молекули аміноцукри): стрептоміцин, неоміцин, гентаміцин, канаміцин, мономіцин, амікацин, тобраміцин, сизоміцин.
- 6 Антибіотики – поліпептиди: поліміксини, граміцидин С.
- 7 Антибіотики – полієни: амфотерицин, амфоглюкамін, ністатин, леворин.
- 8 Глікопептидні антибіотики: ванкоміцин, ристоміцин.
- 9 Лінкозаміди: лінкоміцин, кліндаміцин.
- 10 Анзаміцини: рифампіцин, рифаміцин.
- 11 Препарати стероїдної структури: фузидин-натрій.
- 12 Різні антибіотики: фузафунгін та ін.

### **За механізмом дії** всі антибіотики поділяють на 4 групи:

- 1 Антибіотики, які порушують синтез стінки мікробної клітини:
  - $\beta$ -лактами (пеніциліни, цефалоспорины, монобактами, карбапенеми);
  - глікопептиди (ванкоміцин, ристоміцин).
- 2 Антибіотики, які порушують функцію цитоплазматичної мембрани збудників:
  - поліпептиди (поліміксин, граміцидин С);
  - полієни (амфотерицин, ністатин, леворин).
- 3 Антибіотики, які порушують синтез білків на рибосомах мікробних клітин:
  - аміноглікозиди (стрептоміцин, мономіцин, канаміцин, гентаміцин, сизоміцин, тобраміцин, амікацин);
  - тетрацикліни (тетрациклін, метациклін, доксициклін);
  - левоміцетини;

- макроліди (еритроміцин, олеандоміцин, спіраміцин, кларитроміцин та ін.);
- лінкозаміди (лінкоміцин, кліндаміцин);

#### 4 Антибіотики, які порушують синтез нуклеїнових кислот:

- анзаміцини (рифампіцин, рифаміцин);
- антибіотики різних груп (гризеофульвін та ін.).

Антибактеріальні засоби виявляють бактерицидну або бактериостатичну дію. Бактерицидні антибіотики порушують синтез клітинної стінки або функціонування цитоплазматичної мембрани, що супроводжується загибеллю мікроорганізмів. Це препарати із груп  $\beta$ -лактамів, глікопептидів, поліпептидів та полієнів. Крім того, аміноглікозиди, а також левоміцетин та рифампіцин у великих дозах також виявляють бактерицидний ефект. Бактеріостатичні антибіотики порушують ріст і поділ мікроорганізмів. Таким чином діють тетрацикліни, макроліди, лінкозаміди, анзаміцини та ін.

При виборі антибіотика потрібно враховувати спектр його протимікробної дії. Залежно від того, на яку кількість видів мікроорганізмів діють антибіотики, їх поділяють на препарати вузького та широкого спектрів дії. Вузький спектр дії притаманний пеніциліну, макролідам, лінкозамідам (переважно діють на грампозитивну мікрофлору); поліміксінам (діють на грамнегативну мікрофлору). Антибіотики з широким спектром дії (тетрацикліни, левоміцетин, аміноглікозиди, цефалоспорини, напівсинтетичні: макроліди, азаліди, пеніциліни та ін.) впливають як на грампозитивні, так і на грамнегативні коки та палички, а також на спірохет, рикетсій та інших збудників.

## **$\beta$ -ЛАКТАМНІ АНТИБІОТИКИ**

Ця група антибіотиків домінує в наш час у медичній практиці. Вона містить пеніциліни, цефалоспорини, монобактами, карбапенеми. Всі ці антибіотики порушують синтез клітинної стінки мікроорганізмів і виявляють бактерицидний ефект. Механізм дії пов'язаний з незворотним блокуванням ферменту транспептидази, який забезпечує утворення пептидних зв'язків між ланцюгами пептидогліканів. Це супроводжується лізисом мікроорганізмів.  $\beta$ -Лактамні антибіотики малотоксичні для макроорганізму.

## Пеніциліни

Природні пеніциліни є продуктами життєдіяльності різних видів пліснявого грибка *Penicillium*. Найбільш стійкий і активний із цих засобів – бензилпеніцилін – був виділений Флемінгом і Чейном. У 1957 році із природних пеніцилінів була виділена 6-амінопеніциланова кислота, на основі якої почалося розроблення напівсинтетичних препаратів пеніцилінового ряду.

Класифікація пеніцилінів:

I Біосинтетичні пеніциліни (виділяють шляхом біологічного синтезу).

1 Препарати для парентерального введення (руйнуються у кислому середовищі шлунка):

- нетривалої дії: *бензилпеніциліну натрієва сіль, бензилпеніциліну калієва сіль;*
- тривалої дії: *бензилпеніциліну новокаїнова сіль, біцилін I, біцилін V.*

2 Препарати для ентерального введення (кислотостійкі): *феноксиметилпеніцилін.*

II Напівсинтетичні пеніциліни.

1 Препарати для парентерального та ентерального введення (кислотостійкі):

- стійкі до дії пеніцилінази: *оксациліну натрієва сіль, нафцилін;*
- широкого спектра дії (не діють на паличку синьо-зеленого гною): *ампіцилін, амоксицилін.*

2 Препарати для парентерального введення (руйнуються у кислому середовищі шлунка), широкого спектра дії (включаючи паличку синьо-зеленого гною):

- карбоксипеніциліни: *карбеніциліну динатрієва сіль, тикарцилін;*
- уреїдопеніциліни: *азлоцилін, піперацилін, мезлоцилін.*

3 Для ентерального введення (кислотостійкі), широкого спектра дії (включаючи паличку синьо-зеленого гною):

- карбоксипеніциліни: *карбеніцилін інданіл натрій, карфецилін.*

## Біосинтетичні пеніциліни

Біосинтетичні пеніциліни – препарати вузького спектра дії (діють переважно на грампозитивну мікрофлору). У терапевтичних концентраціях біосинтетичні пеніциліни впливають на стафілококи, стреп-

птококи, пневмококи, гонококи, менінгококи, збудників газової гангренни і правця, дифтерії, сибірської виразки, а також на спірохет (збудників сифілісу, зворотного тифу, лептоспірозу) та актиноміцетів.

*Бензилпеніциліни* – це солі одноосновної кислоти. У вигляді вільної кислоти препарати погано розчинні у воді і не стійкі, тому в медичній практиці їх застосовують у вигляді добре розчинних солей натрію і калію. При ентеральному введенні бензилпеніциліни майже повністю руйнуються соляною кислотою шлунка, тому основний шлях їхнього введення – внутрішньом'язові ін'єкції. У цьому разі максимальна концентрація антибіотика у крові спостерігається через 15-20 хвилин, ефективна концентрація зберігається протягом 3-4 годин. У зв'язку з цим препарати вводять 6 разів на добу. За особливими показаннями бензилпеніциліни вводять у вену, артерію, спинномозковий канал (тільки натрієву сіль), суглобові сумки, серозні порожнини, а також призначають інгаляційно у вигляді аерозолів. Оптимальний вибір шляху введення препарату дозволяє досягати високих концентрацій у тканинах, до яких антибіотик погано надходить при системному введенні. Після всмоктування препарат швидко приникає у порожнини, добре дифундує в зону "свіжого" абсцесу. У спинномозкову рідину бензилпеніцилін проникає погано. Але за наявності запальних процесів мозкових оболонок проникність гематоенцефалічного бар'єра зростає. Близько 60-70% введеного бензилпеніциліну виводиться нирками у незміненому вигляді. Близько 20-30% антибіотика руйнується у тканинах. Незначна кількість препарату секретується у жовчні шляхи і виводиться через кишечник. Швидкість виведення препарату залежить від функціонального стану печінки і нирок. При порушенні функції нирок екскреція бензилпеніциліну уповільнюється. У пацієнтів з одночасним порушенням функції нирок і печінки виведення препарату може уповільнюватися в 10 разів.

Коротка тривалість дії бензилпеніциліну є причиною необхідності частих ін'єкцій. З метою пролонгування дії антибіотика були створені малорозчинні солі бензилпеніциліну (*новокаїнова сіль бензилпеніциліну, біцилін I, біцилін V*). Вводять їх глибоко у м'яз у вигляді водної суспензії. Пролонговані препарати повільно всмоктуються з місця введення, що дозволяє тривалий час підтримувати у крові необхідну їх концентрацію. Бензилпеніциліну новокаїнову сіль вводять двічі на добу, біцилін I – 1 раз у 1-2 тижні, біцилін V – 1 раз на місяць. Пролонговані форми бензилпеніциліну призначають у випадках, коли відомо, що хворий не має алергії на пеніциліни. Також



повинна бути достовірна інформація про високу чутливість збудників захворювання до антибіотика. Застосовують пролонговані форми бензилпеніциліну для лікування ревматизму та сифілісу. При тяжких інфекційних захворюваннях перевагу віддають введенню бензилпеніциліну, за допомогою якого можна створити більш високу концентрацію препарату в крові.

*Феноксиметилпеніцилін* містить у молекулі феноксиметильну групу, що надає йому високої кислотостійкості. Спектр дії феноксиметилпеніциліну аналогічний до бензилпеніциліну. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, але концентрація його в крові невисока, через що препарат не застосовують при тяжких інфекціях. Призначають феноксиметилпеніцилін всередину в таблетках або у вигляді суспензій (у педіатричній практиці) 4-6 разів на добу. Протипоказаний при підвищеній чутливості до пеніцилінів.

### **Напівсинтетичні пеніциліни**

Напівсинтетичні пеніциліни відіграють важливу роль у сучасній клініці інфекційних хвороб. Ці препарати синтезують шляхом приєднання різних радикалів до 6-амінопеніцилінової кислоти. Так були створені стафілококові пеніциліни. Спектр їхньої дії подібний до спектра бензилпеніциліну, але препаратам властива висока антистафілококова активність, у тому числі й стосовно стафілококів, які продукують деякі типи бета-лактамаз. До цих антибіотиків відносять *оксацилін* і *нафцилін*.

Для *оксациліну* характерна висока стійкість у кислому середовищі. Препарат вводять всередину або парентерально 4-6 разів на добу. 90-95% введеної дози антибіотика зв'язується з білками. Оксацилін не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Основний шлях виведення оксациліну – нирки, незначна кількість препарату виводиться із жовчю.

*Нафцилін* характеризується високою антибактеріальною активністю, стійкістю до дії пеніцилінази. Препарат добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Виводиться в основному із жовчю. Нафцилін кислотостійкий, його призначають всередину і вводять парентерально.

Похідні амідінопеніциліну (*амдіноцилін*, *ацидоцилін* та ін.) мають вузький спектр дії: препарати згубно впливають лише на грамнегативні ентеробактерії. Препарати можна призначати всередину, при цьому вони не активні у просвіті шлунково-кишкового тракту, не

спричиняють дисбактеріозу. Похідні амідінопеніциліну добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр і всередину клітин. До них практично не розвивається вторинна резистентність мікроорганізмів.

Існує група пеніцилінів широкого спектра дії. Це – амінопеніциліни: *ампіцилін*, *амоксицилін*. Препарати ефективні стосовно як грампозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів. Амінопеніциліни руйнуються під дією β-лактамаз. До препаратів чутливі коки, що не продукують β-лактамаз, у тому числі ентерококи, частина штамів сальмонел, дизентерійної і кишкової паличок, деякі штами протей. На грампозитивні мікроорганізми амінопеніциліни діють у 3-4 рази слабкіше, ніж бензилпеніциліни, але за впливом на грамнегативну флору вони перевищують тетрацикліни і левоміцетин.

*Ампіцилін* стійкий у кислому середовищі, добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті, слабо зв'язується з білками плазми крові. Із організму виводиться із сечею і жовчу, створюючи високі концентрації у шляхах виведення препарату. Це дозволяє використовувати його при інфекційних захворюваннях сечо- та жовчовивідних шляхів. Ампіцилін краще проникає через гематоенцефалічний бар'єр, ніж оксацилін. Призначають ампіцилін всередину 3-4 рази на добу або вводять внутрішньом'язово 4-6 разів на добу. Токсичність ампіциліну низька, він добре переноситься хворими.

*Амоксицилін* за своїми властивостями близький до ампіциліну, але краще всмоктується із шлунково-кишкового тракту і створює більш високі концентрації у плазмі і тканинах.

Створені комбіновані препарати пеніцилінів, наприклад *ампіокс* (комбінація ампіциліну з оксациліном у співвідношенні 2:1).

Описані вище напівсинтетичні пеніциліни не активні стосовно палички синьо-зеленого гною.

*Карбеніцилін* – напівсинтетичний пеніцилін II покоління з широким спектром дії. У хімічному відношенні – це карбоксіпеніцилін. Він активний стосовно широкого спектра грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі палички синьо-зеленого гною, протей, деяких бактероїдів. Препарат руйнується під дією β-лактамаз, тому до нього не чутливі пеніциліностійкі штами стафілококів. Карбеніцилін використовують як резервний антибіотик для лікування інфекцій, спричинених паличкою синьо-зеленого гною. Карбеніцилін руйнується у кислому середовищі і погано всмоктується із шлунково-кишкового тракту, тому його вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Через гематоенцефалічний бар'єр карбеніцилін проникає

погано. Основний шлях виведення із організму – нирки, лише незначна кількість препарату виводиться через печінку. Тривалість дії карбеніциліну – 4-6 годин, відповідно до цього препарат призначають 4-6 разів на добу.

*Тикарцилін* – антибіотик, який близький за своїми властивостями до карбеніциліну. Препарат вводять парентерально. А такі антибіотики, як карфецилін і кариндацилін, призначають всередину (їх біодоступність при цьому становить близько 40%).

Створена група уреїдопеніцилінів, до якої відносять такі препарати, як *азлоцилін*, *mezлоцилін* і *піперацилін*. Ці препарати виявляють високу активність стосовно палички синьо-зеленого гною. Всі препарати вводять тільки парентерально (внутрішньовенно або внутрішньом'язово) тричі на добу. До уреїдопеніцилінів швидко розвивається вторинна резистентність мікроорганізмів.

Резистентність ряду мікроорганізмів до дії  $\beta$ -лактамних антибіотиків зумовлена здатністю бактерій продукувати  $\beta$ -лактамази. Враховуючи це, були синтезовані специфічні лікарські засоби – інгібітори  $\beta$ -лактамаз, які попереджають руйнування антибіотиків (клавулонова кислота, сульбактам, тазобактам). Створені комбіновані препарати, які містять  $\beta$ -лактамні антибіотики та інгібітори  $\beta$ -лактамаз. Наприклад, препарат аугментин містить амоксицилін і клавулонову кислоту. Вводять його 1 раз на добу. Препарат має широкий спектр протимікробної дії. Показаний при інфекціях органів дихання, сечостатевої системи, суглобів, кісток, при септичних станах.

Незважаючи на низьку токсичність і нездатність кумулювати в організмі, пеніциліни мають досить широкий перелік побічних реакцій. Найбільш частими з них є алергічні реакції, які виявляються у вигляді висипань на шкірі, бронхоспазму, анафілактичного шоку. Для попередження цих ускладнень необхідно проводити попередню пробу на переносимість хворим пеніцилінів. У разі анафілактичного шоку необхідно терміново ввести адреналін, антигістамінні засоби, глюкокортикоїди, кальцію хлорид.

До побічних реакцій пеніцилінових антибіотиків неалергічної природи потрібно віднести подразнювальну дію. Внутрішньом'язові ін'єкції цих антибіотиків болючі, можуть супроводжуватися розвитком інфільтратів і асептичного некрозу на місці введення. Під час приймання всередину можливі диспептичні розлади (нудота, пронос), стоматит, глосит. При введенні у вену можливі тромбофлебіти, флебіти. Високі дози пеніцилінів або їх призначення хворим із нирковою

недостатністю можуть стати причиною розвитку нейротоксичних ефектів. Іноді пеніциліни спричиняють порушення діяльності серця і пригнічують активність ферментів печінки. Терапія пеніцилінами широкого спектра дії може стати причиною розвитку дисбактеріозу і суперінфекції (частіше за все – кандидозу).

## ЦЕФАЛОСПОРИНИ

Цефалоспорины – надзвичайно численна група напівсинтетичних антибіотиків. Як і пеніциліни, цефалоспорины містять у структурі своєї молекули β-лактаме кільце. Механізм дії цефалоспоринів полягає у порушенні синтезу клітинної стінки мікроорганізмів у результаті блокування ферменту транспептидази. Препарати виявляють бактерицидний ефект і широкий спектр дії. Всі цефалоспорины характеризуються стійкістю до дії β-лактамаз стафілококів, яка виражена різною мірою у різних препаратів. При застосуванні цефалоспоринів існує небезпека розвитку перехресної алергії з іншими β-лактамними антибіотиками (пеніцилінами, карбапенемами, монобактамами).

Класифікують цефалоспорины за поколіннями.

### I Препарати I покоління

1 Препарати для парентерального введення: *цефалоридин (цефотин), цефалотин (кефлін), цефазолін (кефзол), цефепірін, цефрадин*.

2 Препарати для ентерального введення: *цефалексин (кефлекс, цепорекс), цефрадин (велоцеф), цефадроксил*.

### II Препарати II покоління

1 Препарати для парентерального введення: *цефуроксим (ке-тоцеф), цефамандол (мандол), цефокситин, цефметазол, цефатидим, цефатризин, цефоранид*.

2 Препарати для ентерального введення: *цефаклор (цефлор), цефуроксим (ке-тоцеф), лоракар-беф, цефпрозил*.

### III Препарати III покоління

1 Препарати для парентерального введення: *цефотаксим (клафоран), цефтріаксон (роцефін), цефтазидим (фор-тум), цефоперазон (цефобід), цефмоноксим, цефсулодин, моксалактам*.

2 Препарати для ентерального введення: *цефіксим (цеф-спан), цефтибутен (цедекс), цефподоксим*.

IV Препарати IV покоління. Препарати для парентерального введення: *цефепім (макситем)*, *цефпіром (кейтен)*, *цефклідин*, *цефквіном*, *цефозопран*.

### **Цефалоспорины I покоління**

Препарати I покоління високоактивні стосовно грампозитивної мікрофлори. Також препарати діють на деякі грамнегативні мікроорганізми. Цефалоспорины I покоління активні стосовно стафілококів (у тому числі резистентних до дії бензилпеніциліну), стрептококів, пневмококів, менінгококів, гонококів, збудників дифтерії, газової гангренни, актиноміцетів. Із грамнегативних мікроорганізмів до цефалоспоринів чутливі сальмонели, деякі штами шигел, кишкової палички. До цих препаратів стійкі паличка синьо-зеленого гною, протей, ентерококи, бактероїди. Останнім часом стали з'являтися штами стафілококів з набутою резистентністю до цефалоспоринів I покоління.

Показані цефалоспорины I покоління при інфекціях верхніх дихальних шляхів, пневмоніях, перитоніті, остеомієліті, отитах, фурункульозах, інфікованих ранах, інфекціях сечовивідних шляхів. Препарати застосовують для профілактики хірургічних інфекцій.

*Цефазолін* не всмоктується із шлунково-кишкового тракту, характеризується високою активністю і краще за інші препарати I покоління проникає у тканини. Препарат вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно 3-4 рази на добу. Цефазолін виводиться із жовчю і сечею, де створює високі концентрації. Препарат виявляє незначну нефротоксичність. Під час лікування цефазоліном може розвинути суперінфекція, спричинена кандидами або паличкою синьо-зеленого гною. Із побічних ефектів можуть спостерігатись алергічні реакції, лейкопенія, біль та інфільтрати на місці введення.

*Цефалексин* добре всмоктується із кишечника. Препарат починають ентерально у вигляді капсул, таблеток або суспензії 4 рази на добу при інфекціях середньої тяжкості. Із побічних ефектів можливі дисбактеріоз і лейкопенія.

### **Цефалоспорины II покоління**

Спектр дії цефалоспоринів II покоління такий самий, як і препаратів I покоління. Однак препарати II покоління виявляють вищу активність стосовно грамнегативних і слабо виражений вплив на грампозитивні мікроорганізми. Препарати стійкі до дії  $\beta$ -лактамаз. Паличка синьо-зеленого гною не чутлива до препаратів II покоління. Засто-

совують цефалоспорини II покоління при інфекціях дихальних шляхів, сечовивідних шляхів, отитах, гонореї та ін.

*Цефокситин* активний стосовно бактероїдів. Цефаклор призначають всередину у вигляді капсул тричі на добу. Цеуроксим краще за інші цефалоспорини проникає через гемато-енцефалічний бар'єр і вважається препаратом вибору під час лікування менінгітів. Призначають його внутрішньовенно 2-3 рази на добу.

### **Цефалоспорини III покоління**

Спектр дії цефалоспоринів III покоління більш широкий, ніж у попередніх препаратів, зміщений у бік грамнегативних мікроорганізмів. Цефалоспорини III покоління стійкі до дії  $\beta$ -лактамаз грамнегативних мікроорганізмів.

*Цефтазидим*, *цефотаксим* і *цефоперазон* згубно впливають на паличку синьо-зеленого гною. Але для цефалоспоринів III покоління характерна слабша дія порівняно з препаратами I і II покоління на стафілококи, стрептококи, ентерококи та інші грампозитивні бактерії. Всі препарати III покоління (крім цефоперазону) добре проникають у тканини, у тому числі і в ЦНС. Більшість препаратів виводиться із організму через нирки у незміненому вигляді. Лише цефтріаксон і цефоперазон виводяться переважно із жовчю. Показання до застосування препаратів III покоління - інфекційні захворювання різної локалізації, спричинені чутливими мікроорганізмами: інфекції кісток і м'яких тканин, черевної порожнини, сечовивідних шляхів, вуха, горла, носа, сепсис, менінгіт, ендокардит, пневмонії та ін. Призначають антибіотики 2-3 рази на добу, а цефтріаксон і цефоперазон - 1-2 рази на добу. Терапія цефалоспоринами III покоління може супроводжуватися такими побічними ефектами, як алергічні висипання, диспепсія, дисбактеріоз, кандидоз, лейкопенія.

### **Цефалоспорини IV покоління**

Усі препарати IV покоління вводять лише парентерально. Спектр дії препаратів дуже широкий. Вони однаково активні стосовно як грампозитивної, так і грамнегативної мікрофлори (у тому числі й палички синьо-зеленого гною). Цефалоспорини IV покоління впливають на мікроорганізми, резистентні до інших антибіотиків (навіть до карбапенемів). Це зумовлено здатністю препаратів легко проникати через клітинні мембрани, їх високою спорідненістю до пеніцилінзв'язувальних білків. Крім того, цефалоспорини IV покоління здатні створювати високі

концентрації у периплазматичному просторі. Однак препарати не впливають на бактероїди, тому для розширення спектра їх комбінують з метронідозолом, карбокси- і уреїдопеніцилінами.

Вторинна резистентність мікроорганізмів до цефалоспоринів розвивається повільно. Показані препарати IV покоління при інфекціях дихальних і сечовивідних шляхів, сепсисі, хірургічних інфекціях. Вводять цефепім і цефпіром двічі на добу.

Терапія цефалоспоринами може супроводжуватися розвитком алергічних реакцій. Хворим, у яких в анамнезі є алергія на пеніциліни, не можна призначати цефалоспорини. Із побічних ефектів може спостерігатися нефротоксичність, яка в основному характерна для препаратів I покоління. Нейротоксичні реакції (ністагм, галюцинації, судоми) зумовлені антагонізмом цефалоспоринів до  $\gamma$ -аміномаєляної кислоти. В результаті кумуляції при нирковій недостатності або парентеральному введенні великих доз препаратів може розвиватися гематотоксичність (тромбоцитопенія, нейтропенія та ін.). Терапія цефало-споринами може супроводжуватися підвищенням рівня печінкових ферментів у крові (гепатотоксична дія). Ентеральне приймання цефалоспоринів може супроводжуватися розвитком дисбактеріозу. Не можна на фоні цефалоспоринів вживати алкоголь, оскільки препарати виявляють антабусоподібну активність (знижують переносимість алкоголю, що може супроводжуватися нудотою, діареєю, тахікардією та ін.).

## МОНОБАКТАМИ

Монобактами – це антибіотики, які містять у структурі своєї молекули макроциклічне  $\beta$ -лактамне кільце. Представником цієї групи препаратів є *азтреонам (азактам)*. Для препарату характерна висока активність стосовно грамнегативних мікроорганізмів (кишкової палички, палички синьо-зеленого гною, протєя, клебсієл, серацій, сальмонел, шигел та ін.). Препарату притаманна висока стійкість до  $\beta$ -лактамаз, що продукують грамнегативні бактерії. Азтреонам не впливає на грампозитивні бактерії, бактероїди та інші анаероби. Показаний азтреонам при сепсисі, тяжких інфекціях сечовивідних шляхів, черевної порожнини і малого таза, бронхолегеневих інфекціях, менінгіті, інфекціях м'яких тканин. Призначають препарат 2-3 рази на добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно (по 0,5-1,0 г). Азтреонам добре переноситься хворими. Зрідка можуть розвиватися алергічні реакції, дисбактеріози, диспептичні розлади, при введенні у вену – флебіти.

## КАРБАПЕНЕМИ

Це відносно нова, сучасна група  $\beta$ -лактамних напівсинтетичних антибіотиків широкого спектра дії, що стійкі до  $\beta$ -лактамаз. До карбапенемів чутливі грампозитивні і грамнегативні аеробні та анаеробні бактерії, включаючи паличку синьо-зеленого гною. Спектр дії карбапенемів настільки широкий, що приблизно відповідає комбінації відразу чотирьох груп антибіотиків, наприклад, цефалоспоринів III покоління з аміноглікозидами, метронідазолом і ампіциліном.

Виділяють 2 покоління антибіотиків зазначеної групи.

I покоління: *іміпенем, тієнам, прімаксин*.

II покоління: *меропенем (меронем)*.

### Препарати I покоління

*Іміпенем* – напівсинтетичний антибіотик широкого спектра дії, похідне тієнаміцину. Механізм дії препарату полягає у порушенні синтезу клітинної стінки мікроорганізмів. Іміпенем стійкий до дії  $\beta$ -лактамаз, однак руйнується дегідропептидазою 1.

*Тієнам* і *прімаксин* – комбінація іміпенему і циластатину у співвідношенні 1:1. *Циластатин* – інгібітор дегідропептидази 1 (фермент проксимальних каналців нирок).

Карбапенеми практично не всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, у зв'язку з чим їх вводять парентерально. Виводяться препарати із організму нирками.

### Препарати II покоління

Особливістю *меропенему (меронему)* є стійкість до дегідропептидази 1, у зв'язку з чим не потрібне його комбінування з циластатином. Меропенем стійкий до дії  $\beta$ -лактамаз. Препарат поступається тієнаму і прімаксину протистафілоковою активністю (у 2-4 рази), але перевищує (у 2-8 рази) їх за дією на грамнегативні ентеробактерії і псевдомонади. Меропенем добре проникає через тканинні бар'єри, метаболізується у печінці, виводиться нирками.

Необхідно мати на увазі, що є мікроорганізми з природною резистентністю до карбапенемів: хламідії, мікоплазми, корінебактерії, мікобактерії, флавобактерії, метицилінрезистентні стафілококи, грибки, найпростіші.

Тієнам призначають 4 рази на добу внутрішньовенно або двічі – внутрішньом'язово, меропенем – тричі на добу. Карбапенеми – резервні антибіотики, які застосовують при тяжких інфекційних захворюю-



ваннях у хворих, які вже лікувалися іншими антимікробними препаратами.

Показання до застосування карбапенемів такі:

- внутрішньочеревна хірургічна інфекція;
- гінекологічна інфекція після пологів, кесарева розтину, операцій;
- інтенсивна терапія новонароджених;
- ускладнена інфекція сечовивідних шляхів;
- ускладнені інфекції кісток, суглобів, шкіри і м'яких тканин;
- сепсис;
- інфекції легенів (пневмонії та ін.);
- інфекційні захворювання у хворих з нейтропеніями;
- менінгіт (препарат вибору – мерапенем, оскільки він краще проникає у мозок і менш нейротоксичний).

Карбапенеми мають значну широту терапевтичної дії, це малотоксичні препарати. Терапія інфекційних захворювань цими препаратами може супроводжуватися:

- болями у місці внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій, ущільненням, розвитком тромбофлебітів;
- алергічними реакціями (висипання, еозинофілія);
- суперінфекцією (кандидоз);
- нефротоксичними ефектами (частіше при застосуванні іміпенему);
- нейротоксичними ефектами - тремором, гіпертонусом м'язів, парестезіями, енцефалопатією, судомами (при внутрішньовенному введенні тієнаму або примаксину, але не меропенему).

## МАКРОЛІДИ ТА АЗАЛІДИ

Макроліди – це антибіотики, які містять у складі молекули макроциклічне лактонне кільце, з'єднане з різними вуглеводними радикалами.

Виділяють 3 покоління макролідів:

I покоління: *еритроміцин*, *олеандоміцин*;

II покоління: *спіраміцин (роваміцин)*, *рокситроміцин (рулід)*, *кларитроміцин (клацид)*, *мідекаміцин (макропен)*, *динозаміцин*;

III покоління (азаліди): *азитроміцин (сумамед)*.

Основою поділу на покоління є спектр дії препаратів, фармакокінетичні особливості і побічні ефекти.

Макроліди малотоксичні і широко застосовуються при захворюваннях, спричинених чутливими мікроорганізмами, в тому числі й у дітей.

Препарати блокують синтез бактеріальних білків на рівні рибосом. Макроліди з'єднуються з 50-S-субодинами рибосом, що супроводжується порушенням транслокації рибосоми вздовж матричної РНК. У результаті порушується синтез поліпептидних ланцюгів, що є основою бактеріостатичного ефекту.

Макроліди I покоління мають вузький спектр протимікробної дії, впливаючи в основному на грампозитивні мікроорганізми, серед яких – стрептококи, стафілококи, пневмококи, збудник дифтерії та ін. Крім того, до цих препаратів чутливі гонококи, мікоплазми, хламідії, легіонели, спірохети, деякі штами бруцел і мікобактерій та ін. Більшість грамнегативних мікроорганізмів високорезистентні до макролідів I покоління.

Макроліди II та III поколінь мають більш широкий спектр дії. До них чутливі такі грамнегативні бактерії, як ентерококи, кишкова і гемофільна палички, шигели, сальмонели, бактероїди, *Helicobacter pylori*. Препарат III покоління азитроміцин високоефективний до збудників, які передаються статевим шляхом (гонококів, хламідій, спірохет, трихомонад).

Резистентність до макролідів розвивається швидко, тому курс лікування повинен тривати не більше 7 днів. Потрібно враховувати перехресний характер резистентності: у разі виникнення до одного з препаратів резистентність поширюється на всі інші антибіотики – макроліди.

## **Препарати I покоління**

*Еритроміцин* – малотоксичний антибіотик для ентерального приймання. Він повільно всмоктується у шлунково-кишковому тракті, частково руйнуючись у кислому середовищі. Біодоступність препарату вища, якщо його приймати до їди. Еритроміцин легко проникає у тканини і рідини організму (крім ЦНС). Високі концентрації препарату створюються у легенях, печінці, простаті, сечовивідних шляхах. 60-70% введеної дози зазнає метаболічних змін у печінці. Призначають еритроміцин у таблетках або капсулах 4-6 разів на добу до їди. Препарат також застосовують місцево у мазях. Для внутрішньовенного вве-

дення призначений еритроміцину фосфат, який вводять по 0,2 г 2-3 рази на добу.

*Олеандоміцин* за своїми властивостями подібний до еритроміцину. Його приймають всередину у вигляді олеандоміцину фосфату 4 рази на добу. Однак за активністю протимікробної дії олеандоміцин поступається еритроміцину, має більш виражені подразливі властивості. Як препарат для монотерапії олеандоміцин зараз майже не застосовується. Найчастіше його комбінують з тетрациклінами (*олететрин, тетраолеан, сигмаміцин*).

## **Препарати II покоління**

Макроліди II покоління швидше і більш повно всмоктуються із шлунково-кишкового тракту незалежно від вживання їжі; краще проникають у тканини, чинять більш тривалу дію.

*Кларитроміцин* у 2-4 рази активніший за еритроміцин стосовно стафілококів і стрептококів. Препарат ефективний при інфекціях, спричинених мікоплазмами, хламідіями, токсоплазмами і *Helicobacter pilori*. Легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, зазнає метаболічних змін у печінці, виводиться нирками. Призначають кларитроміцин двічі на добу, курс лікування – 5-14 днів. Із побічних ефектів можуть спостерігатися біль у ділянці живота, пронос, нудота.

## **Препарати III покоління (азаліди)**

Препарати відрізняються від макролідів I-II поколінь наявністю в структурі макроциклічного лактонного кільця ароматичної групи, завдяки чому з'явилися нові властивості. До групи азалідів відносять *азитроміцин (сумамед)*. Препарат в 2-4 рази менш активний, ніж еритроміцин, стосовно до стафілококів і стрептококів, але має вищу активність стосовно грамнегативних мікроорганізмів. Азитроміцин погано всмоктується із шлунково-кишкового тракту, здатний накопичуватися у клітинах (внутрішньоклітинна концентрація може у 10-100 разів перевищувати концентрацію препарату в плазмі). Сумамед не проникає через гемато-енцефалічний бар'єр. Виводиться препарат нирками. Призначають азитроміцин ентерально у капсулах або таблетках 1 раз на добу ( в перший день – подвійна доза). Показаннями до застосування препарату є бронхіти, отити, синусити, бешиха, мастити, коклюш, дифтерія, хламідіальний кон'юнктивіт, хламідіальна пневмонія у новонароджених, мікоплазмова пневмонія, крупозна пневмонія,

спричинена легіонелами і моракселами, первинний сифіліс, горя, хочеститути, ентерити, коліти, токсоплазмоз, урогенітальні інфекції, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки.

## ТЕТРАЦИКЛІНИ

Тетрацикліни – це антибіотики, молекули яких містять у структурі чотири конденсованих 6-членних цикли. Тетрацикліни поділяють на біосинтетичні і напівсинтетичні.

Біосинтетичні препарати: *окситетрациклін; тетрациклін.*

Напівсинтетичні препарати: *метациклін (рондоміцин); доксициклін (вібраміцин); міноциклін.*

Для антибіотиків групи тетрациклінів характерний широкий спектр дії, який містить грампозитивні та грамнегативні коки, кишкову паличку, рикетсій, хламідій, мікоплазм, амєб, малярійних плазмодіїв, *Helicobacter pilori*, клебсієл, ентеробактера, патогенних спірохет, збудників чуми, туляремії, бруцельозу, холери, дизентерії та черевного тифу. На протей, синьогнійну паличку, патогенні віруси та гриби тетрацикліни не діють. Резистентність до тетрациклінів розвивається повільно і має перехресний характер.

Тетрацикліни блокують синтез білків мікроорганізмів на рибосомах. Антибіотики з'єднуються з 30-S-субодиницею рибосом, у результаті чого порушується приєднання транспортних РНК і припиняється процес подовження поліпептидного ланцюга. Крім того, препарати утворюють важкодисоціюючі комплекси з біологічно важливими двовалентними металами (залізо, кальцій, цинк та ін.), які виводяться з організму. Тетрациклінам властивий бактеріостатичний ефект.

Препарати тетрациклінів ліпофільні, тому легко всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, проникають через біологічні бар'єри і накопичуються у тканинах. Тетрацикліни краще проникають в амніотичну рідину, молоко матері, гірше – у ліквор, слину і шкіру. Ступінь зв'язування з білками для біосинтетичних препаратів (окситетрацикліну і тетрацикліну) коливається від 20 до 40%, а для напівсинтетичних (метациклін і доксициклін) цей показник досягає 60-95%. Часткова біотрансформація тетрациклінів проходить у печінці. Виводять із організму препарати із сечею та жовчю. Призначають тетрацикліни всередину. При цьому вони краще всмоктуються, якщо приймаються за 1-1,5 годину до або через 3 години після їди. Не можна запивати

тетрацикліни молоком, оскільки при цьому препарати утворюють з компонентами їжі (кальцієм, магнієм, залізом та ін.) комплекси, які не всмоктуються. Напівсинтетичні препарати виявляють меншу здатність до утворення таких комплексів. Тому їх біодоступність під час приймання всередину наближається до 100%. Окситетрациклін і тетрациклін застосовують також місцево в мазях, тетрациклін вводять внутрішньом'язово, а доксициклін – внутрішньовенно. Окситетрациклін і тетрациклін призначають 4 рази на добу, метациклін – 2-3 рази, а доксициклін і міноциклін – 1-2 рази.

Тетрацикліни призначають при інфекціях, збудниками яких є рикетсії (сипний тиф, лихоманка Ку та ін.), мікоплазми, хламідії (трахома, орнітоз, псітакоз, сечостатевий хламідіоз та ін.). Також препарати застосовують для лікування дизентерії, лептоспірозу, чуми, бруцельозу, туляремії, сибірської виразки, холери. Тетрацикліни широко призначають для лікування бронхітів, пневмоній, тонзилітів, синуситів, отитів, інфекцій сечо- та жовчовивідних шляхів, остеомієліту, сифілісу, гонореї, виразкової хвороби шлунка (доксициклін), кишкового амебіазу.

Тетрацикліни порушують ділення не тільки клітин мікроорганізмів, а й клітин макроорганізму. Через це порушується епітелізація слизової оболонки кишечника (розвиваються диспепсія, ерозії, виразки, глосити) і шкіри (дерматити, фотосенсибілізація), пригнічується кровотворення (тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія).

Катаболічна дія тетрациклінів проявляється порушенням синтезу білків і зниженням резистентності до інфекцій, що особливо небезпечно у новонароджених, вагітних та пацієнтів похилого віку. Препаратам властива гепатотоксичність, яка проявляється зменшенням синтезу альбумінів та інших білків.

Тетрацикліни утворюють хелатні сполуки з фосфорно-кислим кальцієм у зубах та кістках, що супроводжується затримкою росту скелета у дітей, забарвленням зубів у жовтий колір, порушенням розвитку зубної емалі, розвитком карієсу. Через це не можна призначати тетрацикліни дітям до 12 років, а також вагітним та матерям, які годують дітей своїм молоком.

При тривалому зберіганні із тетрациклінів можуть утворюватися токсичні сполуки, які під час приймання прострочених препаратів уражають нирки (синдром Фанконі).

У дітей раннього віку терапія тетрациклінами може супроводжуватися підвищенням внутрішньочерепного тиску і розвитком менингіальних явищ (головні болі, блювання та ін.).

Тетрацикліни можуть стати причиною дисбактеріозу, кандидозу, ентероколітів. Швидко внутрішньовенне введення доксицикліну може супроводжуватися розвитком гострої серцевої недостатності. Міноциклін спричиняє вестибулярні розлади. Тетрациклінам властива тератогенність. Терапія препаратами може супроводжуватися алергічними реакціями.

## ЛЕВОМІЦЕТИНИ

Основний представник групи – левоміцетин – синтетичний препарат, аналогічний до природного антибіотика грибового походження. Найчастіше використовують такі препарати, як *левоміцетин*, *левоміцетину стеарат*, *левоміцетину пальмітат*, *левоміцетину сукцинат*.

Левоміцетин пригнічує синтез білків у мікробних клітинах, з'єднуючись із 50-S-субодинами рибосом. Також препарат інгібує активність ферменту пептидилтрансферази, перешкоджаючи подовженню поліпептидного ланцюга. Ефект левоміцетину бактеріостатичний.

Спектр дії левоміцетину дуже широкий, але реалізувати антибіотик повною мірою в медичній практиці не вдається через його високу токсичність (левоміцетин – резервний антибіотик). Левоміцетин пригнічує ріст більшості штамів пневмококів, стрептококів, стафілококів, менингококів, гемофільної палички, бруцел, рикетсій, хламідій, мікоплазм, холерного вібріона. До дії левоміцетину чутливі багато штамів кишкової палички, шигел, сальмонел, ентеробактера. Важливо, що антибіотик блокує ріст таких анаеробів, як бактероїди, фузобактерії, анаеробні коки. Резистентність флори до левоміцетину розвивається повільно.

Левоміцетин призначають переважно всередину. Левоміцетину сукцинат вводять внутрішньовенно (рідше – внутрішньом'язово або у вигляді аерозолу у легені). Іноді левоміцетин вводять через пряму кишку. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Його біодоступність при ентеральному введенні перевищує 90%, що забезпечує високу концентрацію препарату в крові. Але надзвичайно виражений гіркий смак левоміцетину може стати причиною блюван-

ня. Негірки на смак стеарат і пальмітат левоміцетину. Парентерально призначають левоміцетин при менінгіті, коли через блювання, судомні або непритомний стан приймання антибіотика *per os* неможливе. Ступінь зв'язування левоміцетину з білками становить 50-60%. Препарат легко проникає у різні тканини та рідини організму. 90% введеної дози зазнає біотрансформації у печінці. Незмінені 10% препарату виводяться через нирки, що забезпечує протимікробний ефект у сечовивідних шляхах.

Левоміцетин потрібно призначати тільки при тяжких інфекціях, спричинених чутливою до левоміцетину флорою. Показаний препарат при гемофільному, менінгококовому або пневмококовому менінгіті, абсцесі мозку, системному сальмонельозі, дизентерії, рикетсіозах, внутрішньоочній інфекції (опіки очей, трахома), реактивному артриті, бруцельозі, туляремії. При респіраторних інфекціях доцільно призначати у вигляді аерозолу комбінований препарат левоміцетину – тіамфенікол гліцинат ацетилцистеїнат.

Усередину левоміцетин призначають у таблетках або капсулах по 0,25-0,5 г 4 рази на добу. Парентерально (частіше – внутрішньовенно) вводять 2-3 рази на добу у вигляді 20% розчину левоміцетину сукцинату. Для зовнішнього застосування (лікування шкірних інфекцій, опіків, тріщин та ін.) використовують 10% лінімент левоміцетину або синтоміцину. Левоміцетин є складовою частиною різних мазей (*“Левоміколь”*, *“Левосин”* та ін.) і аерозолів (*“Левовінізол”*, *“Оласоль”*).

При ентеральному та парентеральному введенні левоміцетину необхідно проводити чіткий розрахунок дози введеного препарату на масу тіла хворого. Курс лікування не повинен тривати більше 10-14 днів. Обов'язковий контроль картини крові та функції печінки.

Левоміцетин – токсичний антибіотик з незначною широтою терапевтичної дії. Препарат пригнічує кровотворення, що супроводжується розвитком анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії. У пацієнтів з генетично зумовленим дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази левоміцетин спричиняє гострий медикаментозний гемоліз. Негемолітична анемія при терапії левоміцетином розвивається у пацієнтів з генетично зумовленою недостатністю уридиндифосфоглюкуронової трансферази. Левоміцетин блокує мітохондріальний фермент ферохлатазу (забезпечує включення заліза у структуру гема), що є причиною залізодефіцитних анемії, міодистрофій та гіпотрофій.

У новонароджених та дітей перших 3 місяців життя введення левоміцетину призводить до розвитку “сірого” колапсу. Причиною цього є недостатність дихальних ферментів у мітохондріях міокарда. Після введення левоміцетину розвиваються розлади дихання, які супроводжуються тяжким метаболічним ацидозом і судинним колапсом.

Іноді розвиваються ускладнення, зумовлені хіміотерапевтичним ефектом левоміцетину: загострення захворювання внаслідок масивного руйнування мікробних клітин і вивільнення ендотоксинів, шкірно-алергічні реакції, дисбактеріоз кишечника, кандидоз, суперінфекція, спричинена синьогнійною паличкою, резистентними штамами стафілококів, протеєм.

## АМІНОГЛІКОЗИДИ

Аміноглікозиди – це антибіотики, молекули яких містять у своїй структурі аміноцукри, сполучені глікозидним зв'язком. Виділяють 4 покоління аміноглікозидів. За основу класифікації взяті спектр дії антибіотиків і особливості розвитку вторинної резистентності мікроорганізмів до них.

I покоління: *стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, мономіцин.*

II покоління: *гентаміцин (гараміцин).*

III покоління: *тобраміцин, сизоміцин, амікацин, нетилміцин.*

IV покоління: *ізепаміцин.*

Аміноглікозидні антибіотики необоротно пригнічують функціонування 30-S-субодиниць рибосом. Це супроводжується неправильним зчитуванням коду матричної РНК і включенням “помилкових” амінокислот у структуру білків. Також аміноглікозиди порушують структуру і функцію цитоплазматичної мембрани мікроорганізмів. Аміноглікозидам властивий бактерицидний ефект.

Спектр дії аміноглікозидів досить широкий. Антибіотики впливають на грамнегативну аеробну (кишкову паличку, синьогнійну паличку, клебсієли, шигели, протей, ентеробактерії) і грампозитивну кокову (стафілококи, стрептококи, пневмококи) флору. Крім того, до гентаміцину чутливі збудники туляремії, до стрептоміцину, амікацину і канаміцину – мікобактерії туберкульозу, до мономіцину – дизентерійні амеби, лейшманії і трихомонади. Ізепаміцин, крім вищеназваної



флори, впливає також на цитробактер, ацинетобактер, морганели, лістерії, нокардії.

Резистентність мікроорганізмів до аміноглікозидів розвивається швидко. Вона зумовлена синтезом мікроорганізмами ферментів, що руйнують антибіотики. Відомо 15 ензимів, які руйнують аміноглікозиди I покоління, 10 ензимів, що руйнують препарати II покоління і лише 3 ензими, які руйнують антибіотики III і IV поколінь.

Основні шляхи введення препаратів – внутрішньом'язовий і внутрішньовенний (повільно або крапельно). Молекули аміноглікозидів легко дисоціюють, погано розчиняються у ліпідах, практично не всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. Ступінь зв'язування аміноглікозидів з білками плазми коливається від 10 до 30%. Антибіотики погано проникають всередину клітин. Але аміноглікозиди легко проникають через плаценту, накопичуються у внутрішньому вусі й кірковому шарі надниркових залоз. Препарати не біотрансформуються в організмі і виводяться нирками у незміненому вигляді.

Застосування аміноглікозидів I покоління в наш час обмежене через резистентність мікроорганізмів і високу токсичність препаратів. Так, стрептоміцин використовують лише для лікування туберкульозу і для профілактики та лікування таких особливо небезпечних інфекцій, як туляремія і чума. Широко застосовувана в минулому комбінація стрептоміцину з бензилпеніциліном зберегла своє значення лише для лікування ентерококового ендокардиту. Через високу токсичність мономіцин застосовують лише для лікування шкірного лейшманіозу. Канаміцин і неоміцин у таблетках використовують при інфекціях шлунково-кишкового тракту (ентероколіти, дизентерія), а також для санації кишечника перед операціями на шлунково-кишковому тракті. Обидва препарати призначають зовнішньо при дерматитах, інфекційно-запальних ураженнях шкіри. Канаміцину сульфат у вигляді ін'єкцій застосовують для лікування туберкульозу.

Антибіотик II покоління гентаміцин має широкий спектр дії. Для медичної практики найбільш цінним є його згубний вплив на синьогнійну паличку, протей, кишкову паличку, ентеробактер, клебсієл та ряду інших бактерій, в т.ч. стафілококів, резистентних до аміноглікозидів I покоління і бензилпеніциліну. Резистентність мікроорганізмів до гентаміцину розвивається повільно. За звичайних умов гентаміцин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, але при менінгіті проникність бар'єра дещо зростає. Гентаміцин широко застосовують при

інфекціях сечовивідних шляхів, септичних процесах, інфікованих ранах і опіках. Препарат вводять внутрішньом'язово 2-3 рази на день. Також гентаміцин застосовують зовнішньо.

Аміноглікозиди III покоління характеризуються вищою активністю у відношенні синьогнійної палички, різних видів протеза, клебсієл, ентеробактера. Вторинна резистентність мікроорганізмів до цих препаратів розвивається значно повільніше. Амікацин згубно впливає також на мікобактерії туберкульозу.

Ізепаміцин характеризується більшою тривалістю дії порівняно з попередніми препаратами. Вводять препарат 1 раз на добу. Крім того, препарат малотоксичний.

Терапія аміноглікозидами може супроводжуватися розвитком серйозних побічних ефектів та ускладнень.

1 Ототоксичність. Аміноглікозиди накопичуються у зовнішніх і внутрішніх волосяних клітинах кортієвого органа, що супроводжується їх дегенеративними змінами. Одночасно дегенерують і чутливі нервові закінчення внутрішнього вуха. При використанні стрептоміцину і гентаміцину першими розвиваються вестибулярні порушення, а інших аміноглікозидів – порушення слуху.

2 Нефротоксичність зумовлена накопиченням антибіотиків у проксимальних відділах нефрону і порушенням функціонування багатьох ферментів. Розвивається інтерстиціальний нефрит, порушується концентрація сечі, в ній з'являються білок і лейкоцити.

3 Блокування нервово-м'язових синапсів супроводжується слабкістю діафрагми та інших дихальних м'язів, що може стати причиною паралічу дихання.

4 Аміноглікозиди пригнічують транспорт поживних речовин через слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, порушуючи їх всмоктування.

5 Алергічні реакції (висипання, набряки).

6 Поліневрити.

7 Флебіти при внутрішньовенному введенні.

## **ПОЛІМІКСИНИ (ЦИКЛІЧНІ ПОЛІПЕПТИДИ)**

До цієї групи антибіотиків відносять *полімікин М*, *полімікис В* і *поліміксин Е*.

Поліміксини порушують функції цитоплазматичної мембрани мікроорганізмів. Антибіотики взаємодіють з фосфоліпідами цитопла-

зматичної мембрани, що супроводжується підвищенням її проникності й розвитком бактерицидного ефекту.

Спектр дії поліміксинів вузький і має переважно грамнегативну флору. До поліміксинів чутливі кишкова і дизентерійна палички, сальмонели, клебсієли, ентеробактер, холерний вібріон. Найбільш цінним є виражений згубний вплив поліміксинів на більшість штамів синьогнійної палички.

*Поліміксин М* призначають всередину і місцево. Лише 1-2% препарату всмоктується із шлунково-кишкового тракту. При кишкових інфекціях біодоступність препарату може збільшуватися до 10-15%. Це необхідно враховувати, оскільки поліміксини мають вузьку ширину терапевтичної дії. Поліміксини В і Е вводять внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ендолюмбально, у порожнини тіла, а також застосовують у вигляді аерозолі для інгаляцій. Ступінь зв'язування з білками у препаратів незначний. Поліміксини погано проникають до плевральної, перитоніальної і асцитичної рідин і у ліквор. Через це за відповідними показаннями їх необхідно вводити безпосередньо в осередки інфекції або ендолюмбально. Лише 2-4% введеної дози препаратів зазнає біотрансформації у печінці. Близько 90% циркулюючої у крові дози поліміксинів виводиться через нирки у незміненому вигляді. У сечовивідних шляхах антибіотики активні лише у кислому середовищі. Призначають поліміксини 3-4 рази на добу. Новонародженим їх вводять лише 1 раз на добу.

Поліміксини застосовують при кишкових інфекціях. Крім того, препарати показані при інфекціях сечовивідної системи, пневмоніях, сепсисі, ендокардиті, які спричинені синьогнійною паличкою, клебсієлою бо ентеробактером. Поліміксини застосовують для оброблення гнійних ран, опіків, лікування гнійних отитів, кон'юнктивітів та ін.

Поліміксини мають виражену нейротоксичність, яка виражається порушеннями нервово-м'язової передачі (м'язова слабкість, порушення дихання), зору, мови, слуху; сонливістю і роздратованістю. Терапія цими антибіотиками може супроводжуватися розвитком нефротоксичних ефектів (у сечі з'являються білок, циліндри, еритроцити). Під час приймання всередину можуть спостерігатися болі у шлунку, нудота, зниження апетиту. Внутрішньом'язові ін'єкції поліміксинів болючі, а при внутрішньовенному введенні препаратів можуть розвиватися флебіти.

## РИФАМІЦИНИ

Ця група антибіотиків представлена такими препаратами, як *рифаміцин* (природний антибіотик) і *рифампіцин* (напівсинтетичний антибіотик). Останній відрізняється тим, що призначається не лише парентерально, а і всередину (висока біодоступність), а також має ширший спектр дії. Через це рифампіцин частіше застосовують у клінічній практиці.

Рифаміцини блокують синтез РНК на рівні ДНК-залежної РНК-полімерази, пригнічуючи початкову стадію зчитування коду ДНК. У результаті цього розвивається бактеріостатичний ефект.

Спектр дії рифаміцинів широкий, але рифаміцини впливають переважно на грампозитивну флору. Найбільшого значення має їхня активність проти мікобактерій туберкульозу, у тому числі штамів, стійких до інших протитуберкульозних засобів. До антибіотиків високочутливі стафілококи, стрептококи, пневмококи, менінгококи, ентерококи, гонококи, гемофільна паличка, мікобактерії лепри та ін. У великих дозах рифаміцини впливають на грамнегативні мікроорганізми: кишкову паличку, капсульні бактерії, шигели, сальмонели, деякі штамми синьогнійної палички і протея. До рифаміцинів чутливі хламідії, бруцели, бацили сибірської виразки, рикетсії. У процесі лікування швидко розвивається резистентність флори до рифаміцинів (через кілька днів або тижня від початку лікування).

Рифампіцин призначають переважно всередину, іноді вводять внутрішньовенно. Рифаміцин – внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, проникає через біологічні бар'єри, створює високі концентрації у легенях, плевральній порожнині, перитонеальному ексудаті, у лікворі та кістках. Частина препарату виділяється разом із жовчю у кишечник, звідки знову всмоктується у кров. 70% введеної дози зазнає метаболічних змін у печінці. Значна частина метаболітів виводиться через кишечник. Близько 30% антибіотика виводиться із сечею у незміненому вигляді.

Рифампіцин переважно використовується для лікування туберкульозу легенів та інших органів. Крім того, препарат призначають при лепрі, пневмоніях, остеомієлітах, інфекціях сечо- та жовчовивідних шляхів, гострій гонорейі, менінгококовому носійстві, а також як противірусний засіб у комплексному лікуванні сказу. Через швидкий

розвиток резистентності флори до рифампіцину препарат потрібно призначати у комплексі з іншими антибіотиками.

Рифампіцин – малотоксичний антибіотик. Іноді препарат може чинити несприятливий вплив на печінку. Можуть спостерігатися лейкопенія, тромбоцитопенія, алергічні реакції. Пероральне приймання препарату може супроводжуватися диспептичними явищами. При лікуванні рифампіцином слина, мокротиння, піт, сеча, кал, слізна рідина хворих забарвлюються в оранжево-червоний колір.

## ЛІНКОЗАМІДИ

Ця група антибіотиків представлена двома препаратами: *лінкоміцин* і *кліндаміцин*.

Лінкозаміди пригнічують синтез РНК на рівні 50-S-субодиноць рибосом. Ефект препаратів бактеріостатичний.

Спектр дії лінкозамідів широкий. Препарати сильніше впливають на грампозитивні мікроорганізми: стафілококи, стрептококи, пневмококи, дифтерійну паличку ата анаероби (бактероїди, клостридії, фузобактерії). Менш виражений вплив чинять лінкозаміди на грамнегативні коки (менінгококи і гонококи), деякі штами гемофільної палички і мікоплазми. Кліндаміцин також згубно діє на токсоплазми, плазмодії малярії, деякі штами пневмоцист. За дією на бактероїди кліндаміцин в 50 разів перевищує лінкоміцин. Вторинна резистентність мікроорганізмів до лінкозамідів розвивається повільно.

Лінкозаміди вводять внутрішньом'язово, внутрішньовенно і призначають всередину. Біодоступність препаратів становить 50%. Ступінь зв'язування з білками плазми – близько 50%. Препарати легко проникають у тканини та рідини організму, крім ліквора. Лінкозаміди здатні накопичуватися у кістковій тканині, а також добре проникають у гній та мокроту. Препарати проникають через плаценту і накопичуються у материнському молоці. Із організму лінкозаміди виводяться із жовчю у неактивній формі. Лише 10-20% введеної дози виділяється в активному вигляді нирками. Максимальну ефективність лінкозаміди виявляють у лужному середовищі. Призначають препарати 3-4 рази на добу.

Лінкозаміди – резервні антибіотики, які призначають при сепсисі, септичних артритях, ендокардиті, остемієлітах, у післяопераційному періоді після операцій у черевній порожнині та на органах малого таза. Лінкозаміди показані при інфекціях нижніх дихальних шляхів,

отитах, синуситах, інфікованих ранах, діабетичній ступні, токсоплазмозі, тропічній малярії.

Під час приймання препаратів всередину можуть спостерігатися нудота, блювання, болі в животі. Швидке внутрішньовенне введення може стати причиною зниження артеріального тиску, запаморочення, зниженням тонуусу скелетних м'язів. Можливий розвиток алергічних реакцій, лейкопенії, тромбоцитопенії. Лінкозаміди протипоказані під час вагітності, при тяжких захворюваннях печінки та нирок.

## ГЛІКОПЕПТИДИ

Основним представником цієї групи антибіотиків є *ванкоміцин*. Крім нього, до глікопептидів належить також *тейкопланін*.

Ванкоміцин пригнічує синтез клітинної стінки мікроорганізмів і одночасно порушує функціонування цитоплазматичної мембрани бактерій, виявляючи бактерицидний ефект.

Спектр дії ванкоміцину: стафілококи (у т.ч. стійкі до інших антибіотиків), а також деякі інші грампозитивні бактерії. Цінність препарату полягає саме в низькій резистентності до нього стафілококів.

Ванкоміцин застосовують при інфекціях, спричинених грампозитивними коками: сепсис, ендокардити, менінгіти, остеомієліти, пневмонії, ентероколіти (у т.ч. псевдомембранозний коліт). Вводять антибіотик внутрішньовенно крапельно по 0,5 г 3-4 рази на добу.

Ванкоміцин – досить токсичний антибіотик. Терапія ним може супроводжуватися розвитком серйозних побічних ефектів, серед яких найбільш небезпечними є нефротоксична і ототоксична дія. Швидке введення ванкоміцину супроводжується масивним вивільненням гістаміну із тучних клітин, що супроводжується зниженням артеріального тиску та шкірними висипаннями. Можливі флебіти, нейтропенія, тромбоцитопенія.

## ФУЗИДИН (ФУЗИДІЄВА КИСЛОТА)

*Фузидин* пригнічує синтез РНК, що супроводжується розвитком бактеріостатичного ефекту.

Це антибіотик з вузьким спектром дії, який впливає лише на грампозитивні коки, нейсерії, коринебактерії, бактероїди, кластридії, актиноміцети.

Фузидин легко всмоктується при ентеральному введенні. Значна кількість препарату накопичується у кістках і жовчних шляхах. Фузидин метаболізується у печінці й екскретується із жовчю. Призначають фузидин 2-3 рази на добу.

Фузидин призначають при стафілококовому остеомієліті, ендокардиті, захворюваннях органів дихання, шкіри, печінки, а також при муковісцидозі.

Фузидин – малотоксичний антибіотик. Терапія препаратом може супроводжуватися диспептичними явищами, шкірними висипаннями, жовтяницею. При внутрішньовенному введенні можливі флебіти.

## АНТИБІОТИКИ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Антибіотик *граміцидин* порушує структуру і функцію цитоплазматичної мембрани бактерій. Має бактерицидний ефект. Граміцидин діє на стрептококи, стафілококи, пневмококи та анаероби. Препарат застосовують зовнішньо у вигляді паст, розчинів і трансбуккальних таблеток. Призначають граміцидин для лікування гнійних ран, інфекцій шкіри (виразки, флегмони, карбункули та ін.), поверхневих бактеріальних інфекцій очей, гострого і хронічного отитів, інфекцій ротової порожнини та глотки.

*Фузафюнджин* – антибіотик пептидної природи з протизапальними властивостями. Випускають препарат у вигляді аерозолі або розчину для інгаляцій. Спектр дії фузафюнджину: стрептококи, стафілококи, пневмококи, деякі анаероби, мікоплазми, гриби роду *Candida*. Застосовують препарат при інфекціях носоглотки та дихальних шляхів, проводячи лікувальні сеанси через 4 години (1 сеанс – 4 інгаляції через ніс або рот). Курс лікування триває 10 днів. Із побічних ефектів можуть спостерігатися подразнення слизових оболонок, чхання.

*Мупіроцин* – антибіотик, який порушує синтез білків у мікробних клітинах. Застосовують препарат на шкірі або інтраназально при ураженнях шкіри та слизових оболонок стафілококами і  $\beta$ -гемолітичними стрептококами: при інфікованих екземах, псоріазі, опіках, ранах і виразках, а також при стафілококовому носійстві у клініках. Іноді мупіроцин застосовують для обробки шкіри навколо катетерів. Після інтраназального введення необхідно провести масаж крил носа протягом 1 хвилини. Це забезпечує максимальне проникнення антиби-

отика до задньої стінки глотки. Тривалість лікування – 5-7 днів. Із побічних ефектів можливі алергічні реакції, а при обробці значних поверхонь (наприклад, при опіках) – нефротоксичність.

## СУЛЬФАНІЛАМІДНІ ЗАСОБИ

Сульфаніламіди – це синтетичні хіміотерапевтичні засоби - похідні сульфанілової кислоти, які пригнічують ріст чутливих до них грампозитивних і грамнегативних бактерій, хламідій і деяких найпростіших.

Першим високоефективним протибактеріальним засобом був червоний стрептоцид, який з успіхом застосував у клініці Г. Домагк у 1935 році. У 1938 році Г. Домагк за це відкриття був нагороджений Нобелівською премією. Синтез червоного, а потім і білого стрептоцидів поклав початок застосування у медицині сульфаніламідних препаратів.

Класифікація сульфаніламідних засобів:

I Препарати резорбтивної дії

1 Препарати короткої тривалості дії: *стрептоцид, сульфацил (альбуцид), норсульфазол, етазол, уросульфан, сульфадимезин*.

2 Препарати середньої тривалості дії: *сульфазин, сульфаметоксазол*.

3 Препарати тривалої дії: *сульфапіридазин, сульфадиметоксин*.

4 Препарати надтривалої дії: *сульфален, сульфадоксин*.

II Препарати, які діють у просвіті кишечника: *сульгін, фталазол, комбіновані препарати сульфаніламідів із саліциловою кислотою (салазосульфапіридин, салазопіридазин, салазодиметоксин)*.

III Препарати для місцевого застосування: *сульфацил-натрій, сульфадіазин срібла*.

Хімічна будова сульфаніламідів подібна до будови параамінобензойної кислоти, яка входить до складу фолієвої кислоти. Остання переносить одновуглецеві радикали під час синтезу нуклеїнових кислот і білків. Значна кількість мікроорганізмів у процесі життєдіяльності синтезує власну фолієву кислоту. Завдяки структурній подібності сульфаніламіди є конкурентними антагоністами параамінобензойної ки-



слоти. При створенні достатньо високої концентрації сульфаніламідів у середовищі мікробні клітини поглинають їх замість параамінобензойної кислоти, у результаті чого порушується синтез фолієвої кислоти і розвивається бактеріостатичний ефект. У зв'язку з цим чутливими до дії сульфаніламідів є бактерії і найпростіші, які здатні синтезувати фолієву кислоту і перетворювати її у тетрагідрофолієву, яка необхідна для синтезу пуринових і піримідинових основ. Клітини людського організму не синтезують фолієву кислоту і потребують її надходження з їжею у вигляді вітаміну В<sub>9</sub>. Через це сульфаніламідні засоби не є антиметаболітами для людини.

Спектр дії сульфаніламідів широкий. Він містить грампозитивні та грамнегативні коки (стафілококи, стрептококи, пневмококи, менінгококи, гонококи), а також інфлюенцу, збудників сибірської виразки, чуми, бруцельозу, холери, дифтерії, катаральної пневмонії, дизентерії; хламідії (збудників трахоми, орнітозу та ін.), деяких найпростіших (збудників токсоплазмозу, плазмодіїв малярії, пневмоцисти), актиноміцети.

Сульфаніламідні речовини добре всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Від 20 до 90% препаратів у крові зв'язуються з білками плазми. Основний шлях метаболізму – ацетилювання, яке проходить у печінці. Ацетилювані форми міцніше зв'язуються з білками плазми, погано проникають до тканин і позбавлені антимікробних властивостей, виводяться через нирки, не зазнаючи реабсорбції. Ацетилювані форми погано розчинні у воді, у кислому середовищі вони можуть утворювати кристалічний осад, який закупорює ниркові каналці. Це ускладнення можна попередити шляхом призначення гідрокарбонату натрію або лужних мінеральних вод. Значні кількості сульфаніламідів виявляють у нирках, легенях, печінці, шкірі. Препарати добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Високі концентрації сульфаніламідів спостерігаються у плевральній, перитонеальній рідині, молоці, слині, жовчі, сечі та інших рідинах організму. В кістковій тканині сульфаніламідні речовини виявляються.

Сульфаніламідні речовини тривалої і надтривалої дії повільно інактивуються в організмі, вони в значних кількостях реабсорбуються у дистальних відділах ниркових каналців і знову надходять у кров. Це забезпечує їх значну тривалість дії.

Призначають препарати короткої тривалості дії 4-6 разів на добу (добова доза 4-6 г). Препарати середньої тривалості дії призначають 2

рази на добу у добовій дозі 1-3 г. Застосовують препарати короткої і середньої тривалості дії для лікування гострих інфекцій. Сульфаніламіді тривалої дії призначають 1 раз на добу при хронічних інфекціях. Препарати надтривалої дії призначають за схемами (частіше 1 раз на тиждень).

Препарати, які діють у просвіті кишечника, призначають 4 рази на добу у добовій дозі 4-6 г.

Комбіновані препарати сульфаніламідів з аміносаліциловою кислотою мають загальну назву салазосульфаніламіді. Із них найчастіше застосовують салазопіридазин у таблетках, свічках або суспензіях. У товстому кишечнику під дією бактеріальних ферментів салазосульфаніламіді розщепляються на сульфаніламід і аміносаліцилову кислоту, яка виявляє протизапальну дію. Застосовують салазосульфаніламіді для лікування полімікробних (неспецифічних) колітів, у тому числі виразкових.

Сульфаніламіді для місцевого застосування призначають для лікування і профілактики інфекцій у вигляді розчинів, мазей, паст, присипок, аерозолів. Перед нанесенням препарату рани або вражені ділянки необхідно очистити від гною і обробити антисептиком, оскільки гній зменшує ефективність лікування через наявність параамінобензойної кислоти.

Показання до застосування сульфаніламідів:

- інфекції очей, дихальних шляхів, сечостатевого шляхів, які спричинені хламідіями;
- первинні гострі інфекції сечовивідних шляхів;
- неспецифічні виразкові коліти, ентерити та інші захворювання кишечника;
- неглибокі опіки, рани.

Терапія сульфаніламідними засобами рідко супроводжується побічними ефектами. Небажані явища частіше виникають при передозуванні препаратів. Це симптоми інтоксикації центральної нервової системи: запаморочення, головні болі, пригнічення свідомості, нудота, блювання. Типові ураження нирок: біль у ділянці попереку, білок, еритроцити та мікрокристали препарату в сечі. Можуть розвиватися гемолітична або іноді апластична анемія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія. Алергічні реакції на сульфаніламіді виявляються, як правило, у вигляді шкірних висипань, дерматитів. Необхідно з обережністю призначати сульфаніламіді при захворюваннях печінки і нирок.

## КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ СУЛЬФАНІЛАМІДІВ З ТРИМЕТОПРИМОМ

Існує цілий ряд комбінованих препаратів сульфаніламідів з триметопримом: *котримоксазол* (*бісептол*, *бактрим*, *гросептол*), *сульфатон*, *лідаприм* та ін. Оптимальним вважається співвідношення триметоприму до сульфаніламіду 1:5. Так, найбільш часто використовуваний препарат бісептол містить 400 мг сульфаметоксазолу і 80 мг триметоприму. Комбінація сульфаніламідів з протималярійним засобом триметопримом створює можливість блокування синтезу тетрагідрофолієвої кислоти на двох етапах:

- конкуренції сульфаніламіду з параамінобензойною кислотою;
- блокування триметопримом ферменту, який забезпечує перетворення дигідрофолієвої кислоти у тетрагідрофолієву – дигідрофолат-редуктази.

У результаті такої дії бактеріостатичий ефект переростає у бактерицидний. Резистентність мікроорганізмів до комбінованих препаратів розвивається повільно.

Потрібно зазначити, що чутливість дигідрофолатредуктази людського організму до триметоприму у 50000 раз нижча, ніж відповідного бактеріального ферменту.

Триметоприм легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту і добре проникає у всі тканини і рідини організму. Близько 50-60% введеної дози триметоприму виводиться із організму із сечею, решта – з мокротинням, жовчю та іншими шляхами.

Призначають бісептол при інфекціях середньої тяжкості. Дітям після 12 років і дорослим призначають по 2 таблетки двічі на добу. Існують ампульовані розчини септрину або бактрину для внутрішньовенного введення. Вміст ампули розводять у 5% розчині глюкози вводять внутрішньовенно крапельно.

Показання до застосування бісептолу:

- інфекції дихальних шляхів (пневмонії, гострі бронхіти);
- пневмонії, спричинені пневмоцистами;
- інфекції нижніх і верхніх сечовивідних шляхів;
- ентерити та ентероколіти;
- запалення середнього вуха, менінгіти, сепсис (внутрішньовенне введення препарату);
- паразитарні інфекції: токсіплазмоз, тропічна малярія.

Побічні ефекти комбінованих препаратів: алергічні реакції, нефротоксичність, гепатотоксичність, метгемоглобінемія, гемолітична анемія, неврити, тератогенність, порфірії (у пацієнтів зі спадковими порушеннями обміну), недостатність фолієвої кислоти (проявляється анеміями, диспепсіями, гіпотрофіями, порушенням сперматогенезу). Можлива суперінфекція (найчастіше кандидоз).

Препарати протипоказані при захворюваннях печінки, нирок і порушеннях кровотворення. Не можна призначати їх дітям до 6 років та вагітним.

## **СИНТЕТИЧНІ ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ РІЗНОЇ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ**

Ця група препаратів містить різні хімічні сполуки, які виявляють антибактеріальну дію:

- 1 Похідні хінолону.
- 2 Похідні нітрофурану.
- 3 Похідні хіноксоліну.
- 4 Оксазолідінони.

### **ХІНОЛОНИ**

Розрізняють 3 покоління хінолонів, які відрізняються спектром дії, активністю та токсичністю.

#### **Хінолони I покоління**

Хінолони I покоління – *нітроксолін, інтестопан, хініофон, хлорхінальдол, ентеросептол*. Також є комбіновані препарати: мексаформ (містить ентеросептол і фанхінон (протимікробний і протиамебний засіб) і мексаза (містить ентеросептол, фанхінон, жовчні кислоти, панкреатин і бромелаїн (протеолітичний фермент із ананасу)).

Хінолони I покоління порушують активність ферментних систем мікроорганізмів, що утворюють комплексні сполуки з іонами металів, які активують відповідні ферменти. Крім того, препарати цієї групи містять атоми галогенів (йод, хлор або бром), які спричиняють денатурацію білків. Фармакологічний ефект препаратів – бактерицидний.

Спектр дії хінолонів I покоління широкий: грампозитивні та грамнегативні бактерії, найпростіші (амеби, лямблії), гриби роду *Candida*. Потрібно мати на увазі, що до препаратів I покоління швидко розвивається резистентність мікроорганізмів.

Усі препарати, крім нітроксоліну, практично не всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, і через це діють лише на мікрофлору шлунково-кишкового тракту. Препарати I покоління призначають всередину 4 рази на добу.

Близько 50% ентерально прийнятої дози нітроксоліну всмоктуються в кров. Препарат зв'язується з білками плазми крові, погано проникає у рідини і тканини організму (крім ниркової тканини і передміхурової залози), виводиться через нирки у незміненому вигляді. Нітроксолін – малотоксичний препарат. Із побічних ефектів можливі алергічні висипання. Препарат забарвлює сечу хворих у яскраво-червоний колір. Призначають при інфекціях сечовивідної системи.

*Хініюфон* застосовують в основному для лікування амебної дизентерії. *Хлорхінальдол*, *інтестопан* і *ентеросептол* призначають при кишкових інфекціях (дизентерії, сальмонельозі, при розладах кишечника, зумовлених стафілококом, протеєм, ентеробактеріями). Якщо пацієнта непокоять хворобливі спазми гладенької мускулатури кишечника, то препаратом вибору є мексаформ, у разі метеоризму краще призначати мексазу, яка містить жовчні кислоти і протеолітичні ферменти. Хворим з гіпертиреозом протипоказані препарати, які містять йод.

## **Хінолони II покоління**

Ця група містить такі препарати, як *кислота налідиксова*, *кислота оксолінієва (грамурин)*, *кислота пінемідієва (налін)*, *кислота піролідієва*.

Хінолони II покоління подібно до препаратів I покоління блокують металзалежні ферментні системи мікроорганізмів. У результаті виникає бактеріостатичний або бактерицидний (залежно від концентрації препарату в середовищі) ефект.

Спектр дії хінолонів II покоління спрямований на грамнегативні мікроорганізми (ешерихії, шигели, сальмонели, клебсієли, протей). Синьогнійна паличка резистентна до дії хінолонів II покоління. Вто-

ринна резистентність мікроорганізмів до препаратів II покоління розвивається швидко.

Препарати призначають всередину, оскільки вони легко всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. Хінолони II покоління є проліками: із них після гідроксилювання у печінці утворюються активні сполуки. Препарати погано проникають до тканин і рідин організму, виводяться через нирки. Призначають хінолони II покоління 4 рази на добу. Хінолони II покоління показані при гострих і хронічних інфекціях сечовивідної системи. При їх призначенні необхідно підкисляти сечу.

При призначенні хінолонів II покоління ймовірність розвитку побічних ефектів нижча, ніж при використанні препаратів I покоління. Терапія хінолонами II покоління може супроводжуватися розвитком алергічних реакцій і диспептичних розладів, головним болем, фотодерматозами, безсонням.

### **Хінолони III покоління (фторхінолони, “системні” хінолони)**

Молекули цих засобів містять у своїй структурі фтор і піперидиновий радикал, які суттєво змінили спектр протимікробної дії і клініко-фармакологічні властивості препаратів. Залежно від кількості атомів фтору в молекулі препарати поділяють на:

- монофторхінолони: *норфлораксацин (флораксацин), еноксацин, пефлораксацин (абактал), офлораксацин (таривід), ципрофлораксацин (ципробай), пуфлораксацин;*
- дифторхінолони: *ломефлораксацин (максаквін), спарфлораксацин (загам);*
- трифторхінолони: *тосуфлораксацин, флероксацин (хінодіс).*

Препарати блокують ДНК-гіразу – фермент, який забезпечує розривання зв’язків у молекулі ДНК (з утворенням вільних кінців, що забезпечує розкручування ниток ДНК для зчитування інформації) і “зшивання” кінців ДНК та остаточну її укладку в хромосомі. Важливо, що ДНК-гіраза мікроорганізмів принципово відмінна від ДНК-гірази людини. Це забезпечує високу селективність дії фторхінолонів та їх низьку токсичність для організму людини. У деяких фторхінолонів (офлораксацин, ципрофлораксацин, ломефлораксацин) виявлена здатність пригнічувати роботу ферменту, який забезпечує синтез білків SOS-системи, які захищають мікробну клітину від впливу несприятливих

факторів навколишнього середовища і відповідають за зміни паличко-подібних бактерій (філоментні форми) перед початком поділу клітин. Фторхінолони виявляють бактерицидний ефект.

Спектр дії фторхінолонів ультраширокий. Більш виражену дію фторхінолони виявляють на грамнегативні мікроорганізми: гонококи, кишкову паличку, шигели, сальмонели, клебсієли, ентеробактер, інфлюенцу, синьогнійну паличку, мікоплазми, хламідії та ін. Для пригнічення грампозитивної мікрофлори необхідні більші концентрації препаратів у крові та тканинах. Слід зазначити, що такі концентрації легко створюються під час приймання звичайних терапевтичних доз препаратів. Резистентні до дії фторхінолонів спірохети, фекальні ентерококи, анаероби. Необхідно мати на увазі, що стосовно грампозитивних коків, хламідій, мікоплазм і мікобактерій туберкульозу та лепри найвищу активність має спарфлоксацин. Новий препарат моксифлоксацин (авелоке) виявляє високу активність щодо стрептококів, стафілококів та інших грампозитивних бактерій, а також хламідій, мікоплазм, уреоплазм і анаеробних збудників. Вторинна резистентність мікроорганізмів до фторхінолонів розвивається повільно. Але якщо вже вона сформувалася, то поширюється на хінолони I та II поколінь і значну кількість антибіотиків (тетрацикліни, левоміцетини,  $\beta$ -лактаміні антибіотики). Через це фторхінолони повинні використовуватися лише як препарати глибокого резерву.

Фторхінолони призначають всередину, зовнішньо та вводять внутрішньовенно. Препарати для внутрішньовенного введення розчиняють *ex tempore*, розчини необхідно захищати від світла. Фторхінолони легко всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Не можна розламувати, розжовувати препарати, запивати їх молоком або йогуртом. Не можна одночасно з фторхінолонами приймати антацидні засоби і препарати заліза. Все це зменшує біодоступність хінолонів. У крові фторхінолони частково зв'язуються з білками (близько 40%), добре проникають до більшості тканин і рідин організму. Через гематоенцефалічний бар'єр проникають лише деякі препарати (офлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин). Виділяються препарати в основному через нирки. Призначають їх 1-2 рази на добу.

Фторхінолони потрібно призначати лише за неефективності антибіотиків широкого спектра дії. Показані фторхінолони при інфекціях сечовивідних шляхів (у першу чергу спричинених синьогнійною паличкою), при інфекціях дихальних шляхів, шлунково-кишкового

тракту, тяжких гнійних хірургічних інфекціях, спричинених полірезистентною флорою і золотистим стафілококом; для профілактики і лікування інфекцій у хворих з нейтропенією, онкологічними захворюваннями та імунодефіцитними станами.

Фторхінолони – малотоксичні препарати, які добре переносять хворі. Під час приймання їх можуть спостерігатися диспептичні явища, шкірні висипання та інші алергічні реакції, головний біль, запаморочення, безсоння, фотосенсибілізація, тимчасові артралгії. Можуть розвиватися дисбактеріоз, порушення функцій печінки та нирок.

## НІТРОФУРАНИ

До нітрофуранів відносять такі препарати, як *фурацилін*, *фуразолідон*, *фурадонін*, *фурагін*, *фуразолін*.

Нітрофурани утворюють комплексні сполуки з молекулами ДНК мікробної клітини, а також порушують транспорт електронів у дихальному ланцюгу й окисно-відновні процеси у циклі трикарбонних кислот. Результатом цього є порушення функціонування цитоплазматичної мембрани і руйнування мікробної стінки. Нітрофурани залежно від дози виявляють бактеріостатичний або бактерицидний ефект. Нітрофурани, на відміну від інших протимікробних препаратів, не пригнічують, а дещо підвищують резистентність макроорганізму до інфекції (стимулюють фагоцитоз та ін.). Під впливом нітрофуранів зменшується продукція токсинів мікроорганізмами і також вони втрачають здатність продукувати антифаги. Препарати зберігають свою ефективність за наявності гною та інших продуктів тканинного розпаду.

Нітрофурани мають широкий спектр дії. До них чутливі грам-позитивні бактерії та коки (стафілококи, пневмококи, стрептококи), грамнегативні бактерії (крім клебсієл, протей, ентеробактера) і коки (менінгококи, гонококи), найпростіші (трихомонади, лямблії). Резистентність мікроорганізмів до нітрофуранів розвивається повільно і не має перехресного характеру з сульфаніламидами та антибіотиками.

Нітрофурани призначають всередину після їди. Внутрішньовенно вводять лише фурагін. Для місцевого застосування використовують фурацилін і фурагін. Із шлунково-кишкового тракту препарати всмоктуються лише приблизно на 50% ( а фуразолідон – лише 30%). Ступінь зв'язування з білками плазми крові дуже низький. Препарати легко проникають у лімфу, накопичуються у жовчовивідних шляхах. Че-



рез плаценту нітрофурану проникають гірше. Біотрансформації зазнає лише 10% введеної дози. Виводяться нітрофурану через нирки у незміненому вигляді, причому інтенсивність цього процесу зростає у лужному середовищі. При кислому середовищі сечі зростає реабсорбція нітрофуранів і виникає небезпека їх кумуляції. Призначають препарати 4 рази на добу.

*Фурадонін* призначають в основному як уроантисептик при інфекціях верхніх (пієлонефрити) і нижніх (цистити, уретрити) відділів сечовивідного тракту. Іноді препарат використовують з профілактичною метою. Призначають при цистоскопії, при катетеризації протягом доби.

*Фуразолідон* погано всмоктується із шлунково-кишкового тракту, що дозволяє його використовувати для лікування ентероколітів. Препарат також призначають при лямбліозі та трихомонадному кольпіті. Препарат приймають всередину, вводять інтравагінально і ректально.

*Фурацилін* відомий як антисептик для зовнішнього застосування. Препарат застосовують для полоскань, промивання ран, опікових поверхонь, пролежнів, а також у вигляді вушних та очних крапель.

Нітрофурану можуть спричинити втрату апетиту, нудоту, болі в епігастрії. Іноді можуть спостерігатися алергічні реакції у вигляді висипань, лихоманки, бронхоспазмів. Для зменшення побічних ефектів під час лікування нітрофуранами рекомендують пити значну кількість рідини, призначають антигістамінні засоби і вітаміни групи В.

## ПОХІДНІ ХІНОКСАЛІНУ

Ця група препаратів представлена такими препаратами, як *хіноксидин* і *діоксидин*. Хіноксаліни – синтетичні засоби з бактерицидним ефектом.

Механізм дії препаратів вивчений погано.

Спектр дії препаратів широкий, охоплює протей, синьогнійну паличку, клебсієли, кишечну і дизентерійну палички, сальмонели, стафілококи, стрептококи, клостридії, бактероїди. Вторинна резистентність мікроорганізмів до похідних хіноксаліну розвивається повільно.

Фармакокінетика. Хіноксидин призначають всередину після їди 3-4 рази на добу. Препарат легко всмоктується із шлунково-

кишкового тракту. Діоксидин вводять внутрішньовенно крапельно у вигляді 0,1-0,2% розчинів або вводять у порожнини тіла. Також препарат застосовують місцево у розчині або у вигляді мазі. Виводяться препарати через нирки у незміненому вигляді.

Похідні хіноксаліну використовують як резервні препарати для лікування гнійних запальних процесів різної локалізації: гнійного плевриту, абсцесу легені, перитоніту, пієлоциститу, холециститу, тяжких септичних станів.

Хіноксидини – досить токсичні препарати. Терапія ними часто супроводжується диспептичними розладами, для попередження яких призначають кофеїн або розчин новокаїну всередину. Можливі запаморочення, головний біль, алергічні висипання, кандидоз кишечника, судомні скорочення м'язів, канцерогенез, тератогенність.

## ОКСАЗОЛІДОНИ

Оксазолідони – нова група синтетичних протимікробних засобів, представником якої є препарат *лінезолід (зивокс)*.

Лінезолід порушує синтез білків на рівні рибосом, а також синтез нуклеїнових кислот. Фармакологічний ефект препарату – бактеріостатичний, а щодо грампозитивних коків – бактерицидний.

Спектр дії лінезоліду широкий. Препарат високоактивний щодо аеробних грампозитивних бактерій і коків, деяких грамнегативних бактерій, мікобактерій туберкульозу і багатьох анаеробів.

Лінезолід вводять внутрішньовенно і призначають всередину. Препарат легко всмоктується із кишечника. Його біодоступність становить майже 100%. Близько 30% препарату зв'язується з білками плазми крові. Виводиться препарат із організму через нирки (30%) і печінку (70%) у неактивному вигляді. Призначають лінезолід 1-2 рази на добу.

Лінезолід призначають для лікування сепсису, ендокардиту, пневмоній, інфекційних уражень шкіри і м'яких тканин, а також інших тяжких інфекцій, причиною яких є грампозитивні коки.

При застосуванні лінезоліду можуть спостерігатися такі побічні ефекти, як головний біль, диспепсія, болі у грудях, животі, спині; артеріальна гіпер- або гіпотензія, підвищена втомлюваність, фарингіт. Зумовлені вони здатністю лінезоліду гальмувати активність MAO-A (у результаті порушується дезамінування тираміну і норадреналіну) і MAO-B (порушується дезамінування серотоніну і дофаміну) у ЦНС та периферичних тканинах.

## ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ЗАСОБИ

Протитуберкульозними називають хіміотерапевтичні засоби, які пригнічують життєдіяльність і ріст мікобактерій туберкульозу. Туберкульоз – інфекційне захворювання, яке спричиняють три види мікобактерій: *M. tuberculosis*, *M. bovis* і *M. avium*. *M. tuberculosis* – так званий “людський” вид, який передається лише від людини до людини. *M. bovis* і *M. avium* можуть заражати як людину, так і тварин (бичачий і пташиний види).

Сучасний туберкульоз характеризується в основному бронхолегеневою локалізацією (близько 80%). За даними ВООЗ, у світі близько 20 мільйонів хворих – активною формою туберкульозу. Щорічно інфікуються від 50 до 100 мільйонів чоловік, помирають від туберкульозу - більше 3 мільйонів. Уразливість індивідууму до мікобактерій туберкульозу залежить від стану його імунної системи. Ризик захворіти різко зростає у людей з ослабленим імунітетом: хворих СНІДом, курців, хронічних хворих на бронхолегеневі захворювання, при неповноцінному харчуванні. Не останнє значення відводиться стресовому фактору. Так, в умовах криз, війн захворюваність на туберкульоз різко зростає.

Протитуберкульозні препарати поділяють на антибіотики і синтетичні засоби. Вони відрізняються між собою за силою дії на мікобактерії і переносимістю.

Особливістю синтетичних препаратів є те, що вони мають вузький спектр дії, який містить лише мікобактерій туберкульозу (деякі препарати додатково діють на збудника прокази). Антибіотики, які застосовують для лікування туберкульозу, належать до груп аміноглікозидів та рифаміцинів і мають широкий спектр дії.

Класифікація сучасних протитуберкульозних засобів і тактика їх застосування базуються на рекомендаціях Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом і захворюваннями легенів (1997 р.). Згідно з цими рекомендаціями виділяють такі групи протитуберкульозних препаратів (на основі їх активності).

I Найбільш ефективні препарати.

1 Похідні ізонікотинової кислоти: *ізоніазид*, *фтивазид*, *салюзид*.

2 Антибіотики групи рифаміцину: *рифампіцин*, *рифаміцин*, *рифадин*.

II Препарати середньої ефективності.

1 Аміноглікозидні антибіотики: *стрептоміцину сульфат, канаміцин, флориміцин, циклосерин, амікацин.*

2 Похідні ізоніотинової кислоти: *етіонамід, протіонамід, піразинамід.*

3 Похідні амінобутанолу: *етамбутол.*

4 Похідні фторхінолону: *офлоксацин, ломефлоксацин.*

III Препарати з низькою ефективністю.

1 Похідні параамінобензойної кислоти: *ПАСК (натрію парааміносалицилат), БеПАСК (парабензоїламіносалицилат кальцію).*

2 Похідні тіосемікарбазону: *тіоацетазон.*

Залежно від сили та надійності дії на різні популяції мікобактерій та переносимості хворими препарати для лікування туберкульозу поділяють на дві групи.

Препарати 1-го ряду: *ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід, стрептоміцин.*

Препарати 2-го ряду: *етіонамід, циклосерин, капреоміцин, канаміцин.*

До резервних препаратів відносять: *рифабутин, амікацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, азитроміцин, кларитроміцин.*

Існує кілька популяцій мікобактерій туберкульозу. Представники 1-ї популяції локалізуються поза клітинами, мають інтенсивний обмін речовин і швидкі темпи росту в кислому середовищі. Кількість цих мікобактерій переважає у гострій фазі захворювання. Хоча вони високочутливі до дії препаратів 1-го і 2-го рядів, серед них часто виявляються резистентні штами. Через це лікування туберкульозу відразу починають з призначення 3-5 препаратів. Мікобактерії 2-ї популяції локалізуються всередині клітин макроорганізму (переважно в макрофагах) і характеризуються низьким рівнем обміну речовин і повільним ростом у кислому середовищі. Ця популяція характерна для хронічних форм туберкульозу. Ці мікобактерії чутливі до дії піразинаміду, ізоніазиду, рифампіцину. Аміноглікозиди не проникають всередину клітин і через це суттєво не діють на цю популяцію мікобактерій. Збудники 3-ї популяції характеризуються повільним ростом і локалізуються в казеозних осередках. Вони чутливі до дії лише піразинаміду та рифампіцину. Мікобактерії 2-ї та 3-ї популяцій можуть переходити в латентні форми. При погіршенні умов життя хворого, зниженні імунітету та

інших несприятливих впливах латентні форми активізуються і дають рецидив захворювання. На латентні форми відносно надійно діють лише рифампіцин і піразинамід.

Можна виділити ряд особливостей лікування туберкульозу. Необхідно підібрати препарати, до яких чутливий збудник. Для повного вилікування необхідно тривалий час проводити фармакотерапію: від кількох місяців до кількох років. Одночасно призначають кілька препаратів. Тривала терапія препаратами супроводжується розвитком резистентності мікобактерій і появою токсичних ефектів з боку організму людини. Комбінація 3-5 препаратів попереджає розвиток резистентності мікобактерій. Комбінована фармакотерапія на початку лікування зумовлена також тим, що чутливість збудника до конкретних препаратів може бути встановлена лише через кілька тижнів, а лікування необхідно розпочинати якомога раніше. Ефективність лікування туберкульозу підвищується при одночасному призначенні імунокоректорів (метилурацилу, екстрактів елеутерокока, алое та ін.). Часто призначають амбен, оскільки цей препарат запобігає розвитку фіброзу легенів. При тривалій терапії туберкульозу вводять інсулін (8 ОД на добу), глюкокортикоїди (20 мг на добу), фолієву кислоту, флуренізид (стимулює фагоцитоз). Крім того, з метою профілактики уражень печінки призначають гепатопротектори (есенціале, ЛІВ-52, солкосерил та ін.).

З клінічної точки зору є доцільним поділ всіх хворих туберкульозом на 4 групи, кожна з яких лікують за певною схемою. Перша група – це хворі на туберкульоз, які виділяють бактерії у зовнішнє середовище. Для лікування таких хворих використовують короткотермінову схему (протягом 6 місяців) лікування, яка визнана в усьому світі. Лікування проводять у дві фази. Під час 1-ї (початкової) фази хворому призначають комбінацію із 4 препаратів: ізоніазид, рифампіцин, піразинамін, етамбутол або стрептоміцин. Триває ця фаза 2 місяці. Під час 2-ї фази, яка триває 4 місяці, лікування продовжують комбінацією двох препаратів: ізоніазид і рифампіцин. У результаті такого лікування виділення мікобактерій припиняється у 100% хворих, закриття порожнин (каверн) – у 89%.

Друга група – це хворі туберкульозом, які не виділяють мікобактерій. Для їх лікування рекомендують щоденне приймання 4 препаратів протягом 4 місяців: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол або стрептоміцин.

Третя група – це хворі похилого та старечого віку. Для їх лікування розроблена “м`яка” схема інтермітуючої хіміотерапії трьома препаратами, які приймають двічі на тиждень протягом півроку.

Четверта група – це здорові люди, які мають високий ризик захворюти (особи, які контактують з хворими, які виділяють мікобактерії у зовнішнє середовище; рентгенопозитивні хворі з цукровим діабетом, з гіперергічними реакціями на туберкулін (реакція Манту більше 6 мм); люди, які працюють на фермах, де є випадки захворювання худоби на туберкульоз; медичні працівники протитуберкульозних закладів та ін.). Вони приймають ізоніазид 1 раз на добу після їди курсами 2-3 місяці або тричі на тиждень (інтермітуючий метод).

## ПОХІДНІ ІЗОНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ

До гідразидів ізонікотинової кислоти належать такі препарати, як *ізоніазид (тубазид, ізоніцид)*, а також його похідні – *фтивазид, салюзид* та ін. Найбільш широке застосування має ізоніазид. Він характеризується високою активністю щодо мікобактерій туберкульозу. Показаний ізоніазид для лікування як дорослих, так і дітей. Максимальну ефективність ізоніазид виявляє під час лікування гострого (“свіжого”) туберкульозу. Препарат діє як на позаклітинні, так і на внутрішньоклітинні мікобактерії.

Механізм дії *ізоніазиду* остаточно не з`ясований. Вважають, що препарат порушує синтез міколевих кислот, які входять до складу клітинної стінки мікобактерій. Ізоніазиду притаманний бактерицидний ефект. Оскільки міколеві кислоти входять до складу клітинної стінки лише мікобактерій, препарат має високу селективність дії. Крім того, припускають, що ізоніазид також пригнічує синтез нуклеїнових кислот (але ця дія може забезпечити лише бактериостатичний ефект).

Ізоніазид призначають всередину, внутрішньокавернозно, внутрішньом`язово, внутрішньовенно, інгаляційно. Вводять його 1-3 рази на добу після їди. При призначенні всередину ізоніазид легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація препарату в плазмі накопичується через 1-2 години. Препарат легко проникає через тканинні бар`єри, у тому числі й через гематоенцефалічний.

При дозуванні ізоніазиду необхідно враховувати, що швидкість інактивації препарату (ацетилювання у печінці) суттєво відрізняється у різних хворих. Чим швидше препарат інактивується, тим більшою

повинна бути його доза. Швидкість ацетилювання зумовлена генетично. У 50% європейського населення ізоніазид ацетилюється повільно. У таких пацієнтів зниження концентрації препарату у плазмі крові на 50% відбувається у 2-2,5 рази повільніше, ніж у так званих “швидких ацетиляторів”. Добову дозу препарату підбирають індивідуально залежно від характеру та форми захворювання, швидкості ацетилювання і переносимості препарату хворим. Виводиться ізоніазид із організму із сечею.

Внутрішньом'язово або внутрішньовенно ізоніазид вводять при тяжких формах туберкульозу. Після внутрішньовенного введення ізоніазиду хворий повинен перебувати в ліжку не менше 1-1,5 години. Внутрішньовенне введення препарату, як правило, супроводжується покращанням гемодинаміки у малому колі кровообігу.

При терапії ізоніазидом може розвиватися значна кількість побічних ефектів та ускладнень. Одними з перших потрібно назвати нейротоксичні ефекти ізоніазиду: неврити, ураження зорового нерва, безсоння, психічні розлади, запаморочення, психози, порушення пам'яті. З боку шлунково-кишкового тракту можуть спостерігатися нудота, блювання, запори, сухість у роті. При призначенні ізоніазиду можливі прояви гіповітамінозу В<sub>6</sub>. Можливі алергічні висипання на шкірі. Ізоніазид спричиняє порушення білкового обміну, атрофію м'язів кінцівок, анемію. У жінок можуть спостерігатися менорагії, а у чоловіків – гінекомастія. Для зменшення токсичності ізоніазиду призначають піридоксин, глютамінову кислоту, тіамін і АТФ-лонг. Призначення піридоксину зумовлено тим, що ізоніазид порушує утворення його активної форми – піридоксальфосфату, який є коферментом, необхідним для дезамінування і переамінування амінокислот при підготовці їх до синтезу білків.

Ізоніазид не призначають при епілепсії та інших судомних захворюваннях, порушеннях функцій печінки та нирок, виражених атеросклерозі та флебітах.

Крім ізоніазиду, до похідних ізонікотинової кислоти відносять такі препарати, як *фтивазид*, *салюзид*, *метазид*, *етіонамід*, *протіонамід*. Всі вони менш активні порівняно з ізоніазидом. Застосовують їх при непереносимості ізоніазиду або для продовження лікування.

## АНТИБІОТИКИ ГРУПИ РИФАМІЦИНУ

Основним препаратом є *рифампіцин*, який характеризується широким спектром дії. Крім мікобактерій, до рифампіцину чутливі грампозитивні і грамнегативні бактерії, у тому числі й деякі штами синьогнійної палички, протей, капсульні бактерії.

Механізм дії рифампіцину пов'язаний з пригніченням синтезу РНК за рахунок блокування ДНК-залежної РНК-полімерази. Препарат проявляє бактеріостатичну, а у великих дозах – бактерицидну дію. До рифампіцину швидко розвивається резистентність мікроорганізмів.

Рифампіцин призначають всередину за 0,5-1 годину до їди. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація в крові накопичується через 2-2,5 години. Препарат можна вводити внутрішньовенно крапельно (тільки дорослим). Тривалість дії рифампіцину – 8-12 годин. Призначають його 1-2 рази на добу. Препарат легко проникає через гістогематичний бар'єр, виводиться із жовчю, сечею і секретом бронхіальних та слізних залоз, забарвлюючи їх у червоний колір.

Як правило, рифампіцин призначають у комбінації з іншими протитуберкульозними засобами. Для лікування інших інфекційних захворювань рифампіцин використовують як резервний препарат. Іноді його призначають для лікування лепри (прокази) та сказу (в інкубаційному періоді), оскільки препарат пригнічує розвиток рабійного енцефаліту.

Рифампіцин - препарат з гепатотоксичними та імунодепресивними властивостями. Для попередження імунодефіциту під час лікування рифампіцином призначають імуномодулятори (левамізол, Тактивін та інші). Терапія рифампіцином може ускладнюватися розвитком лейкопенії, диспептичними розладами, алергічними висипаннями на шкірі.

Рифампіцин не можна призначати дітям грудного віку, вагітним, пацієнтам з порушеннями функцій печінки та нирок.

## АМІНОГЛІКОЗИДИ

*Стрептоміцину сульфат* – антибіотик широкого спектра дії. Він згубно діє на мікобактерій туберкульозу, більшість грамнегативних і грампозитивних бактерій. До стрептоміцину резистентні анаероби, спірохети, рикетсії, віруси, гриби і найпростіші.



Стрептоміцин пригнічує синтез білків, а також порушує проникність мембрани клітин мікроорганізмів. У результаті цього розвивається бактерицидний ефект.

Стрептоміцин погано всмоктується у шлунково-кишковому тракті, через що його вводять внутрішньом'язово. Максимальна концентрація в крові накопичується через 1-2 години. Для лікування туберкульозу препарат вводять 1-2 рази на добу, а під час лікування інфекційних захворювань іншої етіології частота його призначення може бути збільшена до 3-4 разів на день. Іноді препарат вводять інтратрахеально у вигляді аерозолі або внутрішньокавернозно у вигляді 10% розчину 1 раз на добу (лише в умовах стаціонару). Виводиться стрептоміцин із організму у незміненому вигляді із сечею.

Ототоксична дія стрептоміцину зумовлена ураженням вестибулярної гілочки VIII пари черепно-мозкових нервів (рідше вражається слухова гілочка). Розлади починаються із шуму у вухах. У цей час необхідно відмінити препарат. Стрептоміцин – нефротоксичний препарат. Також він пригнічує передачу збудження у нервово-м'язових синапсах, що може стати причиною пригнічення дихання.

Стрептоміцин не можна призначати при тяжких формах серцево-судинної недостатності, ниркової недостатності, порушеннях мозкового кровообігу, міастенії, захворюваннях VIII пари черепно-мозкових нервів. З метою зменшення побічних реакцій і попередження нефро- і нейротоксичності стрептоміцину призначають вітаміни А, В і С, використовують для лікування пантотенову та аскорбінову солі стрептоміцину. Лікування препаратом проводять в умовах стаціонару. Крім стрептоміцину, для лікування туберкульозу використовують стрептосалюзид, стрептоміцину хлоркальцієвий комплекс, пасоміцин.

До групи аміноглікозидів належить також антибіотик широкого спектра дії канаміцин. Використовують його для лікування туберкульозу при неефективності інших препаратів.

*Циклосерин* діє на мікобактерії туберкульозу, які локалізуються як поза клітинами, так і внутрішньоклітинно. Застосовується препарат у комбінації з іншими протитуберкульозними засобами.

*Флориміцин (віоміцин)* – поліпептид із середньою ефективністю проти мікобактерій. Механізм його дії пов'язаний з порушенням синтезу білків. Флориміцин виявляє бактеріостатичний ефект. Препарат погано всмоктується із шлунково-кишкового тракту, через це його

вводять внутрішньом'язово. Легко проникає через тканинні бар'єри. Показаний для лікування різних форм туберкульозу при неефективності інших препаратів. Із побічних ефектів характерні ураження VIII пари черепно-мозкових нервів, порушення функції нирок, алергічні реакції, порушення електролітного балансу.

*Етамбутол* має виражену протитуберкульозну дію. Препарат не впливає на інші мікроорганізми. Ефективний при резистентності збудника до ізоніазиду, стрептоміцину та інших препаратів. Механізм дії базується на пригніченні синтезу РНК і білків, а також здатності препарату взаємодіяти з іонами двовалентних металів і порушувати структуру рибосом. Етамбутол пригнічує лише мікобактерії, які розмножуються (фармакологічний ефект бактеріостатичний). Призначають етамбутол всередину після їди 1 раз на добу. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, виводиться із організму через нирки у незміненому вигляді. Незначна кількість препарату виводиться через кишечник. Показаний для лікування різних форм туберкульозу у комбінації з іншими протитуберкульозними засобами. Із побічних ефектів можуть спостерігатися диспепсія, запаморочення, депресії, алергічні реакції, звуження периферичних полів зору. Приймання препарату протягом 2-6 місяців може супроводжуватися розладами кольорового зору (особливо сприйняття червоного і зеленого кольорів). Після відміни препарату зір відновлюється.

*Піразинамід* – похідне піразинкарбонової кислоти. Препарат цінний тим, що діє на мікобактерій туберкульозу, резистентних до інших препаратів. Силою дії він поступається ізоніазиду, рифампіцину та аміноглікозидам. Механізм дії піразинаміду не вивчений. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, проникає в осередки туберкульозу і виявляє високу активність у кислому середовищі казеозної маси. Виводиться піразинамід через нирки. Призначають препарат 3-4 рази на добу після їди. Використовують у комбінації з іншими протитуберкульозними засобами. До піразинаміду швидко розвивається резистентність мікобактерій. Терапія піразинамідом може супроводжуватися диспептичними розладами, порушеннями функції печінки, алергічними реакціями, артралгіями, загостренням подагри, фотосенсибілізацією. З метою зниження токсичності піразинаміду призначають ціанкобаламін, метіонін, глюкозу.

*Етіонамід* і *протіонамід* – похідні ізонікотинової кислоти. Властивості препаратів близькі до ізоніазиду, але протитуберкульозна активність їх нижча. Цінні препарати тим, що діють на штами мікобактерій, резистентні до ізоніазиду. Механізм дії такий самий, як у ізоніазиду. Препарати чинять бактеріостатичний ефект як на позаклітинні, так і на внутрішньоклітинні популяції мікобактерій, посилюють фагоцитоз у осередках запалення. Призначають препарати всередину і ректально 3-4 рази на день, а у разі поганої переносимості – двічі на день. Необхідно зазначити, що хворі краще переносять протіонамід. Із побічних ефектів етіонаміду і протіонаміду потрібно назвати нудоту, блювання, діарею, порушення функції печінки, алергічні реакції, порушення сну. З метою попередження та зменшення побічних ефектів призначають піридоксин, нікотинамід. Протипоказані препарати під час вагітності.

## ПОХІДНІ ПАРААМІНОСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ

*ПАСК (натрію парааміносаліцилат)* і *БеПАСК (парабензоїламіносаліцилат кальцію)* виявляють бактеріостатичний ефект щодо мікобактерій туберкульозу.

Структура молекул похідних парааміносаліцилової кислоти подібна до структури молекули параамінобензойної кислоти, що є основою конкурентних відносин між ними. Параамінобензойна кислота використовується мікобактеріями для синтезу білків, необхідних для росту і розмноження. Препарати чинять бактеріостатичний ефект.

ПАСК призначають всередину після їди в дозах 12-15 г на добу, запиваючи молоком або лужною мінеральною водою. Препарат легко всмоктується у кров, звідки швидко проникає до тканин внутрішніх органів. Близько 90% прийнятої дози виводиться через нирки, інша частина – із жовчю у неактивному вигляді. Інактивація препарату відбувається переважно шляхом ацетилювання. Іноді ПАСК вводять внутрішньовенно крапельно.

Препарати можуть викликати диспептичні явища (нудота, блювання, пронос, болі у животі), алергічні реакції у вигляді висипань, гепатотоксичні реакції, кристалурию, агранулоцитоз, збільшення розмірів щитовидної залози з явищами гіпертиреозу.

БеПАСК - препарат пролонгованої дії, з якого вивільняється парааміносаліцилова кислота, призначають його також всередину.

*Тіоацетазон (тибон)* – синтетичний засіб, похідне амінобенальдегіду. Препарат виявляє бактеріостатичну дію на мікобактерій туберкульозу і збудника лепри. Механізм дії і фармакокінетика препарату не вивчені. Призначають тіоацетазон всередину після їди. Препарат високотоксичний, що обмежує його самостійне використання. Тіоацетазон призначають лише в комбінації з іншими протитуберкульозними засобами при туберкульозі слизових і серозних оболонок, лімфаденітах, специфічних свищах. Тіоацетазон може стати причиною головного болю, нудоти, дерматитів, порушення кровотворення (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз), функцій печінки і нирок.

## ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ

Противірусними називають засоби різної хімічної будови, які перешкоджають проникненню вірусів у клітини, синтезу вірусних нуклеїнових кислот і білків, реплікації вірусів.

Останніми роками зросла частота захворювань, які спричиняють віруси. Відомо близько 500 патогенних для людини видів вірусів. Учені довели, що зараження вірусами активує в організмі хазяїна ряд біохімічних процесів. Дія ряду противірусних засобів спрямована на блокування цих процесів.

Для противірусних засобів характерні такі механізми дії:

- 1) порушення адсорбції вірусу і його проникнення у клітину хазяїна (*γ-глобулін*);
- 2) порушення виходу вірусного геному (*мідантан, ремантадин*);
- 3) порушення синтезу вірусних білків:
  - ранніх вірусних білків-ферментів (*гуанітидин*);
  - “пізніх” вірусних білків (*саквінавір*);
  - синтез нуклеїнових кислот (*зидовудин, ацикловір, відарабін, ідоксуридин* та ін.);
  - порушення побудови віріонів (*метисазон*).

Зараз медицина застосовує близько 30 противірусних препаратів. Усі вони, за винятком інтерферонів, – синтетичні препарати.

Найбільш практичне значення мають такі групи противірусних засобів:

- 1) протигрипозні засоби;
- 2) протигерпетичні і протицитомегаловірусні засоби;

- 3) засоби, що впливають на вірус імунодефіциту людини;
- 4) засоби, які діють на ретровіруси і пікорновіруси;
- 5) засоби, які діють на вірус натуральної віспи;
- 6) засоби, які діють на віруси гепатиту В і С.

## ПРОТИГРИПОЗНІ ЗАСОБИ

До протигрипозних відносять такі засоби.

1 Препарати, які блокують вірусний білок М<sub>2</sub>: *ремантадин*, *мідантан (амантадин)*, *адапромін*.

2 Препарати, які блокують вірусний фермент нейраміназу: *занамівір*, *осельтамівір*.

3 Препарати, які блокують вірусну РНК-полімеразу: *рабівірин*.

4 Різні препарати: *арбідол*, *оксолін*.

Білок М<sub>2</sub> є специфічним білком вірусу грипу. Він міститься у мембрані вірусу і функціонує як іонний канал. Блокатори цього білка порушують процес “роздягання” вірусу і перешкоджають вивільненню у клітині хазяїна вірусного геному. У результаті порушується процес реплікації вірусу.

*Мідантан* використовують для профілактики вірусу типу А. Однак препарат має низьку ефективність, що обмежує його використання з цією метою. В основному мідантан використовують для лікування паркінсонізму. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, із організму виводиться із сечею. Більш ефективними протигрипозними засобами є *ремантадин* і *адапромін*. Ремантадин ефективний щодо вірусу А (особливо А<sub>2</sub>), адапромін діє на віруси грипу А і В. Ремантадин також діє на вірус кліщового енцефаліту. Для профілактики грипу ремантадин призначають всередину по 0,05 г, адапромін – по 0,1 г один раз на добу протягом 10-20 днів. Своєчасне приймання препаратів на 50% і більше знижує частоту захворювання грипом під час епідемій, у разі захворювання інфекція проходить у легкій формі. Приймання препаратів через 2-3 дні після початку захворювання малоефективне, а через 5 днів – абсолютно марне. Для профілактики кліщового енцефаліту ремантадин призначають по 0,1 г (2 таблетки) двічі на день протягом 3-5 днів (профілактику починають відразу ж після укусу кліща). Ремантадин легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, метаболізується у печінці, виводиться через нирки. Як правило, препарат добре переноситься пацієнтами. Із побічних ефектів можливі диспепсія, роздратованість, головні болі,

безсоння, запаморочення. Ремантадин протипоказаний вагітним, оскільки препарат виявляє тератогенний і ембріотоксичний ефекти. Адапромін відрізняється нижчою токсичністю. Обидва препарати не можна приймати при гострих захворюваннях печінки, нирок і під час вагітності.

Необхідно зазначити, що до препаратів цієї групи швидко розвивається резистентність вірусів.

Нейрамінідаза – глікопротеїн, який розміщений на поверхні вірусів грипу типу А і В. Фермент сприяє проникненню вірусу всередину клітин-“мішеней” у респіраторному тракті. Препарати, які блокують нейрамінідазу, перешкоджають поширенню вірусу, зв'язаного з інфікованими клітинами. Також порушується реплікація вірусу.

*Занамівір* застосовують інтраназально або інгаляційно у вигляді порошку. При цьому близько 15% введеної дози потрапляє у системний кровотік. Виводиться препарат через нирки.

*Осельтамівір* призначають всередину. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Препарат зазнає швидкого гідролізу у кишечнику, печінці та крові. Біодоступність його активних метаболітів – приблизно 80%. Виводиться препарат через нирки. Із побічних ефектів можуть спостерігатися нудота і блювання.

*Рибавірин* є похідним гуанозину. В організмі препарат фосфорилюється. Монофосфат рибавірину, який при цьому утворюється, пригнічує синтез гуанінових нуклеотидів, а трифосфат пригнічує вірусну РНК-полімеразу і порушує утворення і-РНК. Рибавірин ефективний при грипі типу А і В, тяжкій формі респіраторної синцитіальної вірусної інфекції, геморагічній лихоманці з нирковим синдромом. Під час приймання препарату можуть спостерігатися шкірні висипання, кон'юнктивіти. Рибавірину притаманні мутагенні, тератогенні і канцерогенні властивості.

*Арбідол* використовують для профілактики і лікування грипу типу А і В, а також при гострих респіраторних вірусних інфекціях. Препарат виявляє інтерференогенну активність. Арбідол стимулює клітинний і гуморальний імунітет. Призначають препарат всередину. Переноситься арбідол добре.

*Оксолін* показаний для профілактики грипу, при ринітах вірусної етіології, аденовірусному кератокон'юнктивіті, герпетичному кератиті, деяких вірусних захворюваннях шкіри (оперізувальний лишай та ін.). Застосовують препарат у вигляді мазі, якою змазують слизову

оболонку носа, закладають за нижнє віко або наносять на шкіру. Із побічних ефектів можливе відчуття припікання на місці нанесення.

## ПРОТИГЕРПЕТИЧНІ І ПРОТИЦИТОМЕГАЛОВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ

Для лікування герпесу використовують такі препарати.

1 Препарати резорбтивної дії: *ацикловір, валацикловір, фамцикловір, відарабін.*

2 Препарати для місцевого застосування: *трифлуридин, ідоксуридин.*

*Ацикловір* – високоефективний препарат, аналог пуринових нуклеотидів. В організмі препарат фосфорилується. Метаболіт, який утворюється при цьому, пригнічує фермент ДНК-полімераза. Це супроводжується порушенням синтезу вірусних нуклеїнових кислот і пригніченням реплікації вірусів. ДНК-полімераза вірусів у 100 разів більш чутлива до дії препарату, ніж аналогічний фермент людського організму. При призначенні препарату всередину до кровотоку надходить близько 20% введеної дози. Ацикловір задовільно проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Показаний ацикловір при простому герпесі, оперізувальному лишай, герпетичному ураженні очей і геніталій, а також при цитомегаловірусній інфекції. Призначають ацикловір всередину, внутрішньовенно або місцево (у вигляді 5% крему на шкіру, або 3% очної мазі, яку закладають за нижнє віко 5 разів на день). При значних за об'ємом ураженнях шкіри і слизових оболонок препарат призначають всередину у таблетках по 0,2-0,4 г 5 разів на день. Внутрішньовенно ацикловір вводять при герпетичних інфекціях у хворих із імунодефіцитами, при тяжких формах ураження герпесом статевих органів та ін. Побічні ефекти при призначенні ацикловіру спостерігаються рідко. Під час приймання всередину можуть спостерігатися диспептичні розлади (нудота, блювання, пронос), головний біль, алергічні реакції. При внутрішньовенному введенні розвиваються зворотні неврологічні ускладнення (сплутаність свідомості, галюцинації, збудження), порушення функції нирок, флебіти, шкірні висипання. При місцевому застосуванні можливі відчуття припікання, лущення та сухість шкіри.

*Валацикловір* – новий препарат для лікування герпесу, який характеризується вищою біодоступністю (близько 54%) під час приймання всередину, ніж ацикловір. Власне валацикловір противірусної

активності не виявляє. Із нього у кишечнику і печінці утворюється ацикловір, який і діє на віруси.

Подібними до ацикловіру є препарати *фамцикловір* і *ганцикловір*.

*Відарабін* у організмі людини зазнає фосфорилування. Фосфорильований метаболіт пригнічує ДНК-полімеразу і процес реплікації вірусу. Призначають препарат для лікування герпетичного енцефаліту (знижує летальність на 30-75%). Іноді відарабін застосовують при оперізувальному лишаї і герпетичному кератокон'юнктивіті. Відарабін використовують у хворих з алергічними реакціями на ідоксуридин. Із побічних ефектів при застосуванні відарабіну можуть спостерігатися диспепсія, порушення функцій ЦНС (тремор, психози та ін.), алергічні висипання.

Для місцевого застосування при герпетичній інфекції показані *трифлуридин* та *ідоксуридин*. Обидва препарати застосовують при герпетичному ураженні очей (кератиті, кератокон'юнктивіті). Препарати можуть подразнювати слизові оболонки, спричиняти набряки повік.

Для лікування цитомегаловірусної інфекції використовують такі препарати, як *ганцикловір*, *валганцикловір*, *фоскарнет*, *віт-рарен*.

Механізм дії *ганцикловіру* подібний до механізму дії ацикловіру і пов'язаний з блокуванням синтезу вірусної ДНК. Препарат використовують при ретиніті на фоні цитомегаловірусної інфекції. Його вводять внутрішньовенно, а також застосовують місцево у порожнину кон'юнктиви. Із побічних ефектів можуть спостерігатися неврологічні розлади (головний біль, психоз, судоми), гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, шкірні висипання та ураження печінки.

*Валганцикловір* краще всмоктується із шлунково-кишкового тракту, а у кишечнику та печінці перетворюється у ганцикловір. Біодоступність препарату становить близько 60%.

*Фоскарнет* має такий самий механізм дії. Застосовують препарат при цитомегаловірусному риніті у хворих СНДом. Може бути використаний при простому герпесі, оперізувальному лишаї у випадках нефективності ацикловіру. Вводять препарат внутрішньовенно або використовують місцево у вигляді мазі. Фоскарнет гірше переносить хворими, ніж ганцикловір, однак меншою мірою пригнічує лейкоцитоз. Із побічних ефектів можливі лихоманка, диспепсія, головний біль, судоми.



*Вітравен* використовують для лікування риніту цитомегаловірусної природи.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ВІРУС ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ**

Вірус імунодефіциту людини є різновидом ретровірусів. Для лікування ВІЛ-інфекції використовують такі препарати:

1 Інгібітори зворотної транскриптази:

1.1 Нуклеозиди: *зидовудин, диданозин, зальцитабін, ставудин.*

1.2 Ненуклеозидні сполуки: *невірапін, делавірдин, ефавірен.*

2 Інгібітори ВІЛ-протеази: *індинавір, ритонавір, саквінавір, пельфінавір.*

Після проникнення вірусу СНІДу у лімфоцит відбувається синтез вірусної ДНК на матриці (вірусній РНК) під контролем ферменту зворотної транскриптази, що призводить до пошкодження лімфоцитів. Препарат *азидомідин (зидовудин)* блокує цей фермент, пригнічуючи синтез і-РНК і вірусних білків. Препарат ефективний в основному у носіїв вірусу (до появи ознак захворювання). У пацієнтів, які захворіли, зидовудин уповільнює прогресування захворювання, подовжує тривалість життя, зменшує частоту і тяжкість інфекційних ускладнень. Однак при його застосуванні повноговиліковування не відбувається. Зидовудин призначають всередину у капсулах по 0,1 г 5-6 разів на день або по 0,2 г 3 рази на день. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту та добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Метаболізується у печінці (близько 75% введеної дози), виводиться через нирки. При тривалому застосуванні (більше 6 місяців) формується резистентність вірусів до зидовудину. Із побічних ефектів спостерігаються анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія. Також можливі головний біль, пронос, лихоманка, порушення функції нирок. Після тривалого застосування зидовудину застосовують такі препарати, як *дизанозин, зальцитабін, ставудин, ламівудин, абакавір*. Препарати мають такий самий механізм дії, як і зидовудин. Призначають їх всередину. Частковий метаболізм засобів здійснюється у печінці, виводяться вони через нирки. Для всіх засобів типова гематотоксична дія (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), по-

рушення функцій нервової системи (головний біль, безсоння), печінки, нирок і підшлункової залози.

До нуклеозидних засобів, які застосовують для лікування СНІДу, відносять такі препарати, як *невірапін, делавірдин, ефавірен*. Препарати блокують зворотну транскриптазу, але зв'язування з ферментом відбувається в іншому місці, ніж при застосуванні нуклеозидних препаратів. Є дані, що ці препарати одночасно блокують ДНК-полімеразу. Призначають нуклеозидні засоби всередину. Застосовують їх лише при інфікуванні ВІЛ-1.

Блокатори протеаз ВІЛ (*саквінавір, пельфінавір, індинавір, ритонавір*) блокують ферменти, які регулюють утворення структурних білків і ферментів віріонів ВІЛ, необхідних для розмноження. При дефіциті цих білків утворюються незрілі попередники вірусів, що затримує розвиток інфекції. Із перелічених препаратів найбільш широко застосовують саквінавір. Препарат ефективний при інфікуванні ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Призначають його всередину. Біодоступність саквінавіру дуже низька (близько 4%), однак достатня для пригнічення розмноження ретровірусів. Із побічних ефектів можливі диспепсія, порушення білкового та вуглеводного обміну, анемія, дизурія. При тривалому застосуванні розвивається резистентність вірусів до препарату.

При лікуванні ВІЛ-інфекції найбільш ефективним є комбіноване застосування препаратів: *зидовудин + зальцитабін + саквінавір, саквінавір + зидовудин*.

## **ЗАСОБИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА РИНОВІРУСИ ТА ПІКОРНАВІРУСИ (РНК-ВІРУСИ)**

Риновіруси і пікорнавіруси спричиняють гострі респіраторні вірусні інфекції, які спостерігаються досить часто. Вакцинація проти цих захворювань неефективна, оскільки налічується більше 100 серотипів риновірусів. Останніми роками вчені ведуть пошук ефективних препаратів, які могли б перешкоджати взаємодії вірусу з рецепторами клітин-мішеней, порушувати проникнення вірусів у клітини і вивільнення вірусної РНК, блокувати пермеази, які необхідні для реплікації вірусів.

Перспективним засобом при цьому є *плеонарил*, який поєднує високі ефективність і біодоступність з низькою токсичністю. Зараз проводять дослідження цього засобу.

## ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ДІЮТЬ НА ВІРУС НАТУРАЛЬНОЇ ВІСПИ

*Метисазон* застосовують для профілактики віспи та для зменшення ускладнень протівіспової вакцинації. Препарат порушує процес “збирання” віріонів, пригнічуючи синтез вірусного структурного білка. Призначають метисазон всередину. Із побічних ефектів можуть спостерігатися диспептичні явища.

## ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДІЇ (У ТОМУ ЧИСЛІ ЕФЕКТИВНІ ПРИ ГЕПАТИТАХ В І С)

*Інтерферони* виділяють із культур лейкоцитів ( $\alpha$ -інтерферони), фібробластів ( $\beta$ -інтерферони) або лімфоцитів ( $\gamma$ -інтерферони) людини. Шляхом імплантації відповідних генів людини кишкової паличці одержують рекомбінантні інтерферони.

Інтерферон – це видоспецифічний низькомолекулярний глікопротеїни. Власне інтерферон не виявляє протівірусної активності. Він взаємодіє зі специфічними ділянками на поверхні клітин, що супроводжується активацією протеїнази і утворенням низькомолекулярного інгібітора синтезу білків, який стимулює ферменти, що руйнують РНК вірусів і клітин хазяїна.

Інтерферон, крім протівірусної та протимікробної дій, також активує імунітет (зростає фагоцитарна активність макрофагів, підвищується токсичність кілерів), виявляє протипухлинну і радіопротекторну активності, впливає на функції різних систем організму (в тому числі й на центральну нервову систему).

Класифікація препаратів інтерферонів:

- $\alpha$ -2A-інтерферони: *реаферон, роферон*;
- $\alpha$ -2B-інтерферони: *інтрон-А, інтрен, віферон*;
- $\alpha$ -2C-інтерферони: *берофор, ешферон, велферон*;
- $\beta$ -інтерферони: *бетасерон, фрон.А* -  $\gamma$ -інтерферони: *гаммаферон, імуноферон*.

Як протівірусні в основному застосовують  $\alpha$ -інтерферони ( $\alpha$ -2A,  $\alpha$ -2B). Інтерферони ефективні при герпетичному кератиті, герпетичному ураженні шкіри і статевих органів, ГРВІ, оперізувальному лишаї, вірусних гепатитах В і С, СНІДі.

Застосовують препарати місцево. Закапують або розпилюють у носові ходи, а також закапують у кон'юнктивальний мішок по 2-3 краплі 1-2 рази на день з метою профілактики, а з лікувальною метою – 4-6 разів на день. Місцево інтерферони використовують і під час лікування оперізувального лишая.

Створені високоочищені інтерферони (1 мг – 5000000 ОД) для приймання всередину і парентерального введення (внутрішньовенно, внутрішньом'язово, внутрішньокістково, ендоліумбально, ендолімфатично). Препарати швидко інактивуються, тому їх призначають 4-6 разів на добу. Застосовують високоочищені інтерферони для лікування вірусних системних інфекцій та злоякісних новоутворень. Рекомбінантні інтерферони (реаферон, роферон, інтрон-А, віферон, велферон) вводять 2-3 рази на добу, причому препарати можна вводити ректально. Побічні ефекти при місцевому застосуванні інтерферонів не спостерігаються. При парентеральному введенні можливі лихоманка, головний біль, болі у м'язах, зниження артеріального тиску, аритмії, парези та паралічі, порушення кровотворення, диспепсії.

Недоліком застосування інтерферонів є те, що після 1-2 ін'єкцій розвивається звикання (рефрактерність). Для попередження рефрактерності використовують комбіноване застосування кількох індукторів інтерферонів.

Індуктори інтерферону – це засоби, які стимулюють утворення інтерферону. Вони є як природні (бактерії, віруси, рикетсії, грибки та ін.), так і синтетичні (синтетичні полінуклеотиди, поліаніони, вітаміни, низькомолекулярні засоби: *тилорон*, *мегосин*, *кислота мефенамова* та ін.). Із високомолекулярних засобів використовують *полудан*, який показаний при вірусних ураженнях слизових оболонок очей у вигляді очних крапель. Із низькомолекулярних засобів використовують тилорон, кислоту мефенамову і мегосин. При призначенні мефенамової кислоти всередину при грипі зменшуються інтоксикація та температурна реакція. Мегосин призначають місцево в основному при вірусних захворюваннях шкіри.

Властивості індукторів інтерферонів виявляють і препарати інших груп: *левамізол*, *ізонпринозин*, *дипіридамол*, *теофілін*, *трентал*, *дибазол* та ін.

## ПРОТИПРОТОЗОЙНІ ЗАСОБИ

Противпротозойними називають засоби, які вибірково діють на певні види найпростіших – збудників малярії, амебіазу, лямбліозу, токсоплазмозу, лейшманіозу, трихомоніазу, балантидіазу.

Доведено, що в організмі людини можуть паразитувати і спричиняти різні захворювання більш ніж 1000 видів найпростіших. Для лікування протозойних захворювань застосовують синтетичні засоби різної хімічної структури і деякі антибіотики. До противпротозойних відносять такі групи засобів.

- 1 Протималярійні засоби.
- 2 Препарати для лікування лямбліозу.
- 3 Препарати для лікування токсоплазмозу.
- 4 Засоби для лікування балантидіазу.
- 5 Засоби для лікування трихомоніазу.
- 6 Засоби для лікування лейшманіозу.

## ПРОТИМАЛЯРІЙНІ ЗАСОБИ

У минулому малярія була однією з найпоширеніших хвороб на планеті. Щорічно від неї помирало близько 1 млн людей. У 50-60-х роках ХХ століття під егідою ВООЗ була проведена масштабна кампанія з боротьби з малярією, у результаті якої захворюваність різко зменшилась. Однак останніми роками через формування резистентних до препаратів штамів малярійного плазмодія і популяції комарів, стійких до інсектицидів, захворюваність на малярію знову зросла.

Джерелом інфекції є хворий малярією або здоровий гаметоносій. Зараження людини відбувається під час укусу інфікованим комаром (рідко при переливанні крові від хворого на малярію). При цьому у кров потрапляє збудник хвороби – малярійний плазмодій.

Відомо 4 види збудників малярії:

- *Plasmodium vivax* – збудник триденної малярії;
- *Plasmodium malarie* – збудник чотириденної малярії;
- *Plasmodium falciparum* – збудник тропічної малярії;
- *Plasmodium ovale* – збудник триденної малярії (типу ovale).

Останній тип малярії спостерігається лише в тропіках.

Малярійний плазмодій проходить у організмі людини безстатевий цикл розвитку (шизогонія), а у тілі комара – статевий цикл (спорогонія). Під час укусу зараженим комаром у кров людини потрапляє

ють спорозоїти. З током крові та лімфи вони швидко потрапляють до гепатоцитів, де проходить процес тканинної (екзоеритроцитарної) шизогонії. У результаті багатократного поділу із одного спорозоїта утворюються десятки тисяч мерозоїтів. Цей період проходить безсимптомно. Після завершення екзоеритроцитарної шизогонії тканинні мерозоїти проникають у еритроцити, де проходить стадія еритроцитарної шизогонії. Вона супроводжується руйнуванням еритроцитів і нападами малярійної лихоманки. Еритроцитарні мерозоїти знову проникають у еритроцити, після чого процес безстатевого розмноження повторюється у певному ритмі. Поряд з безстатевим розмноженням у крові людини утворюються статеві форми малярійного плазмодія – гаметоцити (гамонти, гамети): чоловічі (мікрогамети) і жіночі (макрогамети). Наявність їх у крові не супроводжується симптомами хвороби, але є небезпечною в епідеміологічному плані. Такі хворі – джерело для зараження комарів.

При тропічній і чотириденній малярії після завершення екзоеритроцитарної шизогонії паразити виходять із печінки у кров і їх подальший розвиток проходить лише в еритроцитах. При триденній малярії спостерігається зараження сукупністю спорозоїтів, яка гетерогенна у генетичному відношенні. Частина з них (тахіспорозоїти, або первинні форми) проходять стадію тканинної шизогонії відразу ж після проникнення у гепатоцити і після її закінчення залишають печінку. Інша частина спорозоїтів (брадиспорозоїти, або вторинні форми) здатні перебувати у печінці у “сплячому” стані протягом від кількох місяців (8-9) до 2 років. Після латентного періоду у них настає екзоеритроцитарна шизогонія, яка завершується виходом паразитів у кров і розвитком первинної малярії або її рецидивом.

Тривалість спорогонії, екзо- та еритроцитарної шизогоній, можливість появи резистентних форм плазмодіїв для кожного виду паразиту різні.

У наш час для лікування малярії застосовують препарати різних хімічних груп.

1 Похідні хінолону: *хінгамін, мефлохін, примахін, хіноцид*.

2 Бігуаніди: *бігумаль*.

3 Похідні піримідину: *хлоридин*.

4 Сульфаніламід.

5 Сульфони.

6 Тетрацикліни.

Промисловість випускає ряд комбінованих препаратів: “*Метасельфін*” (містить піриметамін і сульфален), “*Факсидар*” (містить піриметамін і сульфадоксин), “*Факсимеф*” (містить піриметамін, сульфадоксин і мефлохін), “*Дарахлор*” (містить піриметамін і хінгамін) та інші.

Залежно від спектра антималярійної дії виділяють такі групи препаратів.

1 Гематошизотропні засоби – засоби, які вибірково діють на безстатеві форми плазмодіїв на стадії шизогонії в еритроцитах. Під їх впливом шизоцити зникають із периферичної крові на 3-5-й день лікування. Застосування цих препаратів у гострому періоді малярії попереджає і купірує напади. До цієї групи препаратів відносять *хінгамін*, *хінін*, *мефлохін*. Також у вигляді комбінованих препаратів застосовують такі засоби, як *гідроксихлорохін*, *хлоридин*, *бігумаль*, *сульфадоксин*, *доксициклін*.

2 Гістошизотропні засоби впливають на тканинні форми плазмодіїв. Препарати, які пригнічують прееритроцитарні форми плазмодіїв (тахіспорозоїти): *бігумаль* і *хлоридин*. Їх застосовують для попередження захворювання. Препарати, які діють на параеритроцитарні форми плазмодіїв (брадиспорозоїти): *примахін*, *хіноцид*. Їх застосовують для профілактики рецидивів малярії.

3 Гамонтотропні засоби пригнічують розвиток статевих форм плазмодіїв у організмі людини (в еритроцитах): *примахін*, *хіноцид*. Препарати, які пригнічують процес спорогонії у тілі комара: *бігумаль*, *хлоридин*. Ці препарати застосовують для загальної профілактики малярії.

## Гематошизотропні засоби

*Хінгамін* був запропонований для лікування малярії у 1943 році. Препарат вважають одним із кращих гематошизотропних засобів. У гострих випадках призначення хінгаміну купірує малярійну лихоманку протягом 24-48 годин, а через 2-3 доби малярійні плазмодії зникають із периферичної крові. Препарат застосовують для профілактики і лікування всіх видів малярії. Поряд із протималярійною дією хінгамін виявляє протизапальну активність і широко застосовується для лікування поліартриту, системного червоного вовчака, склеродермії та інших колагенозів. Також хінгамін виявляє амебоцидну активність. Під час приймання всередину хінгамін всмоктується швидко і майже повністю. Близько 50% препарату зв'язується з білками плазми

крові. Виводиться із організму повільно. Основний шлях виведення – нирки. Приймання препарату може супроводжуватися головним болем, нудотою, втратою апетиту і дерматитом. При передозуванні спостерігаються дистрофічні зміни у печінці і міокарді, порушення акомодатції, шум у вухах, лейкопенія.

*Хінін* впливає на безстатеві форми плазмодіїв – еритроцитарні шизонти. До препарату також чутливі гамети *P. Vivax* і *P. Ovale*. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту і швидко виводиться із організму. Хінін пригнічує центр терморегуляції і знижує температуру тіла при лихоманці, пригнічує збудливість міокарда і чинить негативну інотропну дію, стимулює мускулатуру вагітної матки і посилює її скорочення, скорочує селезінку. Терапія хініном часто супроводжується побічними ефектами: шум у вухах, запаморочення, блювання, головний біль, колапс. У наш час у зв'язку з розвитком резистентності малярійних плазмодіїв до інших препаратів хінін знову почали використовувати для лікування тропічної лихоманки.

*Мефлохін* є активним протималярійним препаратом. Однократне застосування препарату купірує лихоманку і знищує збудника у хворих на тропічну малярію, спричинену резистентними до хінгаміну формами плазмодія. Мефлохін також ефективний при триденній малярії, але не попереджує рецидивів захворювання. Переноситься препарат добре. Іноді терапія мефлохіном може стати причиною нудоти, блювання, болю в животі, сонливості. Рідко спостерігаються порушення з боку центральної нервової системи: дезорієнтація, депресія, галюцинації, судоми.

До гематошизотропних засобів відносять також *хлоридин*. Препарат порушує обмін дигідрофолієвої кислоти у результаті пригнічення дигідрофолатредуктази. Хлоридин характеризується тривалим ефектом і здатністю депонуватися у тканинах. Препарат добре переноситься хворими. Лише в окремих хворих спостерігаються головний біль, запаморочення, дискомфорт у ділянці серця. Застосовують хлоридин в основному з метою особистої профілактики малярії. Іноді – для лікування токсоплазмозу.

Гематошизотропна активність також притаманна сульфаніламидам і сульфонам. Їхня дія зумовлена здатністю препаратів порушувати утилізацію плазмодіями параамінобензойної кислоти. Гематошизотропна активність сульфаніламідів і сульфонів відносно низька. Ефект розвивається повільно. Ці препарати часто комбінують з іншими протималярійними засобами.



## Гістошизотропні засоби

Препарати *хлоридин* і *бігумаль* згубно впливають на прееритроцитарні форми плазмодіїв. На параеритроцитарні форми плазмодіїв діють примахін і хіноцид, які за своїми властивостями подібні один до одного.

*Примахін* виявляє гістошизонтоцидну дію на латентні тканинні форми (брадиспорозоїти) збудників триденної малярії, які зумовлюють рецидиви захворювання. Препарат також впливає на статеві форми збудників триденної і тропічної малярії, які утворюються в еритроцитах хворого. Але гематошизотропний ефект у примахіну незначний. Призначають препарат всередину. Із шлунково-кишкового тракту примахін всмоктується добре. Максимальна концентрація у крові спостерігається через 2 години. Виводиться примахін через нирки в основному у вигляді метаболітів. Препарат показаний для попередження рецидивів триденної малярії і для профілактики поширення малярії через переносника. Часто примахін комбінують з іншими протималярійними препаратами. Із побічних ефектів характерні диспепсія, метгемоглобінемія, лейкоцитоз або лейкопенія.

*Хіноцид* – більш токсичний препарат, його не можна комбінувати з іншими протималярійними засобами, оскільки його токсичність при цьому зростає.

## Гамонтотропні засоби

Препарати, які пригнічують розвиток статевих форм в організмі людини (*примахін* і *хіноцид*), були описані вище.

До препаратів, які пригнічують процес спорогонії у тілі комара, відносять *бігумаль* і *хлоридин*. Бігумаль призначають всередину. Препарат повільно всмоктується із шлунково-кишкового тракту і швидко виводиться із організму. Токсичність бігумалю низька, він добре переноситься хворими. Іноді можуть спостерігатися підвищення у крові кількості лейкоцитів, а у сечі з'являється незначна кількість еритроцитів. До бігумалю швидко розвивається резистентність плазмодіїв.

## Принципи вибору протималярійних засобів

Протималярійні засоби застосовують для лікування і профілактики малярії. Для лікування малярії в гострому періоді (малярійна ли-

хоманка, малярійна кома) застосовують гематошизотропні засоби, які впливають на еритроцитарні форми плазмодіїв (*хінгамін*, *хінін*, *мефлохін* та ін.). Ці препарати добре проникають всередину еритроцитів і сприяють швидкому клінічному покращанню. Резистентність плазмодіїв до цих препаратів розвивається порівняно повільно.

Резервною групою (у випадку резистентності плазмодіїв до основних препаратів) є *хлоридин*, *бігумаль*, *примахін*, *хіноцид*, *сульфаніламід*, *сульфони* і *тетрацикліни*. Препарати менш ефективні порівняно з вищеописаними. Їх дія розвивається повільно, а резистентність плазмодіїв – швидко. Часто використовують комбінації кількох препаратів з різними механізмами дії.

При малярійній комі призначають *хінгамін* і *хінін* парентерально. З метою профілактики рецидивів триденної і чотириденної малярії використовують *примахін*.

Для індивідуальної хіміопротекції у людей, які знаходяться в небезпечних щодо захворюваності на малярію районах використовують засоби, які впливають на прееритроцитарні форми плазмодіїв (*хлоридин*). Іноді з цією самою метою призначають гематошизотропні засоби (*хінгамін*, *мефлохін* та ін.).

Для загальної хіміопротекції, яка передбачає попередження поширення малярії від хворих людей, використовують гамонтотропні засоби (*примахін*, *хлоридин*). У цьому випадку в тілі комара не утворюються спорозоїти.

## ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АМЕБІАЗУ

Збудником амебіазу є *Entamoeba histolytica*, яка існує у двох формах: вегетативній і цистній. Перетворення вегетативної форми у цистну відбувається за наявності анаеробної бактеріальної флори (кlostридій). Потім із цист утворюються вегетативні форми амеб, які живуть у порожнині кишечника (без будь-яких симптомів) і харчуються залишками органічних речовин бактеріального походження. Під впливом аеробних бактерій (кишкова паличка) амеба набуває патогенних властивостей. Вегетативні форми амеб виділяють протеолітичний фермент, який розчиняє тканини. Це сприяє утворенню інвазивних форм амеб, які стають гематофагами. В ендоплазмі інвазивних форм амеб спостерігається значна кількість еритроцитів. На даному етапі розвивається інвазивний амебіаз (амеби знаходяться як у просвіті кишечни-

ка, так і в його стінках). Із стінки кишечника гематогенним шляхом амеби можуть потрапити у печінку, легені та інші органи.

Лікування амебіазу відрізняється залежно від локалізації амеб.

Класифікація протиамебних засобів

1 Препарати, ефективні при будь-якій локалізації амебіазу: *метронідазол*.

2 Препарати прямої дії, ефективні при локалізації амеб у порожнині кишечника: *хініофон*.

3 Препарати непрямой дії, ефективні при локалізації амеб у порожнині кишечника і в його стінках: *тетрацикліни*.

4 Препарати, які діють на амеб у стінках кишечника і в печінці: *еметину гідрохлорид*.

5 Препарати, ефективні переважно при локалізації амеб у печінці: *хінгамін*.

Універсальним препаратом, ефективним при будь-якій локалізації амеб, є *метронідазол*. Препарат запроваджений у медичну практику у 1957 році як протитрихомонадний засіб. Швидко з'ясували, що метронідазол згубно впливає не лише на трихомонад, а й на лямблій, амеб і балантидій. На цистні форми паразитів метронідазол не діє. Препарат виявляє потужну паразитоцидну дію. Призначають метронідазол всередину у таблетках по 0,25-0,5 г після їди 3 рази на день. Із шлунково-кишкового тракту препарат всмоктується добре, в організмі значною мірою зазнає метаболізму. Незмінений метронідазол та його метаболіти виводяться із сечею. Невелика кількість метронідазолу виділяється слинними залозами, кишечником і молочними залозами. Промисловість випускає метронідазол також у розчині для внутрішньовенних ін'єкцій, а також у вигляді супозиторіїв для введення у піхву. Із побічних ефектів спостерігаються диспептичні розлади (нудота, діарея, металевий присмак у роті, зниження апетиту), тремор, порушення координації. Іноді мають місце ураження шкіри та слизових оболонок. Метронідазол малоефективний при локалізації амеб у порожнині кишечника. У таких випадках його комбінують з хініофоном або йодохінолом.

*Хініофон* (*ятрен*) активно впливає на вегетативні форми і цисти амеб, які локалізуються у порожнині кишечника. Призначають препарат всередину. Хініофон погано всмоктується із шлунково-кишкового тракту (близько 10-15%) , тому в порожнині кишечника створюється висока концентрація препарату, яка й забезпечує заги-

бель паразитів. Хініофон не активний при ураженнях амебами печінки, легенів та мозу. Токсичність препарату низька. Хініофон можна застосовувати також у клізмах при виразкових колітах, амебній дизентерії, зовнішньо в розчинах і мазях для лікування ран, опіків, у гінекологічній практиці.

Близький за своїми властивостями до хініофону препарат *йодохінол*.

*Тетрациклін* – антибіотик, який практично не чинить прямої дії на амеби. Але препарат згубно впливає на бактеріальну флору кишечника, яка поглинає кисень. За таких умов зникає анаеробне середовище, необхідне для існування амеб. Через це тетрациклін називають протиамебним засобом непрямої дії. За протиамебною ефективністю тетрациклін поступається препаратам прямої дії.

Для лікування гострого амебіазу кишечника застосовують також *мономіцин*.

*Еметину гідрохлорид* – це препарат, який виділений із кореня іпекакуани. Є ефективним протиамебним засобом. У терапевтичних дозах еметину гідрохлорид пригнічує вегетативні форми паразитів, але практично не впливає на цисти. Препарат швидко усуває симптоми амебної дизентерії, але не попереджує її рецидивів. Вводять еметину гідрохлорид внутрішньом'язово. Під час приймання всередину препарат виявляє виражений подразливий вплив на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Виводиться еметин нирками протягом тривалого періоду часу (більше одного місяця), через це здатний до кумуляції в організмі. Накопичується еметин в основному у печінці, менше – у легенях і стінці кишечника. Препарат майже не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Еметину гідрохлорид ефективний при амебїазі печінки, легенів, кишечника. На амеб, які локалізуються у порожнині кишечника або в головному мозку, препарат не діє. Із побічних реакцій типові порушення функцій шлунково-кишкового тракту (нудота, діарея, блювання), серцево-судинної системи (тахікардія, болі в ділянці серця, гіпотонія), поліневрити, порушення функції печінки і нирок.

*Хінгамін* діє на амеб, які локалізовані у печінці, завдяки своїй здатності накопичуватися в цьому органі у високих концентраціях. Характеристика препарату наведена у підрозділі “Протималярійні засоби”).

## ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЛЯМБЛІОЗУ

Лямбліоз – захворювання, збудником якого є *Lambliа intestinalis*. При ураженні паразитами кишечника розвиваються дуоденіт, ентерит. Лямблії можуть проникати у жовчні шляхи і протоки підшлункової залози. Для лікування лямбліозу застосовують *метронідазол* (див. протиамебні засоби), *фуразолідон* (див. антибактеріальні засоби – похідні нітрофурану), *амінохінол* і *ворміл*.

*Амінохінол* – похідне хіноліну. Препарат застосовують при лямбліозі, токсоплазмозі, шкірному лейшманіозі, системних колагенозах. Ентеральне введення амінохінолу при лямбліозі більш ефективно, ніж парентеральне. Його призначають через 20-30 хвилин після їди. Після всмоктування у кров препарат виділяється з жовчю у кишечник. Після приймання однієї дози препарату виділення з жовчю у кишечник триває близько місяця. У більшості випадків препарат добре переноситься хворими. Із побічних ефектів можуть спостерігатися диспепсія, слабкість, головний біль, шум у вухах, безсоння. Терапія амінохінолом може стати причиною розвитку лейкопенії, ураження паренхіми печінки та нирок.

## ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРИХОМОНАДОЗУ

Збудником трихомонадозу є *Trichomonas vaginalis*. Захворювання проходить у вигляді кольпіту або вульвовагініту (у жінок), циститу, стоматиту, коліту та уретриту. Для лікування трихомонадозу застосовують похідні нітроїмідазолу – *метронідазол* (див. протиамебні засоби), *тинідазол*, нітротіазолу – *нітазол*, 6-метоксихіноліну – *трихомонацид*.

*Тинідазол (фасижин)* виявляє високу ефективність при трихомонадозі, крім того, згубно впливає на облигатних анаеробів. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту. При застосуванні тинідазолу в плазмі крові створюються більш високі концентрації препарату, ніж при застосуванні метронідазолу. Дія тинідазолу також більш тривала.

Високою активністю стосовно трихомонад характеризується *трихомонацид*. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Використовують трихомонацид переважно для лікування урогенітального трихомонадозу (призначають всередину або

місцево у вигляді свічок і глобул). Препарат подразнює слизові оболонки.

Із похідних імідазолу також застосовують *орнідазол*, *міконазол*, *еконазол*, *нітазол*, *клотримазол*, *тенонітразол*.

Із похідних нітрофурану для лікування трихомонадозу застосовують *фуразолідон*.

## **ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТОКСОПЛАЗМОЗУ**

Збудником токсоплазмозу є *Toxoplasma gondii*. Це протозойне захворювання належить до зоонозів. Існує кілька форм захворювання, які супроводжуються ураженням лімфатичних вузлів, кишечника, легенів, очей, центральної нервової системи та інших органів. При ураженні токсоплазмозом у вагітних можуть бути передчасні пологи, аборти, каліцтва у плода, дитина може народитися мертвою. З метою профілактики вродженого токсоплазмозу вагітним жінкам з позитивною реакцією на токсоплазмін призначають *хлоридин* або *амінохінол* у комбінації з *сульфаніламидами*. Профілактичне призначення хлоридину і амінохінолу в перші 9 тижнів вагітності протипоказане, оскільки препарати токсично впливають на плід. У цей період для попередження інфікування плода призначають сульфаніламиди. Також під час лікування токсоплазмозу використовують *пентамідин*.

## **ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАЛАНТИДІАЗУ**

Збудником балантидіазу є інфузорія *Balantidium coli*, яка паразитує у товстому кишечнику. Лікування балантидіазу проводять за допомогою *тетрациклінів* і *хініофону*.

## **ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЛЕЙШМАНІОЗУ**

Лейшманіоз – протозойне захворювання. Розрізняють вісцеральний (збудник – *Leishmania donovani*) та шкірний (збудник – *Leishmania tronica*) лейшманіоз. Вісцеральний лейшманіоз супроводжується високою температурою, анемією, лейкопенією, спленомегалією. При шкірному лейшманіозі спостерігаються осередкові ураження шкіри з утворенням виразок і рубців.

Для лікування вісцерального лейшманіозу найчастіше застосовують препарат п'ятивалентної сурми – *солюсурмін*, який вводять внутрішньовенно. Препарат блокує тілові групи ферментів лейшманій, у результаті чого порушуються їх ріст, розвиток і розмноження. У більшості випадків препарат добре переноситься хворими. Із побічних ефектів спостерігаються нудота, головний біль, шкірні висипання. Іноді може розвиватися агранулоцитоз. У випадках передозування солюсурміну як антидот вводять унітіол.

Із препаратів п'ятивалентної сурми для лікування лейшманіозу також використовують *натрію стибоглюконат*. Препарат вводять внутрішньовенно і внутрішньом'язово. Із побічних ефектів можуть спостерігатися диспептичні розлади, блювання, порушення апетиту, артеріальна гіпотензія, біль у грудях. Також для лікування вісцерального лейшманіозу використовують *глюкантим*, *пентакаринат*, *неостибазин*, *пентостим*. Усі ці препарати – похідні п'ятивалентної сурми.

Усі названі вище препарати сурми можуть бути використані також для лікування шкірного лейшманіозу. Для місцевого застосування при шкірному лейшманіозі показаний *акрихін*, розчином якого просочують інфільтрати. Для резорбтивної дії застосовують антибіотики групи аміноглікозидів: *мономіцин*, *неоміцин*, *флориміцину сульфат*. Крім того, при шкірній формі лейшманіозу застосовують *метронідазол* та *амінохінол*.

## ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРИПАНОСОМОЗУ

Збудником трипаносомозу є *Trypanosoma gambiense* і *Trypanosoma rhodesiense* (спричиняють розвиток сонної хвороби), а також *Trypanosoma cruzi* (спричиняє хворобу Чагаса).

Препаратом вибору для лікування сонної хвороби (поширена у Південній Африці) є похідне миш'яку – *меларсонпрол*. Препарат легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Крім того, можуть бути призначені *пентамідин* і *сурамін*, однак ці препарати не проникають до центральної нервової системи, через що вони ефективні лише на ранніх стадіях захворювання, коли ще мозок не вражений паразитами. Всі ці препарати токсичні, їх застосування супроводжується великою кількістю побічних ефектів.

Для лікування хвороби Чагаса (Південна Америка) застосовують *примахін*, антибіотик *пураміцин* і ряд інших препаратів.

## ПРОТИГРИБКОВІ ЗАСОБИ

Грибкові захворювання (мікози) дуже поширені. Джерелами зараження можуть бути зовнішнє середовище (грунт, рослини та ін.), хворі люди, домашні тварини. Зараження відбувається через пошкоджену шкіру, шлунково-кишковий тракт, дихальні шляхи. Крім того, на шкірі людини, у верхніх дихальних шляхах, на слизових оболонках статевих органів, у шлунково-кишковому тракті постійно знаходяться потенціальні збудники ряду мікозів, особливо гриби роду *Candida*. Причиною перетворення сапрофітної флори у патогенну є зниження резистентності організму при імунодефіцитах (тяжкі захворювання, застосування гормонів, цитостатиків, деяких антибіотиків).

Препарати для лікування мікозів залежно від виду грибів і від локалізації процесу можна поділити на 3 групи.

1 Засоби, які застосовують для лікування захворювань, що спричинені патогенними грибами.

1.1 Засоби для лікування системних або глибоких мікозів:

- антибіотики: *амфотерицин В, мікогентин*;
- похідні імідазолу: *міконазол, кетоконазол, клотримазол*;
- похідні тріазолу: *ітраконазол, флуконазол*.

1.2 Засоби для лікування дерматомікозів:

- антибіотики: *гризеофульвін, нізорал*;
- похідні N-метилнафтолану: *тербінафін (ламізил)*;
- похідні нітрофенолу: *нітрофунгін*;
- препарати йоду: *розчин йоду спиртовий, калію йодид*.

1.3 Засоби для лікування мікозів, спричинених умовно-патогенними грибами:

- антибіотики: *ністатин, леворин, амфотерицин В, ламізил, пімафуцин*;
- похідні імідазолу: *міконазол, клотримазол*;
- біс-четвертинні амонієві солі: *декамін*.

## ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНИХ МІКОЗІВ

При глибоких або системних мікозах спостерігаються ураження печінки, кістково-суглобового апарата, лімфатичних вузлів, шлунково-кишкового тракту, мозку та його оболонок, генералізовані мікози



за типом сепсису. Глибокі мікози спостерігаються рідко і важко підлягають лікуванню. Більше половини з них – це результат активізації сапрофітних дріжджоподібних грибків. Значно рідше глибокі мікози спричинені збудниками кокцидіоїдозу, криптококозу, спіротрихозу, гістоплазмозу, бластоплазмозу та іншими. При епідермомікозах (дерматомікозах) вражаються нігті, шкіра, волосся. Збудниками їх є епітеліофіти, трихофіти, мікроспори та інші гриби. Із умовно-патогенних грибків найчастіше збудниками є дріжджоподібні гриби, іноді плісняві гриби (збудники аспергільозу).

Один із основних препаратів для лікування системних мікозів - *амфотерицин В*, який є полієновим антибіотиком, продуктом *Streptomyces nodosum*. Препарат не впливає на бактерії, рикетсії та віруси. Механізм дії амфотерицину пов'язаний з порушенням транспортної функції та проникності клітинної мембрани грибів. Селективність протигрибової дії препарату зумовлена тим, що амфотерицин взаємодіє з основним ліпідом стінки грибів – ергостеролом. Основним ліпідом клітин людини та бактерій є холестерин. Препарат спричиняє фунгістатичний ефект. Вводять амфотерицин В внутрішньовенно, у порожнини тіла, застосовують інгаляційно і місцево. Через гематоенцефалічний бар'єр антибіотик не проникає. Препарат практично не всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Близько 95% циркулюючого у крові амфотерицину В зв'язується з білками плазми. Основне місце біотрансформації – печінка. Виведення амфотерицину В відбувається повільно (за тиждень близько 20-40% введеної дози).

Амфотерицин В виявляє високу токсичність. Через це препарат вводять внутрішньовенно лише у випадках, коли мікоз загрожує життям пацієнта. Препарат розчиняють 5% розчином глюкози і вводять внутрішньовенно крапельно протягом 3-6 годин. Введення проводять через день або двічі на тиждень. Із побічних ефектів типові головний біль, лихоманка, диспепсія, зниження артеріального тиску, нефротоксичність, анемія, гіпокаліємія, порушення функції печінки, нейротоксичність, тромбофлебіти, алергічні реакції. Амфотерицин В протипоказаний при захворюваннях печінки та нирок.

Властивості *мікогептину* подібні до властивостей амфотерицину В. Препарат частково всмоктується із шлунково-кишкового тракту, виводиться із сечею. Препарат призначають всередину в таблетках протягом 10-14 днів двічі на добу. Крім того, мікогептин можна застосовувати місцево. Ентеральне приймання препарату може супро-

воджуватися розладами з боку шлунково-кишкового тракту, нирок, алергічними реакціями.

*Міконазол* – похідне імідазолу. Препарат призначають всередину, внутрішньовенно і субарахноїдально під час лікування глибоких мікозів. Міконазол застосовують місцево при ураженні слизової оболонки піхви дріжджоподібними грибами і для лікування дерматомикозів. Міконазол може стати причиною багатьох побічних ефектів: тромбофлебітів, нудоти, анемії, гіперліпідемії, гіпонатріємії, лейкопенії, алергічних реакцій. Однак мікогептин менш токсичний порівняно з амфотерицином В.

*Кетоконазол (нізорал)* при призначенні всередину легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Але препарат погано проходить через гематоенцефалічний бар'єр. Близько 90% кетоконазолу зв'язується з білками плазми крові. Нізорал зазнає метаболічних змін у печінці, виводиться з сечею та жовчю. Показаний препарат при глибоких мікозах, при ураженні слизових оболонок дріжджоподібними грибами. Кетоконазол може стати причиною диспептичних розладів та порушень функції печінки.

*Ітраконазол* – похідне тріазолу. Призначають препарат всередину. Він легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, але погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Ітраконазол зазнає метаболізму в печінці, метаболіти та незмінений препарат виводяться через нирки. Із побічних ефектів характерні диспептичні розлади, головний біль, порушення функції печінки, алергічні реакції.

*Флуконазол* також є похідним тріазолу. Призначають препарат всередину. Флуконазол легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Препарат виводиться у незміненому вигляді нирками. Показаний флуконазол для лікування грибкового менінгіту, кокцидіомікозу, кандидомікозу. Із побічних ефектів можуть спостерігатися диспептичні розлади, гепатотоксичність, шкірні прояви алергії.

## ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕПІДЕРМОМІКОЗІВ

Дерматомикози спричиняють різні види патогенних грибів: *Trichophyton violaceum*, *Microsporum lanosum*, *Achorion schonlein*, різні види *Epidermophyton* та ін.

Дуже поширені грибкові ураження нігтів (оніхомікози). Вони спричиняються дерматофітами (найчастіше *Trichophyton rubrum*), кан-

дидами і “недерматофітними” пліснявими грибами (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus spp.* та ін.). Найбільш ефективними для лікування оніхомікозів препаратами є ламізил (тербінафін), ітраконазол, кетоконазол (нізорал), гризеофульвін. Для місцевого застосування використовують мікоспор, циклопірокс, аморолфін, тіконазол та ін.

*Гризеофульвін* – антибіотик, який продукується одним із видів пліснявих грибів роду деніциліуму. Препарат має вузький спектр протигрибкової дії, спрямований на збудників дерматомікозів, таких, як трихофітони, епідермофітони, мікроспори, фавус. Гризеофульвін не впливає на кандид та збудників глибоких мікозів. Механізм дії пов'язаний з порушенням синтезу нуклеїнових кислот міцелієм ниткових грибів у результаті взаємодії гризеофульвіну з гуанідиновими основами РНК. Резистентність до гризеофульвіну практично не розвивається. Призначають гризеофульвін всередину в таблетках. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Значна кількість антибіотика накопичується у тканинах, які синтезують кератин. Тому роговий шар шкіри, нігті, волосся стають резистентними до грибів-дерматоміцетів. Однак у верхніх шарах епідермісу гризеофульвін виявляється лише через 1-2 місяці від початку лікування, а в нігтьові пластинки він взагалі не проникає, через що необхідно видаляти нігті за допомогою кератолітичних засобів. З метою створення постійно високої концентрації препарату у крові необхідно добову дозу поділити на 4 прийоми, хоча допустиме і однократне приймання добової дози препарату. Курс лікування триває 1-8 місяців. Виводиться гризеофульвін із організму через нирки та кишечник. Більша частина антибіотика зазнає метаболічних змін у печінці. Гризеофульвін може також застосовуватися місцево у вигляді лініментів. У зв'язку з тим, що гризеофульвін є потенційним канцерогеном, його використання в наш час обмежене.

*Ламізил (тербінафін)* – похідне N-метилнафталіну. Препарат порушує синтез ергостеролу (впливаючи на ранні його етапи і перешкоджаючи накопиченню сквалену) і формування клітинних мембран грибів. Ефект ламізилу – фунгіцидний. Спектр протигрибкової дії – дерматофіти та дріжджові гриби. Призначають ламізил всередину. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, накопичується у шкірі, підшкірній жировій тканині, нігтьових пластинках, волосяних фолікулах, сальних залозах. Метаболізується ламізил у печінці, виводиться через нирки. Можливе місцеве застосування лімізилу у вигляді крему двічі на добу. Показаний препарат для лікування

дерматомікозів будь-якої локалізації і кандидозів слизових оболонок. Курс лікування триває 2-6 місяців. Не рекомендують приймати ламізил вагітним жінкам та тим, що годують грудьми. Із побічних ефектів можуть спостерігатися диспептичні розлади, алергічні реакції. Місцеве застосування супроводжується свербінням та почервонінням шкіри.

*Нітрофунгін* – похідне нітрофенолу. Препарат застосовують місцево у вигляді спиртового розчину для змазувань. Ефективність нітрофунгину низька.

Для місцевого лікування мікозів використовують також *міконазол*, *клотримазол*, препарати ундециленової кислоти та її солей (*мазь “Цинкундан”, “Ундецин”, мікосептин*), препарати йоду (*розчин йоду спиртовий, калію йодид*).

## ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КАНДИДОМІКОЗІВ

Кандидомікози найчастіше вражають слизові оболонки травного каналу, бронхів, статевих органів, шкіри. Основним збудником кандидозів є *Candida albicans*.

Антибіотики *ністатин* та *леворин* виявляють фунгістатичний та фунгіцидний ефекти щодо кандид. Препарати порушують проникність клітинної мембрани грибів. Резистентність до цих антибіотиків, як правило, не спостерігається. Препарати погано всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. Препарати призначають всередину у великих дозах для лікування уражень шлунково-кишкового тракту кандидами або з профілактичною метою під час терапії антибіотиками широкого спектра дії. При ураженнях кандидами слизових оболонок рота та статевих органів антибіотики застосовують у вигляді спринцювань, зрошень, свічок.

Ністатин добре переноситься хворими. Це препарат з низькою токсичністю. Із побічних ефектів можуть спостерігатися диспептичні розлади. Леворин є більш токсичним препаратом.

*Пімафуцин (натаміцин)* – полієновий антибіотик з широким спектром протигрибкової дії. Всококочутливі до дії пімафуцину патогенні дріжджоподібні грибки роду *Candida*, менш чутливі – дерматофіти. Пімафуцин застосовують місцево під час лікування кандидозів шкіри та слизових оболонок. При кандидозі статевих органів у жінок препарат застосовують у свічках, при кандидозі кишечника призначають всередину у таблетках 4 рази на день. При дерматомікозах

пімафуцин призначають у комбінації з гризеофульвіном. Пімафуцин – малотоксичний препарат. Він може стати причиною диспептичних розладів, відчуття печіння на місці застосовування.

*Клотримазол* – похідне імідазолу. Застосовують препарат місцево при кандидозах, які резистентні до полієнових антибіотиків. Препарат має високу токсичність.

*Декамін* – препарат із групи детергентів (біс-четвертинна амонієва сіль) з високою поверхневою активністю. Декамін порушує проникність плазматичних мембран грибів, виявляє бактерицидний, фунгістатичний і фунгіцидний ефекти. Застосовують декамін у вигляді мазі, яку втирають в ураженні ділянки шкіри 1-2 рази на день протягом 2-3 тижнів. Переноситься препарат добре.

## ПРОТИГЛИСТНІ ЗАСОБИ

Протиглистними називають засоби, які вибірково діють на певні види глистів і спричиняють їх загибель, завдяки чому препарати використовують для лікування гельмінтозів різної локалізації.

В організмі людини можуть паразитувати більш ніж 250 різних видів глистів. За рахунок виділення токсичних метаболітів і механічного пошкодження органів гельмінти завдають великої шкоди організму хазяїна. Гельмінтози можуть бути причиною анемії, алергічних реакцій, порушень нервової діяльності, шлунково-кишкових розладів, порушень функції печінки, легенів, очей, кровоносних і лімфатичних судин та ін. Частота зараження людей гельмінтами досить висока.

Залежно від локалізації гельмінтів у організмі людини розрізняють кишкові та позакишкові гельмінтози. Збудниками можуть бути круглі (нематоди) і плоскі (цестооди) черви, а також сисуні (трематоди).

## ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КИШКОВИХ ГЕЛЬМІНТОЗІВ

### **Засоби для лікування кишкових нематодозів**

Для лікування кишкових нематодозів застосовують *мебендазол*, *альбендазол*, *медамін*, *левамізол*, *піперазин*, *нафтамон*, *пірвіній*, *пірантел*.

*Мебендазол* (*вермокс*) – похідне бензімідазолу. Препарат має широкий спектр антигельмінтної дії, який містить більшість видів

круглих глистів (аскариди, гострики, волосоголовець та ін.). Є дані про ефективність мебендазолу при зараженні стьожковими червами (бичачий та свинячий ціп'яки). Вермокс згубно впливає як на дорослих глистів, так і на яйця. Механізм дії мебендазолу пов'язаний з порушенням поглинання глюкози паразитами, у результаті чого страждає їх енергетичний обмін. У той самий час порушення поглинання глюкози клітинами ссавців не спостерігається. Пригнічення рухової функції та загибель гельмінтів розвиваються поступово. Виведення з калом мертвих паразитів спостерігається протягом кількох днів. Призначають мебендазол всередину під час їди або після неї. Препарат погано всмоктується із кишечника (не більше 10%). Частина препарату, яка потрапила в системний кровотік, зазнає метаболічних змін у печінці і виводиться через нирки протягом 1-2 діб. Для кращого всмоктування мебендазолу рекомендують приймати його у вигляді суспензії в соняшниковій олії. Під час лікування спеціальна дієта не потрібна. У випадку інвазії гостриками та аскаридами препарат приймають однократно. Повторне приймання рекомендують через 2 тижні. Для лікування інших гельмінтозів мебендазол призначають курсами, тривалість яких різниться залежно від виду гельмінтів. Мебендазол показаний для лікування кишкових нематодозів (аскаридозу, ентеробіозу, анкілостомідозу, трихоцефальозу, стронгілоїдозу), кишкових цестодозів (теніоз, теніаринхоз, гіменолепідоз), позакишкових нематодозів (філяріатоз, трихінельоз), позакишкових цестодозів (цистицеркоз, ехінококоз).

*Альбендазол* ефективний при кишкових нематодозах, ехінококозі і цистицеркозі. Альбендазол також згубно впливає на яйця аскарид, анкілостом і волосоголовця. Препарат порушує утилізацію глюкози гельмінтами. Призначають альбендазол всередину. Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, метаболізується у печінці. Метаболіти виводяться із організму в основному через нирки. Із побічних ефектів можливі головний біль, діарея, запаморочення, безсоння. Тривале приймання препарату може стати причиною лейкопенії, алопеції, блювання, шкірних висипань, болів у животі.

*Пірантелу памоат* – похідне піримідину. Препарат використовують при інвазіях круглими гельмінтами. Препарат порушує нервово-м'язову передачу, пригнічуючи холінестеразу, що супроводжується розвитком спастичного паралічу. Препарат погано всмоктується із шлунково-кишкового тракту (близько 50%). Із організму виводиться в основному через кишечник. Найчастіше застосовують при аскаридо-

зі, ентеробіозі, анкілостомідозі, трихостронгілоїдозі. Пірантел добре переноситься хворими. Іноді можуть спостерігатися диспептичні розлади, зниження апетиту, головний біль.

Для лікування аскаридозу часто використовують *левамізол* (*декарис*). Препарат спричиняє деполаризацію м'язових мембран гельмінтів, що супроводжується паралічем м'язів. Крім того, препарат пригнічує активність фумаратредуктази, порушуючи метаболічні процеси у гельмінтів. Однократне приймання левамізолу при аскаридозі забезпечує повну дегельмінтизацію у 90-100% пацієнтів. Із побічних ефектів при цьому іноді спостерігаються болі у животі, нудота, блювання, головний біль. Для левамізолу також характерний імономодуючий ефект. Препарат нормалізує функції фагоцитів і Т-лімфоцитів при імунодефіцитних станах. У цих випадках його призначають курсами, які тривають від 2-3 тижнів до року. Тривала терапія левамізолом може супроводжуватися розвитком ряду серйозних побічних ефектів (безсоння, порушення смаку та нюху, шкірні висипання, агранулоцитоз). Менш ефективний левамізол при анкілостомідозі і стронгілоїдозі, описані випадки позитивного ефекту препарату при позакишкових гельмінтозах, наприклад при філяріатозі.

Для лікування аскаридозу та ентеробіозу широко застосовують *піперазин* (найчастіше у вигляді адипінату). Препарат паралізує нервово-м'язовий апарат гельмінтів, що перешкоджає їхньому просуванню по кишечнику і проникненню у жовчні шляхи. Піперазин також посилює перистальтику кишечника, що створює умови для виведення гельмінтів, які виводяться живцем. Піперазин легко всмоктується із кишечника. Із організму препарат та його метаболіти виводяться із сечею. При застосуванні піперазину не потрібно додаткового призначення дієти та проносних засобів. Ефективність піперазину під час лікування аскаридозу досягає 90-100%. Крім того, препарат ефективний при ентеробіозі. Піперазин – малотоксичний препарат. Іноді він може стати причиною диспептичних розладів, головного болю.

*Нафтамон* – це моночетвертинна амонієва сполука. Препарат високоєфективний при аскаридозі та ентеробіозі. Механізм дії зумовлений паралізуючим впливом на нервово-м'язовий апарат гельмінтів. Із шлунково-кишкового тракту нафтамон всмоктується погано. Препарату властива проносна дія. Нафтамон має сильний гіркий смак, що іноді може стати причиною нудоти та блювання. Призначають нафтамон однократно натщесерце за 1-2 години до їди.

*Пірвінію памоат* використовують в основному для лікування ентеробіозу і стронгілоїдозу. Препарат пригнічує аеробне дихання гельмінтів і порушує процеси утилізації екзогенної глюкози. Препарат майже не всмоктується із кишечника, добре переноситься хворими.

## **Засоби для лікування кишкових цестодозів**

Для лікування кишкових цестодозів використовують *фенасал*, *празиквантель*, *екстракт чоловічої папороті*, *насіння гарбуза*.

*Фенасал* чинить виражений вплив на різні види стьожкових гельмінтів (свинячий та бичачий ціп'яки, широкий лентець та інші). Препарат пригнічує процеси фосфорилування у мітохондріях цестод, засвоєння кисню і глюкози паразитами, паралізує їх нервово-м'язовий апарат. Крім того, при застосуванні фенасалу руйнуються покривні тканини гельмінтів, оскільки препарат знижує їх стійкість до протеолітичних ферментів шлунково-кишкового тракту.

Лікування фенасалом потребує спеціальної підготовки хворого: вуглеводна дієта, оскільки білки зв'язують препарат і він втрачає свою активність. Напередодні ввечері хворому дозволяють лише чай і фруктові соки, а на ніч ставлять клізму. Препарат приймають вранці натщесерце. Застосування проносних засобів показане лише під час лікування теніозу (з метою попередження розвитку цистицеркозу). При лікуванні інших цестодозів проносні не призначають. *Фенасал* швидко і повністю всмоктується із шлунково-кишкового тракту, 25-30% препарату виводиться із організму із сечею, інша кількість – з калом. При застосуванні фенасалу можуть виникати побічні ефекти у вигляді нудоти, блювання, болю в животі.

*Празиквантель (билтрицид)* – високоефективний препарат для лікування кишкових цестодозів, позакишкових трематодозів і цистицеркозу. Під впливом празиквантелю у паразитів розвивається спастичний параліч, зумовлений проникненням кальцію всередину клітин гельмінтів. Паралічу гельмінтів передують короткочасне підвищення м'язової активності гельмінтів. Препарат добре всмоктується під час приймання всередину, швидко метаболізується у печінці, виводиться із організму через нирки. Із побічних ефектів можуть спостерігатися диспепсія, головний біль, запаморочення, шкірні висипання.

*Екстракт чоловічої папороті* виділяють із кореневищ цієї рослини. Препарат містить дезаспідин, дезаспідіол та інші похідні флороглюцину. Препарат призначають всередину. Із шлунково-



кишкового тракту він практично не адсорбується, але за наявності жирів його всмоктування зростає, що може стати причиною отруєнь. Препарат спричиняє параліч м'язів гельмінтів, у результаті чого вони не можуть прикріплюватися до стінок кишечника. Призначають екстракт чоловічої папороті при теніозі, теніаринхозі, дифілоботріозі, гімено-лєпідозі. У зв'язку з можливістю розвитку токсичних ефектів лікування проводять лише в умовах стаціонару. Лікування проводять за певною схемою. За 2-3 дні до призначення препарату призначають дієту, до складу якої входять пісні продукти, які легко засвоюються. Напередодні приймання препарату вечеряють склянкою чаю з сухарем. На ніч призначають сольовий проносний засіб. Вранці наступного дня ставлять очисну клізму, потім хворий приймає препарат (необхідну кількість капсул протягом 30 хвилин). Щоб прискорити евакуацію препарату із шлунка у кишечник, рекомендують запити капсули розчином гідрокарбонату натрію, який сприяє розслабленню ворота. Через 1-1,5 години дають сольовий проносний засіб, а якщо через 3 години немає ефекту, то хворому роблять очисну клізму. Під час приймання препарату можуть спостерігатися такі побічні ефекти, як головний біль, блювання, пронос. У тяжких випадках розвиваються судоми, параліч, пригнічення дихання, атрофія зорового нерва, порушення серцевої діяльності, колапс. У зв'язку з високою токсичністю препарат застосовують рідко.

*Насіння гарбуза* – давній засіб для лікування цестодозів. Антигельмінтна активність препарату зумовлена кукурбітином, який міститься у зеленій шкірочці насіння гарбуза. За два дні до початку лікування вранці призначають клізму, а ввечері – сольовий проносний засіб. Вранці в день приймання препарату обов'язково ще раз роблять очисну клізму. Курс лікування складається із 3-4 одноденних циклів з тижневою перервою. Препарат частіше приймають у вигляді відвару, який готують із подрібненого неочищеного насіння. Сировину заливають подвійною кількістю води і випарюють 2 години при повільному нагріванні на водяній бані. Після цього фільтрують і приймають натщесерце протягом 20-30 хвилин. Через 3 години дають сольовий проносний засіб, а ще через 30 хвилин ставлять очисну клізму. Для дорослих відвар готують із 500 г неочищеного насіння. Із побічних ефектів характерні диспептичні явища.

## **Засоби, що застосовують при кишкових трематодозах**

Для лікування кишкових трематодозів застосовують *чотирьохлористий етилен*. Препарат погано всмоктується із кишечника. При підготовці хворого до дегельмінтизації протягом 1-2 днів призначають їжу, яка не містить жирів, але багата на вуглеводи. Також хворому протипоказані алкогольні напої. Через 15-20 хвилин після приймання препарату хворому дають сольовий проносний засіб.

## **ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОЗАКИШКОВИХ ГЕЛЬМІНТОЗІВ**

### **Засоби для лікування позакишкових нематодозів**

Із позакишкових нематодозів найчастіше спостерігаються філяріатози (у тому числі й онхоцеркоз, при якому вражаються тканини ока). До препаратів, які застосовують при цих гельмінтозах, відносять *дитразин* та *івермектин*.

*Дитразину цитрат* – ефективний препарат для лікування філяріатозів (найвища ефективність виражена щодо мікрофілярій). Препарат легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, частково метаболізується і виводиться із сечею протягом 2 діб. Під впливом дитразину дорослі самки мікрофілярій втрачають здатність давати потомство і гинуть. Вважають, що препарат пригнічує здатність філярій протистояти фагоцитозу. Дитразин забезпечує виражений терапевтичний ефект лише на ранніх стадіях захворювання. Використовують дитразин при філяріатозах різної локалізації. Із побічних ефектів типові головний біль, слабкість, нудота, блювання. Ці ускладнення минають швидко і зумовлені дією продуктів розпаду мікрофілярій.

Високоєфективним препаратом, який діє на мікрофілярії (не впливає на макрофілярії), є *івермектин*. Це напівсинтетична макроциклічна лактонова сполука, що є продуктом актиноміцетів. Ефект розвивається після однократного приймання всередину. Механізм дії івермектину зумовлений розвитком у гельмінтів в'ялого паралічу в результаті пригнічення препаратом медіатору ГАМК. Івермектин пригнічує життєдіяльність філярій і стронгілоїд. Найвища ефективність препарату спостерігається під час лікування онхоцеркозу, особливо

при ураженні очей. Із побічних ефектів можливі лихоманка, сонливість, запаморочення, головний біль, бронхоспазми та ін.

Для лікування трихінельозу, який уражає м'язи та кишечник, ефективних препаратів немає. Деякий позитивний ефект забезпечує *мебендазол*.

## **Засоби для лікування позакишкових трематодозів**

Із трематодозів найчастіше спостерігаються шистосомози, при яких уражаються кишечник, печінка, легені, селезінка, вени сечостатевої системи і шлунково-кишкового тракту та ін. Вибір ефективних та безпечних засобів для боротьби з цими паразитами обмежений. Найбільш активним препаратом є *празиквантель (білтрицид)*, який, як правило, задовільно переноситься хворими і має широкий спектр дії. Препарат ефективний також при інших позакишкових гельмінтозах (опісторхоз, клонорхоз, парагоніmoz та ін.).

Для лікування шистосомозів також застосовують препарат сурми – *антимонілу натрію тартрат (винно-сурм'яно-натрієва сіль)*. Препарат вводять щодня внутрішньовенно повільно. Курс – 20 ін'єкцій. Препарат руйнує личинки гельмінтів, які знаходяться всередині яєць. Крім того, препарат взаємодіє з тіоловими групами ферментів анаеробного циклу, пригнічує життєдіяльність паразитів. Антимонілу натрію тартрат токсичний і часто спричиняє побічні ефекти. Виражена подразлива властивість є причиною розвитку флебітів на місці введення препарату. Потрапляння розчину під шкіру спричиняє різку болючість і набряк тканин. Можливі слабкість, головний біль, екстрасистолія, металічний присмак у роті, нудота, болі у м'язах і суглобах, зниження тиску, безсоння, висипання на шкірі, кашель, біль за грудниною, анафілактична реакція. Антимонілу натрію тартрат протипоказаний при захворюваннях серця, печінки, нирок, вагітності, не можна призначати його під час менструацій. При отруєнні препаратом як антидот використовують унітіол.

*Хлоксил* ефективний при позакишкових гельмінтозах, спричинених трематодами (опісторхоз, фасцільоз), які вражають печінку, жовчні протоки, підшлункову залозу. Препарат знижує резистентність паразитів до дії протеолітичних ферментів, що зумовлює їх загибель. Призначають хлоксил всередину. За 1-2 дні до приймання препарату і в період лікування (2 дні) обмежують вживання жирів і виключають

алкогольні напої. Ефективність препарату коливається в межах 35-40% випадків виліковування. У значної частини хворих спостерігається лише зменшення тяжкості інвазії. Яйця загиблих паразитів можуть виділятися протягом 3 місяців після лікування. Хлоксил повільно всмоктується із кишечника. Основна частина препарату виводиться з калом протягом першої доби. Частина препарату, яка потрапила в системний кровотік, затримується в організмі до 6-28 діб. Із побічних ефектів можуть спостерігатися головний біль, відчуття легкого сп'яніння, сонливість болі в ділянці печінки та серця, алергічні висипання. Препарат протипоказаний при захворюваннях печінки, ураженнях міокарда і вагітності.

Для лікування фасцильозу найефективнішими є *бітіонол* і *еметину гідрохлорид*.

При парагонімозі препарат вибору – *бітіонол*. Із побічних ефектів для препарату типова діарея.

## **Засоби для лікування позакишкових цестодозів**

Останнім часом були досягнуті певні успішні результати в лікуванні цих гельмінтозів. Так, при цистицеркозі та ехінококозі (а також трихінельозі) позитивні результати дає застосування *мебендазолу* і *альбендазолу*. Також для лікування цистицеркозу застосовують *празиквантель*, але препарат малоефективний при локалізації гельмінтів у спинному мозку та в шлуночках головного мозку.

## **ПРОТИПУХЛИННІ ЗАСОБИ**

Противухлинні (протибластомні) засоби – це засоби різної хімічної будови, які здатні пригнічувати поділ злоякісних клітин на різних стадіях клітинного циклу і використовуються для хіміотерапії пухлинних захворювань різного характеру і локалізації. Згідно з медичною статистикою злоякісні солідні пухлини і захворювання крові займають друге місце серед причин смертності людей. Причини злоякісного переродження клітин численні. Серед них – дія канцерогенів зовнішнього середовища (тютюновий дим, важкі метали, радіонукліди, промислові отрути та ін.), гормональні порушення, інфікування деякими вірусами, які здатні вбудовувати свою ДНК у хромосоми клітин людини, фізичні фактори (радіація, вплив струмів високої частоти та ін.).

У наш час в онкологічній практиці використовують більше 50 протипухлинних препаратів. До цього часу не знайдені засоби, які були б смертельно токсичні для ракових клітин і безпечні для нормальних клітин організму. Тому одним із основних принципів сучасної хіміотерапії є одночасне використання кількох препаратів з різними хімічними структурами і механізмами дії. Це дає змогу підвищити протипухлинну активність препаратів і зменшити їх несприятливу дію на організм хворого.

#### Класифікація протипухлинних препаратів

##### I Цитотоксичні засоби

###### 1 Алкілувальні сполуки:

- а) хлоретиламіни: *ембіхін, сарколізін, допан, хлорбутин, циклофосфан, проспідин*;
- б) етиленіміни: *тіофосфамід, тіодипін*;
- в) похідні метансульфонової кислоти: *мієлосан, мієлобромол*;
- г) похідні нітрозометилсечовини: *нітрозометилсечовина, ломустин, кармустин*;
- д) тріазини: *дакарбазин, прокарбазин*;
- е) сполуки платини: *цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин*.

###### 2 Антиметаболіти:

- а) антагоністи фолієвої кислоти: *метотрексат*;
- б) антагоністи пурину: *меркаптопурин*;
- в) антагоністи піримідину: *фторурацил, фторафур, цитарабін*.

###### II Антибіотики з протипухлинною активністю:

- а) актиноміцини: *дактиномицин*;
- б) антрацикліни: *рубоміцин, доксарубіцин, карміноміцин*;
- в) флеоміцини: *блеоміцин, блеоміцетин*;
- г) похідні ауреолової кислоти: *оливроміцин*;
- д) засоби різної хімічної будови: *брунеоміцин, мітоміцин*.

###### III Препарати рослинного походження:

- а) алкалоїди барвінку рожевого: *вінкристин, вінбластин*;
- б) алкалоїди тисового дерева (таксани): *таксол, таксотер*;
- в) подофілотоксини, виділені із подофіліну щитоподібного: *етопозид, теніпозид*;
- г) алкалоїди пізньоцвіту розкішного: *колхамін, колхіцин*.

###### IV Ферментні препарати: *L-аспарагіназа*.

###### V Гормони та їх антагоністи:

а) андрогени: *тестостерону пропіонат, медротестерону пропіонат, тетрастерон*;

б) естрогени: *діетилstilьбестрол, фосфестрол, етині-лестрадіол*;

в) гестогени: *оксипрогестерону капронат, медроксипрогестерону ацетат*;

г) антагоністи естрогенів: *тамоксифен, тореміфен*;

д) антагоністи андрогенів: *флутамід, андрокур*;

е) антагоністи гіпоталамічного гормону, який стимулює секрецію гонадотропних гормонів: *госерелін, лейпрорелін*;

ж) інгібітори ароматази: *аміноглютетимід, летрозол*;

з) глюкокортикостероїди: *преднізолон, дексаметазон*.

VI Цитокіни:

а) інтерферони:  *$\alpha$ -інтерферон*;

б) інтерлейкіни: *альдеслейкін*.

VII Моноклональні антитіла: *герцептин*.

Більшість протипухлинних засобів спричиняє численні побічні ефекти, які обмежують застосування препаратів. З метою зменшення або попередження цих реакцій використовують допоміжні засоби з таких груп.

I Засоби, що стимулюють кровотворення (колонієстимулювальні фактори):

а) стимулятори лейкопоезу: *лейкомакс, молграмостим, філграстим*;

б) стимулятори еритропоезу: *еритропоетин*.

II Протиблювотні засоби: *ондансетрон, тропісетрон, метоклопрамід*.

III Засоби, що посилюють імунний захист організму: *інтерферони, інтерлейкіни, препарати тимусу, левамізол*.

IV Засоби, які пригнічують прояви карциноїдного синдрому при злоякісних нейроендокринних пухлинах: *октреотид*.

V Засоби, які перешкоджають остеопорозу при метастазах пухлин у кістки: *бісфосфонати (палідронат, клодронат, золедронат та ін.)*.

## АЛКІЛУВАЛЬНІ ЗАСОБИ

До алкілувальних відносять засоби різної хімічної будови. Спільним для них є механізм дії. Вважають, що радикали алкілувальних засобів утворюють незворотні ковалентні зв'язки з різними елемента-

ми клітин організму. Найбільше значення мають зв'язки з гуанідиновими основами ДНК. У результаті відбувається “зшивання” сусідніх ниток ДНК, розривання ланцюгів, спіралі втрачають здатність розходитися, втрачаються можливості “зчитування” кодів, редуплікації, відбуваються мутації в генах (алкілувальні засоби можуть у майбутньому спричинити розвиток пухлин в інших тканинах організму).

Першим препаратом із групи хлоретиламінів був *ембіхін*. Як і більшість препаратів цієї групи, він використовується для лікування гемобластозів (хронічної лейкемії, лімфогранулематозу, лімфо- і ретикулосаркоми та ін.).

*Сарколізин* є похідним хлоретиламінів. Препарат активний при мієломній хворобі, лімфо- і ретикулосаркомах, при ряді істинних пухлин (семіномі яєчка, кістковій пухлині Юнга). При семіномі препарат ефективний навіть за наявності метастазів. Препарат вводять всередину і парентерально.

*Циклофосфан* – найефективніший препарат із групи хлоретиламінів. Препарат є, по суті, проліками, оскільки протипухлинний ефект забезпечують його активні метаболіти. Застосовують циклофосфан для лікування гемобластозів (викликає тривалі ремісії при лімфолейкозі), множинній мієломі, при раку яєчників, молочної залози, дрібноклітинному раку легенів. Препарат вводять всередину і парентерально.

Для лікування гемобластозів використовують також *допан* і *хлорбутин*. Препарати призначають всередину.

До цієї групи препаратів відносять також *проспідин*, який застосовують при раку гортані.

Із етиленімінів у наш час найчастіше застосовують *тіофосфамід*. Препарат показаний для лікування як гемобластозів (хронічний лейкоз, лімфогранулематоз, лімфосаркоматоз і ретикулосаркоматоз), так і істинних пухлин (рак яєчників, молочної залози).

Похідні метансульфонової кислоти *мієлосан* і *мієлобромол* застосовують при загостреннях хронічного мієлолейкозу. Обидва препарати призначають всередину.

Із похідних нітрозометилсечовини застосовують такі препарати, як *нітрозометилсечовина*, *кормустин*, *ломустин*. Нітрозометилсечовина ефективна при дрібноклітинному раку легенів і лімфогранулематозі. Інші препарати показані при пухлинах мозку, товстої і прямої кишки, хворобі Ходжкіна та інших лімфомах. До цієї самої групи відносять і препарат *фотемустин*, який застосовується при

злюкисній меланомі і первинних пухлинах головного мозку. Також для лікування меланоми застосовують цитотоксичні препарати із групи тріазенів – *дакарбазин* і *прокарбазин*.

Сполуки платини (*цисплатин*) використовують при злюкисних пухлинах яєчка, раку яєчників, сечового міхура, плоскоклітинному раку голови, шиї, раку ендометрія, лімфомах.

Для всіх алкілувальних препаратів характерна висока токсичність. Терапія ними супроводжується нудотою, блюванням, пригніченням кровотворення (нейтропенія, тромбоцитопенія), появою виразок шлунково-кишкового тракту, сечового міхура та ін. У наш час для стимуляції кровотворення застосовують цитокіни – *філграстим* і *молграмостим*, а також ряд *інтерлейкінів* і *еритропоетин*. Для боротьби з інфекціями використовують антибіотики.

## АНТИМЕТАБОЛІТИ

Усі протипухлинні засоби із групи антиметаболітів є структурними аналогами природних метаболітів: фолієвої кислоти, пуринів, піримідинів. Механізм їхньої дії зумовлений подібністю до цих природних метаболітів, з якими препарати вступають у конкуренцію, заміщуючи їх у сполуках організму. Але виконувати нормальні фізіологічні функції такі сполуки не можуть. Таким чином, антиметаболіти блокують процеси синтезу нуклеїнових кислот. Препарати активні лише стосовно ракових клітин, які діляться. На “дрімливі” стовбурові клітини пухлин вони не впливають.

Антагоніст фолієвої кислоти *метотрексат* і антагоніст пурину *меркаптопурин* призначають в основному при гострих лейкозах. Метотрексат виявляє вищу ефективність у дітей, а меркаптопурин – у дорослих. Крім того, обидва препарати застосовують при хоріонепітеліомі матки. Метотрексат також показаний при істинних (солідних) пухлинах, таких, як рак молочної залози. Призначають обидва препарати всередину, а метотрексат вводять також парентерально.

*Фторурацил* – антагоніст піримідину. Препарат застосовують при солідних пухлинах: рак шлунка, підшлункової залози, товстої кишки, молочної залози. У частини хворих фторурацил спричиняє тимчасову регресію пухлин. Вводять фторурацил внутрішньовенно. Для ентерального введення створено препарат капєцитабін, який є проліками. Під дією ферменту тімі-динфосфорилази пухлинних клітин препарат перетворюється у фторурацил.



*Фторафур* характеризується меншою токсичністю, ніж фторурацил. Застосовують препарат при раку молочної залози, прямої та товстої кишок, шлунка.

*Цитарабін* і *тіогуанін* застосовують при гострих мієлоїдній і лімфоїдній лейкоміях.

Антиметаболіти спричиняють такі самі ускладнення, як і алкілувальні засоби: нудоту, блювання, пригнічення кровотворення, ураження шлунково-кишкового тракту та ін. Лише меркаптопурін та тіогуанін переносяться відносно добре.

## ПРОТИПУХЛИННІ АНТИБІОТИКИ

Противухлинні антибіотики є продуктами різних видів стрептоміцетів і актиноміцетів. Це клас хімічно не однорідних сполук з різними механізмами противухлинної дії, які пригнічують синтез і функції нуклеїнових кислот.

*Дактиномицин* – продукт актиноміцетів. Препарат застосовують для лікування хоріонепітеліоми матки, пухлини Вільмса у дітей, лімфогранулематозу. Препарат вводять внутрішньовенно або в порожнини тіла.

*Олівоміцин* є похідним ауреолової кислоти. Препарат застосовують при пухлинах яєчка (семіномах), тератобластомі, ембріональному раку, лімфоепітеліомі, ретикулосаркомі, меланомі. Застосовують місцево в мазях або вводять внутрішньовенно.

Препарати із групи антрациклінів – *рубоміцин*, *доксорубіцин* (*адриаміцин*), *карміноміцин* застосовують при саркомах мезенхімального походження. А доксорубіцин – при саркомах кісток, раку молочної і щитовидної залоз, легенів, сечового міхура, яєчників та інших пухлинах. Рубоміцин застосовують при хоріонепітеліомі матки, гострому лейкозі, ретикулосаркомі. Препарат вводять внутрішньовенно.

Антибіотик *блеоміцин* (група флеоміцинів) призначають дорослим при плоскоклітинному раку слизової оболонки рота, язика, мигдалини, гортані, шкіри, шийки матки, а також при лімфогранулематозі і раку статевого члена.

*Брунеоміцин* призначають при лімфогранулематозі, ретикулосаркомі, хронічному лімфолейкозі.

Практично всі противухлинні антибіотики мають і протимікробну активність. Їх можна комбінувати з противухлинними засобами з інших груп, крім алкілувальних і антиметаболітів.

Усі протипухлинні антибіотики характеризуються високою токсичністю. Хіміотерапія з їх застосуванням супроводжується розвитком численних побічних ефектів: порушення апетиту, нудота, блювання, пронос, ураження слизових оболонок дріжджоподібними грибами, пригнічення кровотворення, випадіння волосся, лихоманка, гіпотензія, алергічні реакції. Можливий розвиток анафілактичного шоку. Іноді розвивається кардіотоксичний ефект.

## ПРЕПАРАТИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Алкалоїди барвінку рожевого – *вінкрістин* і *вінбластин* виявляють антими́тотичну дію. Препарати блокують мітоз під час метафази, порушуючи утворення і функціонування мікротрубочок веретена поділу. Розходження ниток ДНК до полюсів порушується, нитки деградують і клітина гине. Обидва препарати показані для лікування гемобластозів (гострий лейкоз, гематосаркома та ін.), раку молочної залози, нейробластоми та ін. Часто препарати комбінують з протибластомними засобами інших груп. Вводять їх внутрішньовенно. Із побічних ефектів розвиваються пригнічення кровотворення, ураження нирок, неврологічні розлади у вигляді атаксії, порушень нервово-м'язової передачі.

Препарати тисового дерева (*таксол*, *таксотер*) також виявляють протими́тотичну активність. Показані препарати при раку молочної залози, яєчників, дрібноклітинному раку легенів і епітеліальних пухлинах голови та шиї.

Препарати із коренів подофіліну щитоподібного (*етопозид* та ін.) застосовують для лікування папіломатозу гортані та сечового міхура, при дрібноклітинному раку легенів, пухлині Юінга.

Препарати пізньоцвіту осіннього та пізньоцвіту розкішного – *колхамін* та *колхіцин*. Колхамін застосовують місцево у вигляді мазей при раку шкіри, у комбінації з сарколізином при раку стравоходу, раку шлунка. Під впливом препарату злякисні клітини гинуть, а нормальні клітини епітелію практично не пошкоджуються. Лікування може супроводжуватися подразливим ефектом. Після відторгнення некротичних тканин рани заживають з гарним косметичним ефектом.

Терапія протипухлинними засобами рослинного походження супроводжується розвитком таких самих побічних ефектів, як і при застосуванні протибластомних засобів інших груп.

Також як протипухлинні препарати використовують настій і екстракт березового гриба (*бефунгін*), препарати *чистотілу*, *календули*, *дикого маку* та ряду інших рослин.

## ФЕРМЕНТНІ ПРЕПАРАТИ

Із ферментних засобів використовують *L-аспарагіназу* для лікування гострої лімфобластної лейкемії і лімфосаркоми. Цей препарат руйнує *L-аспарагін*, який необхідний для синтезу білка, ДНК і РНК. Із побічних ефектів можливі токсичний вплив на нирки, печінку, підшлункову залозу, центральну нервову систему.

## ГОРМОНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ТА ЇХ АНАЛОГИ

До цієї групи препаратів входять чоловічі та жіночі статеві гормони, їх антагоністи, а також глюкокортикоїди, які відіграють швидше допоміжну роль. Статеві гормони використовують для лікування злоякісних новоутворень передміхурової залози, яєчників, матки та молочної залози. Є дані про те, що під впливом статевих гормонів пухлинні клітини не гинуть, а лише гальмуються їх поділ та метастазування.

Андрогени (*тестенат*, *медротестерону пропіонат*, *тестостерону пропіонат* та ін.) застосовують при раку молочної залози у жінок зі збереженим менструальним циклом і у випадку, коли менопауза не перевищує 5 років. Андрогени у цих випадках пригнічують продукцію естрогенів. При використанні великих доз андрогенів можуть спостерігатися вірилізація (ріст волосся за чоловічим типом, огрубіння голосу), запаморочення, нудота та ін.

У жінок з менопаузою більше 5 років при раку молочної залози застосовують естрогени (*етинілестрадіол*, *синестрол*, *фосфестрол*, *діетилстильбестрол*). У таких хворих естрогени пригнічують продукцію гонадотропних гормонів гіпофіза, які опосередковано стимулюють ріст пухлинних клітин. Естрогени, крім того, застосовують при раку передміхурової залози. У даному випадку вони пригнічують функцію природних андрогенів. Одним із препаратів для лікування раку передміхурової залози є фосфестрол (натрієва сіль дифосфорного ефіру діетилстильбестролу). В організмі під дією кислоти фосфатази пухлинних клітин із фосфестролу утворюється діетилстильбестрол. Препарат характеризується швидким розвитком ефекту і низькою токсичністю порівняно з діетилстильбестролом. Фосфестрол вво-

дять внутрішньовенно і всередину. Однак через 1-2 роки застосування пухлинні клітини втрачають чутливість до естрогенних препаратів. При застосуванні естрогенів у чоловіків можуть спостерігатися фемінізація, диспептичні розлади, шкірне свербіння, геморагічні висипання.

При раку матки (ендометрія) застосовують гестогени (*медроксипрогестерону ацетат* та ін.), які спричиняють регресію пухлини у значної частини хворих.

Терапію статевими гормонами в онкології поєднують, як правило, з хірургічними та променевими методами лікування.

Протипухлинна активність притаманна також синтетичним агоністам гормону, який вивільняє гонадотропні гормони. Це *лейпрорелін*, *гозерелін* та ін., які при регулярному прийманні зменшують секрецію гонадотропних гормонів передньої частини гіпофіза. Застосовують препарати при раку передміхурової залози.

*Глюкокортикоїди* та препарати *АКТГ* в онкології часто застосовують для лікування гострих лейкозів у дітей, а також при лімфогранулематозі, хронічному лімфолейкозі, лімфосаркомі.

Створення препаратів – антагоністів гормонів виявилось важливим для онкології. Так, антиестрогенні препарати (*тамоксифен*, *тореміфен* та ін.) здатні зв'язуватися з естрогенними рецепторами пухлинних клітин молочної залози і перешкоджати стимулювальному впливу на них естрогенів. Показані препарати для приймання всередину при естрогензалежних пухлинах молочної залози, особливо у жінок у менопаузі. Під час приймання препаратів можливі побічні ефекти у вигляді вагінальних кровотеч, почервоніння шкіри з відчуттям жару, блювання, дерматитів та ін.

Створені антиандрогенні засоби (*флутамід*, *андрокур* та ін.). Механізм їх дії пов'язаний з гальмуванням транспорту і зв'язування дегідротестостерону у клітинах передміхурової залози. Це затримує ріст пухлинних клітин у передміхуровій залозі. Призначають препарати всередину. Антиандрогенні засоби виявляють високу ефективність і у більшості хворих спричиняють тривалу ремісію. Переносяться препарати добре. Тривала терапія ними може супроводжуватися розвитком гінекомастії. Статева функція, як правило, не страждає.

У наш час створені препарати, які пригнічують синтез гормонів у організмі. Це інгібітори ароматази. У постменопаузний період естрогени утворюються із андрогенів, що синтезуються корою надниркових залоз. Регулює цей процес фермент ароматаза. Блокування ферме-

нту порушує утворення естрогенів. До таких препаратів відносять летрозол, *аміноглютетимід* та ін. Застосовують їх при раку молочної залози у постменопаузному періоді. Із побічних ефектів можуть спостерігатися головний біль, диспепсія, шкірні висипання, вагінальні кров'янисті виділення, загальна слабкість та ін.

## ЦИТОКІНИ

Із групи цитокінів застосовують інтерферони та інтерлейкіни. Із інтерферонів у комплексному лікуванні ряду пухлин застосовують *рекомбінантний людський інтерферон  $\alpha$* . Він активує макрофаги, Т-лімфоцити і клітини-кілери. Препарат ефективний при мієлоїдній хворобі, саркомі Капоші та ін. Вводять препарат парентерально. Із побічних ефектів можуть спостерігатися лихоманка, головний біль, міалгії, артралгії, диспепсія, порушення кровотворення, дисфункція щитовидної залози та ін.

Із інтерлейкінів в онкології застосовують *інтерлейкін-2 (пролейкін)*. Препарат стимулює розмноження і диференціювання Т-хелперів і Т-цитотоксичних клітин, активує макрофаги, посилює проліферацію В-лімфоцитів і підвищує активність Т-кілерів. Препарат одержують методом генної інженерії. Вводять його парентерально. Із побічних ефектів можливі гіпотензія, набряк легенів, пригнічення кровотворення, нефротоксичність, ураження ЦНС, алергічні реакції.

## МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА

До цієї групи відносять *герцептин (трастузумаб)* і *ритуксимаб (мабтера)*. Препарати одержують методом генної інженерії. Вводять їх внутрішньовенно. Як правило, їх комбінують з іншими протипухлинними засобами.

Герцептин є антитілом щодо антигенних HER-2-рецепторів ракових клітин молочної залози. Надмірна активація цих рецепторів у 20-30% хворих призводить до проліферації і пухлинної трансформації клітин. Препарат блокує цей вид рецепторів, що призводить до цитотоксичного ефекту. Використовують препарат при раку молочної залози з метастазами при гіперекспресії HER-2-рецепторів.

Ритуксимаб взаємодіє з CD20 антигеном, який локалізується на мембранах В-клітин неходжкінських лімфом.

Побічні ефекти моноклональних антитіл – лихоманка, нудота, блювання, шкірні висипання, головний біль, гіпотензія, набряки, бронхоспазм, кашель, лімфопенія, лейкопенія та інші.

## **РАДІОПРОТЕКТОРИ. ПРЕПАРАТИ, ЯКІ СПРИЯЮТЬ ВИВЕДЕННЮ РАДІОНУКЛІДІВ**

Радіопротектори – це лікарські засоби, які використовують при загрозі променевого ураження, під час променевої терапії онкологічних хворих, під час роботи з радіонуклідами. Препарати попереджають деструктивну дію іонізуючого опромінення або зменшують його наслідки.

Класифікація радіопротекторів

1 Сірковмісні сполуки.

1.1 Сірковмісні амінокислоти (*цистеїн, метіонін*) та їх похідні (*цистаміну гідрохлорид, таурин, ацетилцистеїн*).

1.2 Сірковмісні сполуки інших груп (*унітіол, β-меркаптоетиламід, β-аміноетил, ізотіуроніл, цистифос, гамафос*).

2 Біогенні аміни (*серотоніну адипінат, мексамін, адреналін* та ін.).

3 Амінокислоти (*кислота глутамінова, кислота аспарагінова*) та їх похідні (*аспаркам, панангін*).

4 Похідні нуклеотидів і нуклеозидів (*натрію нуклеїнат, метилурацил, рибоксин, фосфаден, АТФ*).

5 Спирти (*батилоловий спирт*).

6 Вітамінні препарати (*рутин, кислота аскорбінова, піридоксин, токоферол, нікотинамід, метилметіонінсульфоній*).

7 Антиоксиданти.

7.1 Антиоксиданти прямої дії (*токоферол, убіхінон, фітопрепарати*).

7.2 Антиоксиданти непрямой дії (*препарати мелену, амінокислот, цинку, міді, кофеїн*).

8 Біополімери (*зимозан* та ін.).

9 Естрогени (*естрадіол, похідні вазопресину* та ін.).

10 Полісахариди (*продигіозан*).

11 Комплексоми (*пентацин, тетацин-кальцій* та ін.).

12 Сорбенти (*ентеросорбент СКН, силікагель, активоване вугілля, карболонг, карбюлоза та ін.*).

13 Фітопрепарати (*рідкий екстракт настойки женьшенью, аралії, лимонника китайського, елеутерокока, поліфенольні сполуки та ін.*).

14 Метгемоглобінутворювачі (*натрію нітрит, метиленовий синій*).

Відповідно до тривалості дії виділяють препарати короткої та тривалої дії. Радіопротектори короткої дії починають діяти через 0,5-4 години після введення в організм і призначені для захисту організму від однократного або відносно короткотривалого впливу іонізуючого опромінення високого рівня. Вводять ці препарати в максимальних дозах. До цієї групи відносять сірковмісні сполуки, біогенні аміни і препарати, які порушують в організмі постачання тканин киснем (метгемоглобінутворювачі, натрію нітрат та ін.).

Радіопротектори тривалої дії застосовуються у випадках тривалого впливу іонізуючого опромінення відносно невисокого рівня. До зазначеної групи препаратів відносять сполуки різної хімічної будови. Їх поділяють на засоби з гіпоксичним механізмом дії та засоби з негіпоксичним механізмом дії.

Засоби з гіпоксичним механізмом дії – це біологічно активні аміни і метгемоглобінутворювачі. До препаратів з негіпоксичним механізмом дії відносять сірковмісні сполуки і препарати інших груп.

Для профілактики і лікування променевої хвороби частіше за інші застосовують мексамін та цистаміну гідрохлорид.

Важливим відкриттям було виявлення закономірності між гіпоксією та пошкоджувальною дією іонізуючого опромінення. Чим більша гіпоксія організму, тим менший пошкоджувальний вплив опромінення. Через це препарати, які спазмують судини, зменшують напруження кисню в крові і тим самим сприяють розвитку гіпоксії, пригнічують перекисне окиснення і подвоєння ДНК при збільшенні синтезу білка і виявляють радіопротекторну дію. Такі властивості характерні для біогенних амінів (крім мексаміну).

*Мексамін* за хімічною структурою близький до серотоніну. Препарат викликає скорочення гладеньких м'язів у організмі, виявляє седативний вплив на ЦНС. Препарат призначають всередину за 30-40 хвилин до сеансу променевої терапії. Переноситься мексамін добре.

Сірковмісні сполуки – найбільш активні радіопротектори, активність яких зумовлена наявністю сульфгідрильних груп. Препарати

пригнічують вільні радикали у клітинах організму й утворюють комплекси з важкими металами, нормалізують білковий обмін на рівні ДНК і підвищують вміст цАМФ. *Цистаміну гідрохлорид* призначають у таблетках всередину за 1 годину до опромінення. Тривалість ефекту – 5 годин. Препарат застосовують для профілактики і лікування хронічної променевої хвороби. У випадках гострої променевої хвороби лікувальний ефект не спостерігається.

*N-амінопропенофенол* перетворює гемоглобін у метгемоглобін, створюючи умови “транспортної” гіпоксії.

Ціаніди також виявляють радіопротекторний ефект, який зумовлений блокуванням активності дихальних ферментів (цитохромоксидаз), які забезпечують перенесення електронів від цитохрому до кисню.

Препарати з естрогенною активністю підвищують резистентність організму до іонізуючого опромінення. Механізм їх дії пов'язаний з підвищенням рівня естрогенів, які забезпечують адаптацію організму до екстремальних умов та пошкоджувальних впливів. Препарати захищають кістковий мозок, щитовидну залозу, знижують катаболічну дію опромінення, активують імунну систему (фагоцитоз).

Радіопротекторні властивості притаманні ряду високомолекулярних сполук (полісахариди, нуклеїнові кислоти, спирти, синтетичні полімери). Їх захисний ефект проявляється через 0,5-2 години з моменту вживання і триває до 3 діб. Механізм дії зумовлений стимуляцією синтезу нуклеїнових кислот, регенерацією клітин кісткового мозку. Із полісахаридів найвища активність притаманна зимозану, який захищає кровотворення від негативного впливу протипухлинних препаратів та іонізуючого опромінення. Препарат вводять внутрішньом'язово 5-10 разів на добу.

*Батилол* захищає білий та червоний кров'яні ростки від іонізуючого опромінення протягом 4-6 тижнів. Призначають препарат всередину з вершковим маслом або рослинною олією, які покращують його всмоктування.

Для захисту поверхні шкіри від іонізуючого опромінення призначають *лінімент тезану*, який наносять на шкіру перед сеансом опромінення.

Радіопротекторні властивості притаманні антиоксидантам прямої дії: *токоферолу, нікотинаміді, аскорбіновій кислоті, рибофлавіну, піридоксину, препаратам женьшеню, китайського лимонника, маньжурської аралії, елеутерокока* та ін.



Останніми роками виявлені антиоксидантні властивості препаратів *селену*. Їх непряма антиоксидантна дія зумовлена стимуляцією ферментів антиоксидантної системи клітин (селен активує глутатіонпероксидазу, сприяє синтезу цитохрому С та убіхінону). Також антиоксидантні властивості характерні для сполук цинку, міді, попередників глутатіону, лінолевої кислоти, кофеїну.

Препарати, які стимулюють лейкопоез (*натрію нуклеїнат, метилурацил*) також забезпечують радіопротекторний ефект. Деякі радіопротекторні властивості характерні для простагландинів, вазопресину, ацетилхоліну.

Зв'язуванню радіонуклідів сприяють комплексопи (*пентацин, тетацин-кальцій, альгінати*), сорбенти (*активоване вугілля, ентеросорбент СКН, силікагель, карболонг та ін.*), *пектини, рослинна клітковина, карбоксиметилцелюлоза (карбюлоза)*.

## НЕВІТАМІННІ КОФАКТОРИ

До невітамінних кофакторів відносять ендогенні метаболіти, які беруть участь у регуляції різних біохімічних реакцій. Частково вони надходять в організм ззовні. При певних умовах можлива їх недостатність. До вітамінних кофакторів відносять *карнітин, ліпоєву кислоту, рибоксин, оротат калію, фосфаден* та ін.

*Карнітин* утворюється у печінці і нирках під дією ферменту гідроксилази. Частина карнітину може надходити в організм з харчовими продуктами тваринного походження. Як препарат використовують карнітину хлорид, який отримують синтетичним шляхом. Карнітин каталізує реакції утворення ацетил-КоА. За недостатності карнітину порушуються утилізація амінокислот, синтез білка, уповільнюється ріст і розвиток організму. Ацетил-КоА необхідний для утворення ферменту піруватоксидази, яка бере участь у реакціях глюконеогенезу. Недостатність карнітину супроводжується розвитком гіпоглікемії, порушенням синтезу нейромедіаторів (ацетилхоліну та інших), фосфатидилхоліну (основного компонента сурфактанта у легенях). В умовах дефіциту ацетил-КоА порушується утилізація довголанцюгових жирних кислот, які в мітохондріях зазнають  $\beta$ -окиснення, що необхідно для утворення АТФ. Недостатність карнітину супроводжується відкладанням ліпідів у м'язовій тканині (міокарді, скелетних м'язах), що порушує їх скоротливу активність. Крім того, карнітин обмежує окис-

нення ліпідів, нормалізує утворення гідроперекисів жирних кислот і цим зберігає цілісність клітинних мембран. Застосовують препарат всередину у вигляді 20% розчину по 1 чайній ложці 2-3 рази на день за 30 хвилин до їди. Курс лікування триває 2-3 місяці. Показаний карнітин за його недостатності у недоношених дітей, які перебувають на штучному харчуванні; у пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі (у цьому випадку карнітин виводиться із організму і відбувається накопичення ацильних ефірів); у пацієнтів, які перебувають в умовах, коли різко підвищені витрати карнітину (при гіпоксії, дифтерії, прийманні вальпроєвої кислоти та ін.); при профузних проносах; при кардіоміопатіях різного генезу, у тому числі при токсичному міокардиті, дифтерії та ін.; при дистрес-синдромі у недоношених дітей, оскільки карнітин сприяє синтезу сурфактанта в легенях (ефективність карнітину в даному випадку близька до ефективності глюкокортикоїдів). Карнітин також застосовують для лікування органічної ацидемії (підвищення в плазмі крові рівня органічних кислот), серцево-легеневій недостатності та хронічній гіпоксії. При нетяжких формах тиреотоксикозу карнітин покращує стан хворих і сприяє збільшенню маси тіла. Переноситься карнітин добре. Іноді можуть спостерігатися болі у шлунку. В таких випадках необхідно зменшити дозу препарату.

*Ліпоева кислота* утворюється в організмі, а також частково надходить із м'ясними продуктами. Це кофактор багатьох ферментів вуглеводного та жирового обмінів. Ліпоева кислота активує ферменти циклу Кребса, знижує рівень молочної кислоти і явища внутрішньоклітинного ацидозу, стимулює утворення КоА. Ліпоева кислота обмежує відкладання жирів у печінці, проявляючи гепатопротекторні властивості. Також вона активує білковий обмін. Завдяки здатності перетворюватися в дегідроліпоеву вона бере участь у транспорті водню у мітохондріях. Крім того, ліпоева кислота містить тіолові групи, за рахунок яких нормалізує перекисне окиснення ліпідів і перетворення оксигемоглобіну в метгемоглобін (антиоксидантна активність). Призначають ліпоеву кислоту всередину в порошках або таблетках по 0,012 або 0,025 г, або вводять внутрішньом'язово у вигляді 0,5% розчину по 2 мл в ампулах 1 раз на день. Показання до застосування ліпоевої кислоти:

- цукровий діабет;
- гострі та хронічні гепатити;
- гострі отруєння гепатотоксичними засобами;
- гіпотрофії у дітей;

- профілактика атеросклерозу в сім'ях, які страждають від нього.

Із побічних ефектів можливі диспепсія, алергічні реакції, підвищена секреція шлункового соку.

*Рибоксин (інозин)* є нуклеозидом, похідним пурину. Його розглядають як попередник АТФ. Препарат активує синтез нуклеїнових кислот, регенерацію тканин (особливо міокарда і слизової оболонки шлунково-кишкового тракту), підвищує ударний об'єм міокарда. Рибоксин підвищує кровопостачання тканин, зменшує агрегацію тромбоцитів. Призначають рибоксин всередину в таблетках по 0,2 г 3-4 рази на день або вводять внутрішньовенно повільно по 10 мл 2% ампульного розчину. Показання до застосування рибоксину:

- ішемічна хвороба серця та аритмії;
- гепатити, цироз печінки;
- виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки;
- отруєння ксантинами;
- урокопропорфірія.

Рибоксин добре переноситься. Із побічних ефектів можливі свербіння, гіперемія шкіри, загострення подагри.

*Калію оротат* – попередник піримідинових нуклеотидів. Препарат виявляє анаболічну активність. Призначають його всередину в талетках по 0,5 г 2-3 рази на день. Курс лікування триває 3-5 тижнів. Показання до застосування:

- гіпотрофія у дітей;
- хронічна серцева недостатність, інфаркт міокарда, аритмії;
- токсичний гепатит;
- лейкопенія, гіпохромна анемія;
- виразки, рани, що погано заживають;
- прогресуюча м'язова дистрофія.

*Фосфаден (аденозинмонофосфат)* – попередник АТФ. Препарат проникає всередину клітин, активує синтез АТФ. Фосфаден входить до складу ферментів, що активують окисно-відновні процеси. Призначають фосфаден всередину в таблетках по 0,025 і 0,05 г 3-4 рази на день або вводять внутрішньом'язово по 1 мл 2% ампульного розчину. Показання до застосування:

- отруєння свинцем з явищами поліневриту;
- гостра переміжна порфірія;
- хронічний ендартеріїт, тромбофлебіт (препарат розширює судини та зменшує агрегацію тромбоцитів);

- захворювання печінки;
- ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність.

Переноситься препарат добре. Іноді можуть спостерігатися диспепсія, запаморочення, тахікардія, алергічні реакції.

## **РОЛЬ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ЦИНКУ І МІДІ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ**

*Цинк* необхідний для синтезу більш ніж 90 ферментів в організмі людини. Цей мікроелемент активує ферменти, які контролюють синтез ДНК. Під впливом цинку покращується білковий обмін, активується регенерація тканин, збільшується маса тіла. Цинк необхідний для функціонування інсуліну та статевих гормонів, нормальної роботи карбоксипептидаз підшлункової залози, ангіотензинконвертуючого фермента, алкогольдегідрогенази в печінці та сітківці, лужної фосфатази в кістках, кишечнику та нирках. Цинк підтримує стабільність клітинних мембран, обмежуючи виділення гістаміну із тучних клітин і утворення вільних радикалів. Цинк нормалізує функції лімфоїдної тканини та імунної системи. Препарати цинку призначають у вигляді оксиду цинку всередину після їди, запиваючи молоком або фруктовими соками. З профілактичною метою призначають препарат у дозах, які дорівнюють добовій потребі в мікроелементі (0,015-0,025 г для дорослих і 0,01-0,015 г для грудних дітей). З лікувальною метою призначають по 0,02-0,05 г на добу. Курс лікування триває 1-3 місяці. Застосовують препарати за такими показаннями.

1 Профілактика і лікування гіподинамій.

2 Вагітним жінкам, особливо в останньому триместрі. Гіпоцинкемія може бути однією з причин внутрішньоутробної гіпотрофії плода.

3 Недоношеним дітям.

4 Дітям, яких годують пастеризованим жіночим молоком, або які перебувають на парентеральному харчуванні.

5 Патології, які супроводжуються гіпоцинкемією: захворювання нирок, печінки, гіповітаміноз Д, опіки, псоріаз, ентерити, глистні інвазії.

6 Гострі респіраторні інфекції.

Препарати *міді* є кофакторами багатьох ферментів. За участю міді відбувається всмоктування заліза у шлунково-кишковому тракті і

введення його в структуру гема. Мідь бере участь у синтезі порфірину, контролює дозрівання ретикулоцитів. Вона необхідна для активації супероксиддисмутази – ферменту, який перешкоджає вільнорадикальним реакціям і захищає клітинні мембрани від пошкодження.

Міді сульфат призначають всередину в порошках або по 5-15 крапель 1% розчину в молоці під час їди 2-3 рази на день. Показання до застосування міді сульфату такі.

1 Профілактика і лікування гіпокупемії (найчастіше трапляється у недоношених дітей).

2 Грудним дітям, які харчуються коров'ячим або пастеризованим материнським молоком.

3 Дітям, які перебувають на парентеральному харчуванні.

4 Лікування гіпохромних анемії, резистентних до терапії іншими лікарськими засобами.

## **ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ**

У практичній діяльності лікарям нерідко доводиться мати справу з гострими отруєннями, які виникають в результаті випадкового або навмисного приймання токсичних хімічних речовин. За статистикою гострі отруєння становлять 40% від загальної кількості випадків невідкладної допомоги, наданої в лікарнях. Із них у 25% випадків було необхідним надання допомоги у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії. Смертність при гострих отруєннях становить близько 4%.

Максимальна кількість отруєнь (випадкові отруєння) припадає на дітей віком від 1 до 4 років. Серед дорослих спостерігаються як випадкові, так і навмисні (суїцидальні) отруєння. Причому навмисні отруєння поширені серед молодих людей віком від 16 до 20 років і у похилому віці. Домінують отруєння алкоголем, лікарськими засобами (снодійними, антигіпертензивними засобами та ін.), засобами побутової хімії (інсектицидами, барвниками, бензином, гасом, антифризами, рідинами для виведення плям та ін.). Влітку часті отруєння такими рослинами, як беладона, вороняче око, дурман та ін., грибами (особливо блідою поганкою). Часто трапляються випадки токсикоманій серед підлітків, які вдихають інсектициди (“Карбофос”, “Хлорофос”), клеї, бензин, газ та ін. Це часто супроводжується тяжкими отруєннями зі смертельними наслідками. Потрібно зазначити, що препарати, які

містять толуол, спричиняють стан, що нагадує дію галюциногену ЛСД (диетиламід у лізергінової кислоти). Такі препарати можуть стати причиною психічної залежності і швидкої деградації особистості.

Виділяють гострі та хронічні отруєння. Хронічні отруєння розвиваються у результаті повторного поглинання малих доз токсичних речовин і характеризуються повільним прогресивним розвитком симптомів. Більшість професійних захворювань, спричинених дією токсичних речовин, є хронічними отруєннями.

Гострі отруєння характеризуються раптовим початком, швидким розвитком (від кількох годин до кількох днів). У ряді випадків такі отруєння призводять до смерті пацієнта. Особливо виділяють надгострі отруєння, коли симптоми наростають надзвичайно швидко і пацієнт помирає через короткий проміжок часу. Наприклад, людина помирає через 15 хвилин після вживання паратіону натщесерце.

Лікування гострих отруєнь включає ряд заходів:

- 1) видалення отрути із організму;
- 2) інактивацію токсичної речовини;
- 3) симптоматичну терапію (підтримку функцій організму).

## **ВИДАЛЕННЯ ОТРУТИ**

### **Видалення отрути, що не всмокталася**

При потраплянні крапель токсичних речовин на шкіру необхідно промити шкіру теплою водою з милом. Існують і специфічні протиотрути, які нейтралізують або перешкоджають впливу отрути на шкіру. У випадках потрапляння отрути на кон'юнктиву або рогівку ока їх необхідно промити теплим фізіологічним розчином, молоком або водою протягом 10-15 хвилин. Після цього у кон'юнктивальний мішок закачують 0,5-1% розчин дикаїну. При потраплянні в око фосфорорганічних речовин очі промивають 3% розчином гідрокарбонату натрію.

У випадках, коли в очі потрапив розчин кислоти або лугу, промивання слизових оболонок лужним або кислим розчином протипоказане, оскільки при цьому можливе пошкодження тканин ока. Постраждалого потрібно доставити до офтальмолога.

При укусах змій місцево накладають холод на 6-8 годин. Показані циркуляторні новокаїнові блокади вище від місця укусу.

Для видалення отрути із шлунка і кишечника провокують блювання або роблять промивання шлунка. У випадку, коли отрута була

прийнята тільки що, необхідно спровокувати блювання. З цією метою використовують 5-10% розчин натрію хлориду (2-4 чайні ложки кухонної солі на склянку води). Такий розчин подразнює слизову оболонку шлунка, що супроводжується спазмом пілоричного сфінктера і затримкою надходження отрути до кишечника. У результаті всмоктування отрути зменшується. Дітям можна призначати сироп блювотно-го кореня, який провокує блювання через 5-20 хвилин. Дорослим і дітям після 5 років можна призначати внутрішньом'язово або під шкіру апоморфін. Одночасно з метою попередження зниження артеріального тиску вводять внутрішньом'язово ефедрин. Блювання не можна провокувати у таких випадках:

- у хворих, які перебувають у непритомному стані, оскільки при цьому розслаблений надгортанник і блювотні маси можуть потрапити у дихальні шляхи, спричиняючи їх обструкцію або аспіраторну бронхопневмонію;
- при отруєннях бензином, гасом, скипидаром, кислотами та лугами, фенолом та іншими засобами, які подразнюють слизові оболонки (під час блювання крапельки цих речовин можуть потрапляти у дихальні шляхи і спричинити пошкодження та пневмонії, які можуть призвести до смерті хворого).

В інших випадках промивання шлунка необхідно робити обов'язково, навіть після блювання. Шлунок промивають теплою рідиною, щоб уникнути переохолодження організму. Краще промивати шлунок фізіологічним розчином, реополіглюкіном, калію перманганатом. За необхідності до розчинів додають активоване вугілля та інші антидоти. Промивання проводять кілька разів з інтервалом 3-4 години до повного очищення його від речовини. Для промивання шлунка можна використовувати розчин яєчного білка (12 білків на 1 літр кип'яченої води), молоко. Але не можна промивати шлунок молоком у випадках отруєнь жиророзчинними речовинами, оскільки молочні жири можуть сприяти всмоктуванню отрути, розслабленню пілоричного сфінктера і переходу отрути у кишечник.

Деякі отрути здатні повторно надходити із крові у шлунок і, знову всмоктуючись, тривалий час створювати високу концентрацію в крові. У таких випадках промивання проводять 3-4 рази і більше протягом перших 2 діб (отруєння морфіном, ноксиромом та ін.). Після промивання необхідно призначити активоване вугілля, яке сорбує залишки отрути.

У випадках отруєння жиророзчинними речовинами перед промиванням шлунка вводять вазелінове масло (3 мл на 1 кг маси). Потім призначають сольовий проносний засіб і, крім того, проводять промивання кишечника. Сольові проносні засоби (магнію та натрію сульфат) очищають весь кишечник. Вазелінове масло розчиняє жиророзчинні сполуки (гас, бензин, скипидар та ін.), але не сприяє їх всмоктуванню.

Клізми краще проводити сифонні. Кількість води для сифонних клізм – 8-10 л.

## **Видалення токсичної речовини із кровотоку**

Перш ніж проводити ці заходи, необхідно забезпечити надходження свіжого повітря до хворого і ввести аналептики (кофеїн, етимізол) або забезпечити вдихання карбогену. При отруєнні подразнювальними речовинами для профілактики набряку легенів забороняють хворому робити активні рухи, зігрівають його, дають вдихнути кисень. Кисень потрібно зволожувати, пропускаючи його через воду в апараті Боброва. При появі ознак набряку легенів призначають піногасні речовини: етиловий спирт або антифомсилан. Потім проводять заходи, спрямовані на видалення отрути із організму. Для цієї мети проводять форсований діурез, гемодіаліз, гемосорбцію, заміщення крові та ін.

Форсований діурез використовують для виведення водорозчинних речовин та їх метаболітів із крові, за умови, що ці речовини погано зв'язуються із білками та ліпідами крові (так звані діалізабельні отрути).

Проведення форсованого діурезу залежить від тяжкості отруєння. При легкому ступені отруєння людині призначають велику кількість питної води і фуросемід всередину. Кількість випитої води протягом 8-12 годин повинна бути не нижчою від добової потреби в рідині. У випадках середнього ступеня тяжкості отруєння рідину, здатну зв'язувати отруту, вводять внутрішньовенно (гемодез, поліглюкін, реополіглюкін та ін.) при отруєнні кислотами (барбітуратами, саліцилатами, оцтовою кислотою та ін.) до рідини додають 2-4% розчин натрію гідрокарбонату. Потім продовжують введення 10% розчину глюкози з додаванням калію хлориду. У тяжких випадках отруєння додатково до водного навантаження призначають сечогінні. Протягом години вводять гемодез, реополіглюкін, розчин натрію гідрокарбонату, а потім осмотичні діуретики (маніт) або “петльові” діуретики (фуросе-



мід). Після цього внутрішньовенно вводять рідину в об'ємі, який дорівнює об'єму виведеної сечі. У випадках надтяжкого (термінального) отруєння спочатку проводять заходи, які спрямовані на відновлення дихання і кровообігу, а потім проводять форсований діурез. Форсований діурез протипоказаний при гострій та хронічній серцево-судинній недостатності, порушенні екскреторної функції нирок. У хворих після 50 років ефективність форсованого діурезу знижена.

Процедура заміщення крові ефективна у випадках, коли об'єм для переливання у 1,5-2 рази перевищує об'єм крові реципієнта. До кожних 500 мл цитратної крові додають 10 мл 10% розчину кальцію хлориду для профілактики гіпокальціємії. Заміщення крові дає задовільні наслідки за умови проведення в перші години після отруєння. Заміщення крові через 8-29 годин з моменту отруєння, як правило, не ефективне.

Перитонеальний діаліз базується на можливості переходу токсичної речовини із організму у перитонеальну рідину, яка знаходиться у черевній порожнині. Для перитонеального діалізу використовують розчин Рінгера з додаванням глюкози, 5% розчин альбуміну. У випадках отруєння кислотами додають розчин натрію гідрокарбонату. Для профілактики інфекції до рідини додають антибіотики. Введену у черевну порожнину рідину залишають там на 45-60 хвилин і відкачують, реєструючи введеній і виведений об'єми.

Гемодіаліз показаний при отруєнні діалізабельними отрутами і при розвитку гострої ниркової недостатності. Чим раніше розпочата ця процедура, тим більше шансів на успіх.

Гемосорбція – це процедура пропускання крові через колонки зі спеціальними сортами активованого вугілля або іонообмінних смол. За допомогою гемосорбції видаляють не лише діалізабельні речовини, але й інші отрути.

## **Усунення дії (інактивація) токсичної речовини**

У випадках, коли відомо, яка речовина стала причиною отрути, застосовують антидоти. Антидотами називають засоби для специфічного лікування отруєнь хімічними речовинами. Розрізняють 3 групи антидотів:

- 1) антидоти, які зв'язують отруту і сприяють її видаленню;
- 2) антидоти, які прискорюють біотрансформацію отрути в нетоксичні продукти;
- 3) антидоти – фармакологічні антагоністи.

## Антидоти, які зв'язують отруту і сприяють її видаленню із організму

До таких препаратів належить *унітіол*, який зв'язує важкі метали (ртуть, вісмут, мідь, цинк, золото, нікель, хром), миш'як, серцеві глікозиди. Комплекси, що утворюються при цьому, легко розчинні у воді і добре виводяться із організму через нирки. З такими металами, як залізо, срібло, свинець, кадмій, унітіол утворює нестійкі комплекси, що швидко дисоціюють. Через це при отруєнні цими металами унітіол не застосовують. Вводять препарат внутрішньом'язово, іноді призначають всередину або інгаляційно. Після введення препарату призначають натрію гідрокарбонат для зсуву рН сечі в лужний бік, оскільки у кислому середовищі комплекси унітолу з металами дисоціюють і можуть пошкодити ниркову тканину. При використанні унітіолу можливі диспептичні розлади, печіння слизових оболонок, головні болі. При передозуванні можливі судоми.

Препарат *сукцимер* зв'язує, крім важких металів, миш'як і серцеві глікозиди. Препарат призначають всередину, вводять внутрішньом'язово або інгаляційно. У тяжких випадках вводять внутрішньом'язово по 3-4 мл 5% розчину.

*Тетацин-кальцій* – комплексон, який взаємодіє з багатьма металами: свинцем, залізом, цинком, міддю, марганцем, ванадієм, хромом, ураном, тритієм, цезієм та ін. Найчастіше препарат застосовують при хронічних отруєннях свинцем. Вводять тетацин-кальцій всередину, внутрішньом'язово, а також застосовують місцево. Всередину призначають лише після ретельного видалення отрути із шлунка, оскільки комплекси з металами можуть легко всмоктуватися. Тривале застосування тетацин-кальцію може супроводжуватися дефіцитом заліза і розвитком гіпохромної анемії. Протипоказаний тетацин-кальцій при нирковій недостатності й порушеннях функції печінки. При хронічних отруєннях міддю та свинцем також застосовують пеніциламін.

*Пентацин* – препарат, який застосовують для видалення із організму радіоактивних свинцю, тритію, цезію, цинку, суміші продуктів поділу урану. Вводять препарат внутрішньовенно повільно.

*Метиленовий синій* перетворює близько 10% гемоглобіну в метгемоглобін. Застосовують препарат при отруєнні ціанідами, сірководнем, нафталіном, сульфаніламидами та ін. Сполучаючись із метгемоглобіном, ціаніди утворюють нетоксичний метціаногемоглобін, що супроводжується відновленням тканинного дихання. Також інактивація ціанідів сприяє глюकोза.

## **Антидоти, які прискорюють біотрансформацію отрути до нетоксичних метаболітів**

*Тіосульфат натрію* застосовують при гострих отруєннях ціанідами. Препарат сприяє їх перетворенню у печінці в нетоксичні сполуки, які виводяться із сечею.

*Спирт етиловий* використовують при отруєнні метиловим спиртом. Етанол взаємодіє з алкогольдегідрогеназою, перешкоджаючи утворенню формальдегідів, які спричиняють ацидоз. Також етанол попереджає втрату зору при отруєнні метанолом.

## **Антидоти – фармакологічні антагоністи**

*Атронін* показаний при отруєннях М-холіноміметиками та антихолінергічними засобами. При отруєнні морфіном застосовують *налоксон*, *налтрексон* або *налорфін*. Як правило, фармакологічні антагоністи конкурентно взаємодіють з тими самими рецепторами, що і отрути. Перспективним є створення специфічних антигін стосовно речовин, які особливо часто є причиною гострих отруєнь.

Чим раніше розпочате лікування отруєння, тим воно ефективніше. У випадку, коли вже розвинулася патологія тканин, органів і систем організму, й особливо в термінальних стадіях результативність антидотної терапії незначна.

## **СИМПТОМАТИЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ГОСТРИХ ОТРУЄННЯХ**

Особливо важливого значення набуває симптоматична терапія при отруєннях речовинами, які не мають специфічних антидотів. Перш за все необхідно підтримати життєво важливі функції організму – кровообіг та дихання.

При пригніченні дихання проводять очищення рота та глотки від вмісту. Потім роблять штучну вентиляцію легенів. За необхідності можна спровокувати кашльовий рефлекс. Для цього подразнюють надгортанник катетером, який вводять через ніс. Для розрідження мокротиння дають вдихати 2% розчин натрію хлориду або 3% розчин натрію гідрокарбонату. Якщо мокрота гнійного характеру, то призначають *трипсин* або *ацетилцистеїн* інгаляційно. До складу аерозолів додають спазмолітики. Застосовування аналептиків

центральної дії показане лише у випадках помірного пригнічення центральної нервової системи.

При гострій серцевій недостатності в першу чергу усувають гіпоксію і набряк легенів. Для цього проводять відсмоктування рідини із легенів і застосовують піногасники (*спирт етиловий* або *антифомсилан*). Етиловий спирт додають у воду, через яку пропускають кисень в апараті Боброва (10 мл 30-40% спирту). Антифомсилан застосовують у вигляді аерозолу або вводять по 2-3 краплі у дихальні шляхи (дорослому – 5-8 крапель). У випадках прогресуючої гіпоксії хворого переводять на апарат штучної вентиляції легенів. Для зменшення набряку легенів можна вводити гангліоблокатори, які зменшують перед- і постнавантаження на серце. Одночасно вводять *фуросемід*, який підвищує діурез і зменшує об'єм циркулюючої крові, зменшує переднавантаження на серце (осмотичні діуретики у таких випадках протипоказані). Також застосовують серцеві глікозиди. З метою обмеження трансудації рідини в альвеоли вводять *альбумін*. Для зниження проникності судин застосовують *преднізолон*, *кальцію глюконат*, вітамінотерапію з антигістамінним препаратом (*димедрол*).

У випадках гострої судинної недостатності лікування повинно бути спрямоване на причини інтоксикації. Якщо причина не з'ясована, то ліквідацію колапсу проводять у такій послідовності. Спочатку вводять *преднізолон*, а потім – плазму або високомолекулярні плазмозамінники. При цьому нормалізується артеріальний тиск і збільшується виведення сечі. Якщо ж гіпотензія зберігається, вводять судинозвужувальні засоби: *норадреналін*, *мезатон*, *ангіотензінамід*. У випадках централізації кровообігу вводять гангліоблокатори або *дофамін*. *Ефедрин* і *адреналін* при отруєннях бензином, гасом, скипидаром не застосовуються, оскільки можуть спровокувати аритмії. Якщо, незважаючи на всі вищеописані заходи, артеріальний тиск залишається низьким, то продовжують вводити норадреналін або мезатон на фоні кортикостероїдів і гангліоблокаторів. Одночасно вводять *гідрокарбонат натрію* і *трисамін* для ліквідації ацидозу. З метою нормалізації метаболічних процесів в організмі вводять *глюкозу*, *інсулін*, вітамінні препарати.

При розвитку судом на фоні гіпоксії мозку застосовують *сибазон*, *натрію оксибутират* або барбітурати. Але потрібно пам'ятати, що барбітурати небезпечні через можливість пригнічення дихання.

Якщо в результаті вираженої гіпоксії розвивається набряк мозку, вводять *фуросемід*, глюкокортикоїди (*дексаметазон*, *преднізолон*), *аскорбінову кислоту*, *фенобарбітал*.

Гіпертермія може бути наслідком гіпоксії або впливу отрути на центр терморегуляції. Охолодження організму можна проводити, прикладаючи пляшки з холодною водою на голову та на ділянки великих судин. Також вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово жарознижуючі засоби, які можна комбінувати з *дибазолом* або *бензогексонієм* (для збільшення тепловіддачі). У тяжких випадках одночасно вводять *димедрол* або *дипразин*.

При гострій печінковій недостатності, яка часто розвивається в результаті токсичної дії хлорорганічних сполук, тетрациклінів, блідої поганки, фосфорорганічних сполук, вводять гіпертонічний (20-40%) розчин *глюкози з інсуліном* і *вітаміни групи В*.

Гостра ниркова недостатність виникає при отруєннях солями важких металів, формаліном, миш'яком, блідою поганкою, снодійними засобами та ін. У таких випадках вводять протиотрути, а потім ліквідують порушення водно-сольового обміну і гіпотензію (*вводять фізіологічний розчин, плазму крові, глюкозу з інсуліном*), застосовують сечогінні засоби (*фуросемід, маніт*). З метою виведення калію при анурії промивають шлунок і призначають сольові проносні засоби. Якщо стан погіршується, проводять діаліз крові.

## АНТИВІТАМІНИ

Антивітамінами називають речовини, які різними шляхами порушують біохімічне використання вітамінів тваринною клітиною, що супроводжується розвитком недостатності якого-небудь вітаміну або їх групи. Антивітаміни можна розділити на 2 групи:

- 1) речовини, які інактивують вітаміни шляхом їх розщеплення, руйнування або зв'язування їх молекул в неактивні форми;
- 2) речовини, які структурно подібні до вітамінів і здатні витіснити вітаміни із біологічно активних сполук, таким чином інактивуючи їх.

Як приклад антивітамінів першої групи можна навести білок сирого яєчного білка авідин, а також ферменти (тіаміназа, аскорбіназа, ліпоксидаза). Авідин здатний зв'язуватися з вітаміном Н (біотином), утворюючи біологічно неактивну сполуку (біотин-авідин). Ця сполука

не розчиняється у воді, не всмоктується із кишечника і не використовується організмом.

Фермент *тіаміназа* руйнує вітамін В<sub>1</sub>, відриваючи від його структури 2 кільця (піримідинове і тiazольне). Значна кількість тіамінази міститься у нутрошах риби (коропа, форелі, тріски, оселедця), моллюсків, у папоротниках та ін. Доведено, що легкі форми гіповітамінозу В<sub>1</sub>, які трапляються у жителів Японії, зумовлені наявністю у кишечнику мікрофлори, яка продукує тіаміназу.

*Аскорбіназа*, яка міститься в багатьох рослинах, інактивує аскорбінову кислоту шляхом перетворення її в малостійку сполуку (дегідроаскорбінову кислоту), яка швидко руйнується під впливом температури та кислого середовища.

*Ліпоксидаза* (міститься в соєвих бобах) каталізує руйнування каротину і сприяє розвитку симптомів гіповітамінозу А.

Антивітаміни другої групи (структурні аналоги вітамінів) суттєво впливають на процеси обміну в організмі. Такі сполуки не мають біологічної активності, але обмежують або зовсім знищують дію вітамінів. При цьому антагонізм між вітаміном та антивітаміном може носити як конкурентний, так і неконкурентний характер.

У медицині застосовується антагоніст фолієвої кислоти *метотрексат* (*аміноптерин*). Метотрексат порушує утворення коферментної форми фолієвої кислоти – тетрагідрофолієвої кислоти, яка необхідна для синтезу пуринових основ. У результаті цього різко гальмується синтез ДНК і РНК, порушується поділ клітин. Оскільки пухлинні клітини швидко діляться і потребують при цьому значної кількості генетичного матеріалу (ДНК), то вони є дуже вразливими до дії метотрексату. Метотрексат використовують для лікування лейкозів, особливо у дітей, при раку молочної залози.

Іншим прикладом використання антивітамінів у медицині застосування препаратів – антагоністів вітаміну К (*неодикумарин* та ін.). неодикумарин порушує синтез К-залежних факторів зсідання крові (протромбіну, факторів VII, IX, X). Препарат використовують у медицині з метою попередження тромбоутворення. Деякі антивітаміни К (варфарин, оксикумарин) використовують як дератизаційні засоби, що спричиняють загибель гризунів від масивних внутрішніх кровотеч.

Ще одним прикладом антивітаміної дії є побічні ефекти з боку периферичної та центральної нервової системи, які виникають при терапії туберкульозу препаратами групи ізоніотинової кислоти (*ізоніазид* та ін.). Антагоністичні властивості ізоніазиду стосовно при-

доксину зумовлені здатністю препарату порушувати утворення коферментної форми вітаміну В<sub>6</sub> – піридоксальфосфату. Остання необхідна для реакцій перетворення амінокислот та синтезу ряду нейромедіаторів. Для попередження цих побічних ефектів одночасно з ізоніазидом призначають вітамін В<sub>6</sub>.

Дію рибофлавіну (вітамін В<sub>2</sub>) пригнічують протималярійні препарати *хінін*, *акрихін* та інші. Встановлено, що вони блокують активність флавінових ензимних систем, що забезпечує їх антималярійну активність, а також активність щодо збудників трихомнадозу, шкірного лейшманіозу, лямбліозу, балантидіазу.

Неконкурентним антивітаміном вітаміну В<sub>12</sub> можна вважати *свинець*, який пригнічує активність внутрішнього фактора Касла, порушуючи всмоктування вітаміну В<sub>12</sub>. При введенні свинцю експериментальним тваринам розвивається спочатку гіпохромна, а потім гіперхромна анемія. Після того як введення свинцю припиняли і починали давати тваринам вітамін В<sub>12</sub>, явища анемії швидко зникали.

Необхідно враховувати, що тривале і неправильне зберігання лікарських препаратів може призводити до утворення антивітамінів. Так, комерційні препарати НАД, які поживкли під час зберігання, здатні суттєво пригнічувати активність багатьох дегідрогеназ, коферментною формою яких є вітамін РР.

Відомі антагоністичні відношення між самими вітамінами. Так, висушені трави і деякі овочі містять речовини, які є антивітамінами вітаміну Д. Доведено, що з кальциферолом конкурують ретинол і каротини. Складні взаємовідношення існують між ретинолом і токоферолом. З одного боку токоферол захищає ретинол від окиснення, а з іншого – значні кількості вітаміну А або каротиноїдів у їжі знижують запаси токоферолу в печінці. Є дані про те, що нікотинамід в дозі 0,06 г і рибофлавін у дозі 0,005 г ведуть себе антагоністично при пеларгрі у дітей. Доведено, що дефіцит рибофлавіну розвивається у тварин, які перебувають на дієті, збагаченій жирними кислотами. Давно відомий антагонізм між піридоксином і тіаміном. Надлишок тіаміну в їжі посилює прояви авітамінозу В<sub>6</sub>. Токсичні впливи на ЦНС великих доз вітаміну В<sub>1</sub> усуваються піридоксином.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: Универсум Паблишинг, 1997. – 530 с.
2. Бобирев В.М., Крилов Ю.Ф., Чекман І.С. та ін. Фармакологія. – Київ: Здоров'я, 1996. – 416 с.
3. Виноградов В.М., Каткова Е.Б., Мухин Е.А. Фармакология с рецептурой. – СПб.: СпеЛит, 2002. – 864 с.
4. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. – Л.: Медицина, 1989. – 320 с.
5. Дроговоз С.М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту. – Х.: Видавничий центр “ХАТ”, 2008. – 480 с.
6. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и клинике. – Харьков: ИПП «Контраст», 2008. – 304 с.
7. Клиническая фармакология / Под общей ред. В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 528 с.
8. Клінічна фармакологія / За ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. – К.: Медицина, 2008. – 786 с.
9. Кресюн В.И., Бажора Ю.И., Рыбалова С.С. Клинические аспекты иммунофармакологии. – Одесса, 1993. – 198 с.
10. Лук'янчук В.Д., Кравець Д.С. Введення до загальної фармакокінетики. – Луганськ: ВАТ “ЛЮД”, 2004. – 116 с.
11. Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В. Основні принципи фармакотерапії при гострих отруєннях лікарськими засобами та отрутами. – Луганськ: ЛДМУ, 2002. – 28 с.
12. Лукьянчук В.Д. Механизмы действия лекарственных средств. – Луганск, 1997. – 82 с.
13. Мамчур В.И., Опрышко В.И., Зленко Е.Т. и др. Общая фармакология. – Днепропетровск: ДГМА, 2006. – 51 с.
14. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2008. – 1206 с.
15. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2002. – 520 с.
16. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 740 с.
17. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФармСервис, 2004. – 1504 с.



18. Стефанов О.В., Кучер В.Г. Фармакологія з загальною рецептурою. – К.: Англ. мов., 2007. – 318 с.
19. Фармакологія / Под ред. В.М. Виноградова. – Л.: ВМА, 1985. – 515 с.
20. Фармакологія. Рецептура. Практические занятия / Под ред. И.С. Чекмана. – К.: ООО «Рада», 2003. – 816 с.
21. Фармакологія / За ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища школа, 2001. – 598 с.
22. Харкевич Д.А. Фармакологія. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 752 с.
23. Чайковская Е.В., Федорова А.В. Методические рекомендации для самостоятельной подготовки студентов по общей рецептуре. – Оренбург, 1984. – 102 с.
24. Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика. – Киев: Здоров'я, 1991. – 197 с.
25. Чекман И.С. Осложнения фармакотерапии. – К.: Здоров'я, 1980. – 236 с.
26. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. и др. – Кардиопротекторы. – К., 2005. – 204 с.