

С. М. Дроговоз



ФАРМАКОЛОГІЯ

НА ДОПОМОГУ
ЛІКАРЮ, ПРОВІЗОРУ ТА СТУДЕНТУ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ,
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

С.М. Дроговоз

ФАРМАКОЛОГІЯ

**НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ,
ПРОВІЗОРУ, СТУДЕНТУ**

(Підручник-довідник)

*Допущено Міністерством охорони здоров'я України та
Міністерством освіти і науки України як підручник
для студентів вищих навчальних закладів*

Видавництво «Тітул»

Харків-2017

ЗМІСТ

Вступ	6
I. Загальна фармакологія	7
1. Фармакологія та її основні напрямки	7
2. Основні етапи історії фармакології	8
3. Види дії ліків	11
4. Принципи дозування ліків	14
5. Шляхи введення ліків	16
6. Фармакокінетика ліків	20
6.1. Всмоктування ліків	23
6.2. Розподіл ліків в організмі	24
6.3. Біотрансформація лікарських препаратів	25
6.4. Виведення ліків з організму	26
7. Комбінована дія ліків	28
8. Фактори, що впливають на фармакокінетику і фармакодинаміку ліків	28
9. Механізм дії ліків	31
II. Спеціальна фармакологія	32
Класифікація ліків	32
1. Лікарські засоби, що впливають на центральну нервову систему	33
Пригнічувальні	33
1.1. Наркотичні анальгетичні засоби	33
1.2. Ненаркотичні анальгетичні засоби	44
1.3. Нестероїдні протизапальні засоби	49
1.4. Снодійні засоби	56
1.5. Седативні засоби	61
1.6. Транквілізатори	65
1.7. Нейролептичні засоби	70
1.8. Протисудомні засоби	75
1.9. Засоби для лікування паркінсонізму	80
Збуджувальні	81
1.10. Аналептики	81
1.11. Психостимулятори	89
1.12. Антидепресанти	93
1.13. Ноотропні засоби	97
1.14. Адаптогени	101
2. Лікарські засоби, що впливають на периферичну нервову систему	104
На чутливі нервові закінчення (на аферентну іннервацію)	104
2.1. Місцевоанестезуючі засоби	104

2.2. В'яжучі, обволікаючі, антацидні, адсорбуючі засоби. Ефірні олії, гіркоти.	107
2.3. Відхаркувальні та протикашльові засоби	112
На периферичні нейромедіаторні процеси (на еферентну нервову систему)	121
2.4. Холіноміметики	121
2.5. Антихолінестеразні засоби	126
2.6. М-холіноблокатори	130
2.7. Н-холіноблокатори	134
2.8. Адренергічні засоби	141
2.9. Антиадренергічні засоби	154
3. Засоби, які впливають на обмін речовин	162
3.1. Гормональні препарати гіпофіза та гіпоталамуса	162
3.2. Інсуліни	168
3.3. Пероральні гіпоглікемічні засоби	172
3.4. Гормональні препарати щитоподібної та прищитоподібних залоз	175
3.5. Гормональні препарати кори надниркових залоз та їх синтетичні аналоги	180
3.6. Препарати з активністю гормонів статевих залоз та анаболічні стероїди	189
3.7. Засоби, які впливають на міометрій	196
3.8. Контрацептивні засоби	202
3.9. Вітамінні препарати	206
3.10. Ферментні препарати	216
3.11. Ліки, що впливають на процеси тканинного обміну	221
4. Лікарські засоби, які впливають на кровотворну систему	245
4.1. Засоби, які зменшують зсідання крові	245
4.2. Засоби, які підвищують зсідання крові	252
4.3. Засоби, які впливають на лейкопоез та еритропоез	254
5. Антибластомні лікарські засоби	262
5.1. Алкілувальні засоби, антиметаболіти, алкалоїди	262
5.2. Гормональні та антигормональні протипухлинні препарати	262
5.3. Протипухлинні антибіотики	262
6. Лікарські засоби, які впливають на функції ШКТ	276
6.1. Противиразкові засоби	276
6.2. Гепатопротектори	282
6.3. Проносні засоби	289
7. Лікарські засоби, які впливають на серцево-судинну систему	293

7.1. Серцеві глікозиди	293
7.2. Антиангінальні засоби	301
7.3. Протиаритмічні засоби	313
7.4. Антигіпертензивні засоби	319
7.5. Діуретичні засоби	336
7.6. Засоби для лікування атеросклерозу	345
8. Хіміотерапевтичні лікарські засоби	352
8.1. Антибіотики	352
8.1.1. Пеніциліни	354
8.1.2. Інші β-лактамі антибіотики	360
8.1.3. Цефалоспорины	362
8.1.4. Тетрацикліни	368
8.1.5. Макроліди	372
8.1.6. Аміноглікозиди та глікопептиди	375
8.1.7. Антибіотики різних груп	379
8.2. Фторхінолони	386
8.3. Сульфаніламідні засоби	390
8.4. Протитуберкульозні засоби	400
8.5. Антигельмінтні засоби	404
8.6. Протигрибкові засоби	409
8.7. Противірусні засоби	417
8.8. Протималарійні засоби	423
8.9. Протисифілітичні засоби	428
8.10. Антисептики та дезінфікуючі засоби	431
9. Лікарські засоби для лікування алергічних захворювань	444
Список скорочень	452
Предметний покажчик	454

До уваги лікарів, провізорів, студентів!

Всезростаючий обсяг інформації з фармакології потребує застосування більш прогресивних методів пізнання ліків, які дозволять скоротити час засвоєння матеріалу, вільно в ньому орієнтуватися, а головне – професійно використовувати набуті фармакологічні знання в конкретних ситуаціях.

Даний уніфікований *підручник-довідник* допоможе засвоїти матеріал з фармакології не методом запам'ятовування, а шляхом формування фармакологічної логіки, фармакологічного мислення, фармакологічної інтуїції. Великий обсяг інформації про сучасні ліки представлений у лаконічній, наглядній та зручній формі (більш 260 таблиць, рисунків та схем). Кожна фармакологічна група побудована в уніфікованій та логічній послідовності, що полегшує сприйняття, засвоєння та використання матеріалу. Усі підрозділи підручника-довідника викладені в обсязі, необхідному для чіткого розуміння суті дії, ефективного та безпечного застосування ліків. Підручник-довідник базується на найновіших даних по класифікації, механізму дії, фармакодинаміці, показаннях, побічній дії та протипоказаннях до застосування ліків. Особливу увагу приділено порівняльній характеристиці ліків у кожній фармакологічній групі, умовам раціонального застосування ліків для їх оптимального вибору, взаємозамінення та фармакобезпеки.

Номенклатура препаратів подається з урахуванням інформації про нові ліки та ліки, зняті з виробництва. Для всіх препаратів представлені міжнародні назви та їх синоніми. Представлена не тільки номенклатура зареєстрованих в Україні ліків, але широко використовуваних у світі. Вперше представлені фармакомаркетинг та фармакобезпека кожної фармакологічної групи ліків.

Використовуючи матеріали *довідника-підручника*, можна:

- працювати з номенклатурою лікарських засобів, розподіляти препарати за фармакологічними групами;
- оперативно знаходити нові лікарські препарати і визначати їх особливості у порівнянні з відомими зарубіжними і вітчизняними аналогами;
- розрізняти міжнародні назви ліків та їх торговельні марки;
- успішно проводити індивідуальну фармакотерапію;
- орієнтуватися в питаннях взаємної заміни ліків;
- робити раціональний вибір оптимального лікарського препарату в конкретній клінічній ситуації.

У *підручнику-довіднику* враховано тридцятирічний досвід викладання фармакології на кафедрі фармакології Національної фармацевтичної академії України. Автори сподіваються, що *підручник-довідник* буде корисним для лікаря, провізора та студента.

І. ЗАГАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

1. Фармакологія та її основні напрямки

Фармакологія в дослівному перекладі означає вчення про ліки. Pharmakon (грецьке слово) – ліки, яд; logos (лат. слово) – вчення.

У минулому фармакологія охоплювала всі відомості про ліки і яди: про знаходження, одержання, склад, спосіб приготування і дію їх на організм.

В теперішній час фармакологія є комплексною наукою, яка вивчає дію ліків на здорові і хворі організми, наукою про цілеспрямований пошук нових лікарських засобів та їх раціональне використання. Вона з'ясовує вплив лікарських препаратів на різноманітні організації біологічних систем: молекули, клітини, тканини, органи, функціональні системи і організм в цілому.

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

Фармакологія в практичному і організаційному відношенні ділиться на декілька напрямків.

Хіміко-фармацевтична фармакологія вивчається у фармацевтичних вузах. Основними її завданнями є: пошук нових лікарських засобів і початкове вивчення характеру і механізму їх дії на тваринах, складання початкових схем їх використання; фармакологічний контроль якості і безпеки використання лікарських засобів; навчання майбутніх провізорів умінню контролювати лікарські рецепти, виправляти помилки, які в них трапляються, та давати поради лікарям і населенню з різноманітних питань раціонального використання готових і екстемпоральних лікарських засобів. Вивчення дії фармакологічних речовин в умовах експериментальної патології проводиться за міжнародними стандартами, що отримали назву GLP (good laboratory practice).

Медико-біологічна фармакологія викладається на медичних факультетах. У курсі її викладання проводиться подальше вивчення механізму дії фармакологічних препаратів, раціонального їх використання. Студенти навчаються правильному виписуванню лікарських рецептів.

Клінічна фармакологія вивчає особливості впливу нових і вже існуючих певний час лікарських препаратів на здорових і хворих з використанням усього арсеналу методів дослідження, які можливо застосовувати до людей. Вона уточнює схеми використання лікарських засобів, їх дозування та інші обставини, що забезпечують максимальну лікувальну ефективність препарату при мінімумі негативного впливу на людину.

Фармакотерапія – наука про лікування за допомогою лікарських засобів. Одним з найважливіших її принципів є індивідуальний вибір препаратів, їх доз і схем використання. При складанні індивідуального плану лікування лікар враховує стадію і тяжкість захворювання, вік хворого, особливості його організму, переносимість ліків і багато інших факторів життя і праці, які впливають на дію лікарських засобів. Тому фармакотерапія вимагає від лікаря та провізора професійної майстерності.

Ветеринарна фармакологія вивчає механізми дії лікарських засобів на сільськогосподарських тваринах. Її завданням є розробка теоретичних основ вживання цих засобів здоровими і хворими тваринами. Дані, одержані у процесі досліджень, дуже цінні для експериментальної фармакології.

Фітофармакологія – галузь фармакології, яка вивчає механізми дії хімічних засобів, що використовуються для профілактики і лікування хвороб у рослин.

Сьогодні **біохімічна фармакологія** вивчає зміни біохімічних процесів під впливом ліків і їх роль у лікувальному ефекті.

Біофізична фармакологія вивчає зміни біофізичних процесів і їх роль у механізмі дії лікарських засобів.

Клітинна фармакологія вивчає реакції клітини на ліки.

Молекулярна фармакологія виявляє зміни біомолекул у живих клітинах під дією лікарських препаратів.

2. Основні етапи історії фармакології

Лікознавство ще в глибоку давнину перебувало у тісному зв'язку з філософією, природознавством і загальною культурою людства. Первісними причинами розвитку фармакології були інстинкти самозбереження людини, які дозволили в тяжких муках емпіричної практики виробити вміння встановлювати зв'язок між випадково використаними речовинами і корисністю від них. Згодом люди почали аналізувати дію ліків і, нарешті, в наш час стали керувати діяльністю організму за допомогою лікарських засобів.

Найдавнішим джерелом вивчення лікознавства є *Аюрведа* – священна книга індусів. В Аюрведі проаналізовано понад 1000 лікарських рослин та засобів тваринного походження.

Видатні лікарі минулого, філософи узагальнювали народний досвід і створювали науку про лікарські рослини, про їх застосування в медицині. Першим зробив спробу систематизувати розрізнені відомості про лікарські рослини видатний лікар і мислитель стародавньої Греції – *Гіппократ* (460-377 роки до н. е.). Гіппократ прагнув звільнити медицину від баласту повір'їв. Взявши за основу свій досвід і спостереження за станом хворого біля його ліжка, він написав книгу про хвороби і приготування ліків. Гіппократ одержав загальне визнання і був названий "батьком медицини". Послідовником Гіппократа став римський вчений *Клавдій Гален*. Його праці з фармації вважаються вершиною античної післягіппократової медицини. Гален удосконалив і розробив способи одержання лікарських препаратів з рослин, які дійшли до наших днів під назвою "галенові засоби".

У середні віки на розвиток лікознавства значно вплинула арабська культура, яка була відображена у багатотомних працях *Авіценни* (Абу Алі Ібн-Сіна, 980-1037), таджика за національністю. Авіценна одержав всебічну природничу і філософську освіту. Джерелом знань Авіценна вважав дослід, спостереження, порівняння. Він безкоштовно лікував хворих і досліджував на людях дію засобів народної медицини, ліків китайського і індійського походження, а також препаратів, одержаних хімічним шляхом. Авіценна запозичив позитивне з вчення Гіппократа і його послідовника Галена. Його праці були джерелом знань у країнах Заходу, являли собою енциклопедію про здоров'я, ліки і хвороби, а за кількістю видань успішно конкурували з Біблією (видавалися більше 40 разів, навіть у XVI столітті більше 20 разів). Праці Авіценни в галузі фармакології, фармації є найбільш повним і осмисленим переказом усього попереднього досвіду в медицині. Вчений запропонував класифікацію лікарських засобів, яка в своїх загальних рисах схожа на сучасну. Спочатку він розподілив ліки за хворобами, потім за дією (послаблюючі, сечогінні та ін.). Складні ліки Авіценна включив у фармакопею, що стала попередником державних фармакопей європейських країн, які

розпочали складати в XVII-XVIII ст. У працях Авіценни описано 764 лікарські засоби.

У середні віка зусилля вчених були спрямовані на розширення асортименту лікарської сировини, способів її обробки, на складання комбінованих засобів. Із стародавніх і середніх віків у наукову медицину прийшли, головним чином, лікарська сировина і рослини (опій, іпекакуана, хінна кора, камфора, блекота, рицинова олія, смоли), окиси металів, солі і попіл рослин.

Реформи Петра I в усіх сферах життя вивели медицину Росії на одне з перших місць у світі. Було заборонено торгівлю ліками на ринках.

У 1755 році був відкритий Московський університет і при ньому організовано медичний факультет, де розпочалося викладання "лекарственного веществославия" – комплексного предмета, що включав фармацію, рецептуру, фармакологію, токсикологію, фармакотерапію, вчення про мінеральні води. Відкриття Петербурзької медико-хірургічної академії (1799), Віленського (1803), Казанського (1804) і Харківського (1805) університетів сприяло розвитку фармакології і фармації.

У першій чверті XIX століття розпочав наукову діяльність видатний вчений фармакології і фармації *А. М. Нелюбін* (1785-1858). Будучи енциклопедично освіченим вченим, А. М. Нелюбін уявляв фармакологію як системі у точних знань, що ґрунтується на вивченні хімічних і фізичних властивостей лікарських засобів, методів синтезу, приготування лікарських форм і дії ліків у залежності від стану організму. У 1827 р. він видав "Керівництво з фармакології", яке витримало п'ять видань. Вперше застосував змішану фармакологічну класифікацію лікарських засобів, яка в основному використовується і зараз в усьому світі. А. М. Нелюбін був основоположником хіміко-фармацевтичного напрямку у фармакології, суть якого полягає у вивченні фармакологічної дії різних засобів у залежності від їх хімічної будови, способу приготування ліків. Праці А. М. Нелюбіна започаткували розвиток фармакології як науки про фармакокінетику і фармакодинаміку (дію ліків).

Становленню експериментальної фармакології сприяли успіхи фармацевтичної хімії, представники якої на початку XIX ст. розробили методи виділення індивідуальних речовин з лікарських рослин. У середині XIX ст. були виділені з рослин і увійшли в медицину відомі зі стародавнього періоду її розвитку алкалоїди: морфін (1806); аметин (1817); кофеїн (1819); хінін (1820); атропін (1833). Виділені алкалоїди мали таку ж лікувальну дію, як і відповідні рослини. Тому в мисленні фармацевтів і лікарів сформувалися уявлення про діючі речовини, які знаходяться в сировині. Ці відкриття дозволили фармакологам вивчати механізм дії чистих речовин.

Засновником гомеопатії (homois – подібний; pathos – хвороба) вважається німецький лікар *Самуїл Ганеман* (1755-1843). У 1810 р. він опублікував своє вчення, назване ним гомеопатією. Гомеопатія базувалася на таких основних положеннях:

1. Закон подібності – подібне слід лікувати подібним. Наприклад, головний біль мав лікуватися ліками, які самі викликають головний біль.
2. Для встановлення дії ліків потрібно дослідити їх дію у великих дозах на здорових людях і враховувати при цьому тільки відчуття хворого.
3. Використовувати подібні ліки необхідно в надзвичайно малих дозах, оскільки при такому їх застосуванні у більшій мірі визволяється лікувальна сила, що в них міститься.

Сучасні гомеопати використовують методи дослідження наукової медицини й приймають малі, але достатні дози ліків порядку $1 \cdot 10^{-18}$ - $1 \cdot 10^{-10}$.

З 1890 до 1896 рр. кафедрою фармакології Військово-медичної академії керував великий російський вчений **І. П. Павлов** (1849-1936), який значно вплинув на розвиток фізіологічного мислення у фармакології нервової, серцево-судинної та системи травлення. Пізніше у фізіологічних лабораторіях академіка І. П. Павлова в 1910-1936 рр. методом умовних рефлексів уперше було дано експериментальне обґрунтування дії на кору мозку бромідів, багатьох наркотичних і збуджуючих речовин, що поклало початок сучасній психофармакології.

Більше 100 років тому І. П. Павлов так писав про значення фармакотерапії: "... потрібно визнати, що перший за універсальністю прийом лікування є введення лікарських речовин у людський організм. Адже який би випадок не був, навіть акушерський, хірургічний, майже ніколи не обходиться без того, щоб разом зі спеціальними прийомами не були введені в організм лікарські речовини".

До кінця ХІХ ст. фармакологія на основі хімічного вивчення лікарських засобів і встановлення їх дії на тваринах стала точною наукою і заклала науковий фундамент під фармакотерапію.

Основоположником патологічної фармакології є видатний вчений і педагог **М.П. Кравков**, який завідував кафедрою фармакології Військово-медичної академії після І.П. Павлова. У 1905 р. був виданий ним підручник "Основи фармакології" у двох частинах, який перевидавався 11 разів за життя і три рази після його смерті.

Учнем і послідовником М.П. Кравкова був проф. **М.П. Ніколаєв**. Продовжуючи розробку ідей свого вчителя, М.П. Ніколаєв теоретично обґрунтував і експериментально розробив патологічну фармакологію, яка рекомендувала проводити вивчення лікарських препаратів на тваринах з викликаними у них патологічними станами, моделюючими хвороби у людини.

До середини ХХ ст. закінчилося формування фармакології як точної науки. У цей період у фармакологію міцно увійшло синтетичне мислення, з науки, що пояснює явища, фармакологія перетворилася на науку про регуляцію діяльності організму за допомогою лікарських засобів. Велика роль у розвитку радянської фармакології належить професорам О.М. Кудріну, Г.П. Першину, М.Д. Машковському, О.І. Черкесу, Я.Б. Максимовичу, Г.О. Батраку та ін.

Зараз в усьому світі використовується близько 6000 оригінальних лікарських препаратів. Близько 80% цього числа становлять препарати, одержані за останні 30-35 років. Для порівняння: у ХІІ-ХVІІІ ст. за 100 років було відкрито лише 5 лікарських засобів, у кінці ХІХ ст. людство одержало близько 2 препаратів на рік. Недарма період кількох останніх десятиліть ХХ ст. називали "фармакологічним вибухом", "лікарською революцією".

В останні 10-20 років фармакологічні дослідження спрямовані, в основному, на розробку лікарських засобів для лікування вірусних хвороб, раку, серцево-судинних захворювань, атеросклерозу, інфекційних захворювань (включаючи лікарські засоби для їх профілактики), лікарські засоби проти старіння, для лікування аутоімунних захворювань, ревматизму, порушень обміну речовин, СНДу.

Зараз практично немає такого розділу фармакології, якого б не торкнулись досягнення прогресу, чи то у вигляді доповнення арсеналу більш сильних засобів напівсинтетичного чи синтетичного походження, чи то створення нових, раніше незнаних ефективних ліків.

3. Види дії ліків

Лікар та провізор повинні чітко розуміти смислове значення загальних термінів, якими позначаються ліки, і зміни в організмі, що відбуваються при їх введенні.

Ліки (лікарський засіб, лікарський препарат) – фармакологічний засіб, дозволений МОЗ України до застосування з метою лікування, запобігання або діагностики захворювання.

Лікарська речовина - індивідуальна хімічна сполука або біологічна речовина, дозволена до застосування.

Фармакологічна речовина - індивідуальна речовина з фармакологічною активністю, яка досліджується.

Фармакологічний препарат – фармакологічна речовина в лікарській формі, яка досліджується.

Решта назви ліків: фізіологічно, біохімічно активна речовина, медикамент, медичний або фармацевтичний препарат - є невдалимими або нераціональними синонімами слова "ліки".

Ліки, введені в організм, взаємодіють з рецепторами клітини, внаслідок чого посилюються (збуджуються) або пригнічуються (гальмуються) функції клітин. Посилення або пригнічення біофізичних, біохімічних та фізіологічних процесів у клітині під дією ліків називається **фармакологічною реакцією**.

Фармакологічний ефект - результат послідовних змін у функціях органів та систем організму.

Комплекс змін (фармакологічних ефектів), які розвиваються в організмі під впливом ліків, називається **фармакодинамікою**.

Способи, за допомогою яких досягаються фармакологічні ефекти ліків, є **механізмом їх дії**.

Для аналізу складних і різноманітних явищ фармакодинаміки виділяють декілька видів дії ліків.

Під **місцевою (пререзорбтивною) дією** розуміють сукупність явищ, які розвиваються на місці застосування ліків. Місцева дія виявляється, коли ліки наносять на ту або іншу тканину людини: шкіру, слизові поверхні. Але слід пам'ятати, що місцеву дію не можна розглядати окремо від реакції всього організму. Місцева дія характеризується в'язким, подразнюющим, припікаючим, місцевоанестезуючим ефектом речовин. Для місцевої дії застосовують мазі, гелі, розчини, присипки, порошки, пасти, лініменти, пластири.

Резорбтивна дія виникає тоді, коли ліки всмоктуються в кров. При резорбтивній дії процеси відбуваються в органах і тканинах, з якими ліки безпосередньо взаємодіють.

Пряма дія – коли ефект зумовлений безпосереднім впливом речовини на орган-мішень. Мають місце також процеси, які виникають вторинно в інших тканинах і органах і є результатом прямої дії ліків. Пряма дія завжди **первинна**, непряма - завжди **вторинна**. Проявом прямої дії ліків є **вибіркова дія** - вплив ліків тільки на обмежену групу клітин, органів. Вибірковість прямої дії пояснюється тим, що тканини і клітини організму відрізняються одне від одного не тільки морфологічною структурою, але і характером біохімічних процесів. Вибіркова (селективна) дія - це наслідок втручання ліків у біохімічні процеси. Вибірковість дії найбільш чітко виявляється при введенні в організм порівняно малих доз ліків. На цій підставі термін "вибіркова дія" інколи замінюється терміном "переважна дія". Важливо, щоб

препарати володіли вибірковою дією. Завдання фармакологів, хіміків, провізорів полягає в тому, щоб створювати селективні засоби.

Добре виражена вибіркова дія у хіміотерапевтичних препаратів. Прикладом вибіркової дії є дія серцевих глікозидів на серцевий м'яз, адреналіну та атропіну на еферентні нерви, алкалоїдів ріжків на м'язи матки.

Розрізняють ще **головну** і **побічну** дії ліків. Головна - це бажана дія, її називають ще позитивною дією. Побічна (негативна дія), як правило, не потрібна для досягнення мети терапії і перешкоджає головній дії.

Оборотна та необоротна дії. Якщо зміни в організмі, що виникли внаслідок дії ліків, протягом певного часу проходять безслідно, то ліки мають **оборотну** дію. У протилежному випадку має місце **необоротна** дія. Одні і ті ж ліки можуть викликати оборотну і необоротну дії в залежності від дози. Такими, наприклад, є припікаючі та в'яжучі речовини, кислоти, солі важких металів, сполуки арсену, фенолу. Необоротна дія настає від неправильного застосування ліків: перевищення доз, тривалого вживання, при індивідуальній несумісності ліків і організму.

Рефлекторна дія: непряма дія ліків, у механізмі дії яких беруть участь рефлекси. У рефлекторній дії особливу роль відіграють рефлексогенні зони, які містять багато чутливих нервових закінчень. Такі зони знаходяться в слизовій ШКТ, верхніх дихальних шляхах, на поверхні шкіри, в судинній системі. Рефлекторна дія здійснюється на відстані і є наслідком збудження закінчень аферентних нервів. Прикладом рефлекторного виду дії є дія нашатирного спирту на дихання. Гірчичники, банки, скипидар, крім місцевої, мають ще й рефлекторну дію.

Місцева, резорбтивна і рефлекторна дії ліків - умовні поняття, вони взаємозв'язані в цілому організмі.

Дія ліків ще поділяється на **фармакотерапевтичну** і **негативну**. Перша визначає, на яку ланку захворювання (причину, патогенез, симптоми) діють ліки, друга використовується для характеристики безпечного застосування препаратів. Сучасна фармакотерапія використовує ліки з етіотропною, патогенетичною, симптоматичною і стимулюючою діями.

Етіотропна (причинна, каузальна) фармакотерапія стала можливою після того, як було з'ясовано причини багатьох захворювань. З метою етіотропної терапії застосовують хіміотерапевтичні, протиглисті, вітамінні препарати, антидоти та інші. Етіотропна фармакотерапія є радикальною, але не завжди при її застосуванні настає повне одужання. Розвиток будь-якого захворювання - це ланцюг причинно-наслідкових відношень. Усуваючи причину (ліками етіотропної дії), ми не завжди можемо ліквідувати наслідок, тобто функціональні і структурні порушення в організмі, що вже виникли. Тому необхідно призначати ліки з **патогенетичним** видом дії, тобто такі, що усувають або знижують функціональні і структурні порушення, які виникають у процесі розвитку (патогенезу) захворювання. З метою патогенетичної терапії застосовують протизапальні, протигістамінні, седативні препарати, серцеві глікозиди.

"Найстарішим" видом фармакотерапії є **симптоматична**. Такий вид лікування є паліативним (лат. pallio - прикривати, згладжувати). За сучасних умов препарати симптоматичної дії застосовують у комплексній фармакотерапії після встановлення діагнозу, оскільки симптоми - це "палаюча свічка" при встановленні діагнозу. Але є симптоми, небезпечні для життя, які необхідно швидко усувати (сильний біль, різкий спазм, судом, високий АТ, гіпертермія, важка депресія). Препарати симптоматичної дії: анальгетики, снодійні, жарознижуючі, проносні та ін.

Стимулююча фармакотерапія спрямована на підвищення захисних сил (процесу саногенезу) і стимуляцію компенсаторних механізмів організму. Це найменш роздроблений вид лікарської терапії. Стимулюючу дію мають вакцини, аналептики, загальнотонізуючі препарати.

У медичній практиці найчастіше використовують лікарські засоби, які спрямовані на усунення причини хвороби, пригнічення механізмів її розвитку, ліквідацію основних симптомів.

Негативні види дій ліків

При комплексній фармакотерапії потрібно враховувати небезпечність поліпрагмазії (політерапії). Остання є однією з причин негативної дії ліків.

Дійсну частоту уражень здоров'я внаслідок застосування ліків важко встановити. Вважають, що ураження від ліків зустрічаються приблизно у 10-15% хворих. Відомо близько 500 найменувань ліків, які викликають ураження печінки, стільки ж - нирок, органів кровообігу. Але ускладнення лікарської терапії не мають чіткої номенклатури. Застосовуються терміни: лікарська хвороба, ятрогенні захворювання, хвороба прогресу медицини, негативна, токсична, побічна, небажана дія ліків.

Які основні негативні види дій ліків? Розрізняють негативні види дій ліків, пов'язані з **фармакодинамікою** (морфін пригнічує дихання, атропін викликає сухість у роті; ультрогенна, гепатотоксична, нейротоксична, нефротоксична дія ліків), з **передозуванням** (саліцилати, стрептоміцини викликають втрату слуху) та **повторним** їх введенням (ейфорія, залежність, звикання, тахіфілаксія, абстиненція, кумуляція, алергія).

Передозування ліків часто виникає при ураженні печінки, нирок. **Звикання** (син. стійкість, толерантність, резистентність, виносливистість) - стан, коли при повторному введенні ліків зменшується їх ефективність. **Пристрасть** (залежність) характеризується непереборним бажанням регулярного вживання ліків. Пристрасть, як правило, виникає до ліків, які викликають ейфорію (наркотичні анальгетики). Механізм цього явища пов'язаний з систематичним введенням ліків, які залучаються до біохімічних процесів, що відбуваються в організмі. Створюється новий, відмінний від звичайного, метаболізм в організмі.

Кумуляція (лат. *cumulatio* - нагромадження) викликається накопиченням в організмі активної речовини (матеріальна кумуляція) або сумациєю її ефектів (функціональна кумуляція). Інколи явище кумуляції використовують, щоб досягти належного терапевтичного ефекту лікарських речовин (антибіотиків, серцевих глікозидів). Кумуляція найчастіше має не терапевтичне, а токсикологічне значення. Особливо легко інтоксикація лікарськими речовинами виникає при недостатності функції печінки і нирок.

Лікарська алергія найчастіше виникає на 7-12 день від початку вживання препарату при повторному курсі терапії. Вона спостерігається у 15-30% осіб і різноманітна за своїм характером і тяжкістю: від легких проявів на шкірі до смертельного анафілактичного шоку.

Побічні явища, що виникають при застосуванні протимікробних засобів, особливо антибіотиків, спостерігаються дуже часто. Одним з найчастіших небажаних наслідків лікування антибіотиками є поява стійких патогенних мікроорганізмів і розвиток **дисбактеріозу** - порушення нормального співвідношення мікрофлори шкіри та слизових оболонок.

Аномалії розвитку плода - **тератогенна** (від грец. *teratos* - потворність) дія розвивається з 3 до 10-го тижня вагітності. Тератогенна дія ліків характерна для антибіотиків, вітамінів А, Д, К, цитостатиків і інших ліків, які застосовуються у великих дозах тривалий час.

За ступенем небезпеки для ембріона лікарські засоби поділяють на три групи:

- Найнебезпечніші лікарські засоби з високим ступенем ризику тератогенного ефекту: цитостатичні, імунодепресанти, протипухлинні антибіотики, андрогени, талідомід.

- Засоби з меншим тератогенним ефектом: протиепілептичні, сечогінні (діакарб), антидіабетичні (глібенкламід, гліпізид), непрямі антикоагулянти, спирт етиловий.

- Засоби, які порівняно мало небезпечні для плода. Це велика кількість препаратів різних фармакологічних груп. Їх можуть приймати вагітні жінки.

Структурні і функціональні дефекти розвитку в період ембріогенезу виникають, як правило, в перші три місяці розвитку вагітності. Приблизно у 2-4% новонароджених відмічається явне та приховане каліцтво. Близько 76% з них зумовлені вживанням ліків під час вагітності. Функціонально-структурні порушення формування органів плода під впливом ліків, що здатні проникати крізь плаценту, у III триместрі вагітності називають **фетотоксичним** ефектом.

Ембріотоксична дія розвивається у перші два тижні від початку запліднення. Вона є наслідком токсичної загальноплазматичної дії спочатку на опліднену яйцеклітину, а потім на ембріон. Внаслідок цього розвиток ембріона, процес імплантації (1-2 тижні) і плацентація (3-6 тижнів) порушуються, і вагітність не розвивається, настає аборт. Це відбувається при тривалому або у великих дозах вживанні ліків. Якщо ембріотоксична дія не закінчилася абортom, то це початок тератогенної дії. Ембріотоксичні властивості можуть виявляти протипухлинні, сечогінні засоби.

Особливості впливу лікарських речовин на плід від 24 тижнів до пологів і на новонародженого вивчає спеціальний розділ фармакології – **перинатальна** фармакологія.

Мутагенна дія (генетична) може виникнути від вживання ліків та інших хімічних засобів жінкою, а інколи і чоловіком, у період гонадогенезу і ембріогенезу. Мутагенні ефекти лікарських речовин є тією закріпленими у біологічному відношенні.

Бластогенна (канцерогенна) дія лікарських засобів практично виключається, оскільки ліки, як правило, застосовуються протягом нетривалого часу (для утворення пухлини необхідні роки). Але ліки можуть стимулювати розвиток пухлин.

Синдром відміни (загострення хвороби) розвивається при тривалому застосуванні і раптовій відміні трициклічних антидепресантів, нейролептиків, інсуліну, барбітуратів, кортикостероїдів, антикоагулянтів, клофеліну, блокаторів різних рецепторів. Щоб запобігти синдрому відміни, ці засоби відмінюють поступово.

Наведені небажані наслідки, які випливають з негативної дії сучасних ліків, ні в якому разі не є аргументом проти фармакотерапії. Умови їх виникнення слід добре знати і прагнути до їх максимального усунення.

4. Принципи дозування ліків

Дозою називають ту кількість ліків, що надійшла в організм. Кількість введеної в організм лікарської речовини є одним з важливих чинників, що визначають швидкість, характер, силу і тривалість дії ліків.

Дози ліків, які можуть служити для лікування і не викликають патологічних відхилень у життєдіяльності організму, називають лікувальними або

терапевтичними. Терапевтична доза ділиться на разову, добову, курсову. Разова та добова дози поділяються на порогову, середню, максимальну та на вищу разову, вищу добову.

Мінімальна терапевтична доза (порогова) викликає мінімальний терапевтичний ефект, вона у 2-3 рази менша, ніж середня терапевтична доза.

Середня терапевтична доза викликає помірний терапевтичний ефект. Найчастіше вона застосовується у медичній практиці. Фармацевтична промисловість випускає середню терапевтичну дозу ліків, як правило, в одній одиниці лікарської форми (в ампулі, таблетці). Це зручно, оскільки забезпечує умови для меншого передозування ліків.

Максимальна терапевтична доза викликає найбільший ефект лімітованої терапевтичної дії. Для отруйних і сильнодіючих ліків Державним фармакологічним центром МОЗ України встановлюється максимальна терапевтична доза (разова і добова). Максимальною терапевтичною дозою користуються в тяжких випадках при отруєннях. Наприклад, при отруєнні барбітуратами призначають максимальні дози аналептиків.

Крім лікувальних існують **токсичні** дози, при застосуванні яких спостерігаються патологічні явища. Мінімальні дози, що викликають побічні явища, називаються **мінімальними токсичними**. Мінімальна доза, яка викликає смерть, називається **мінімальною смертельною дозою** (летальною).

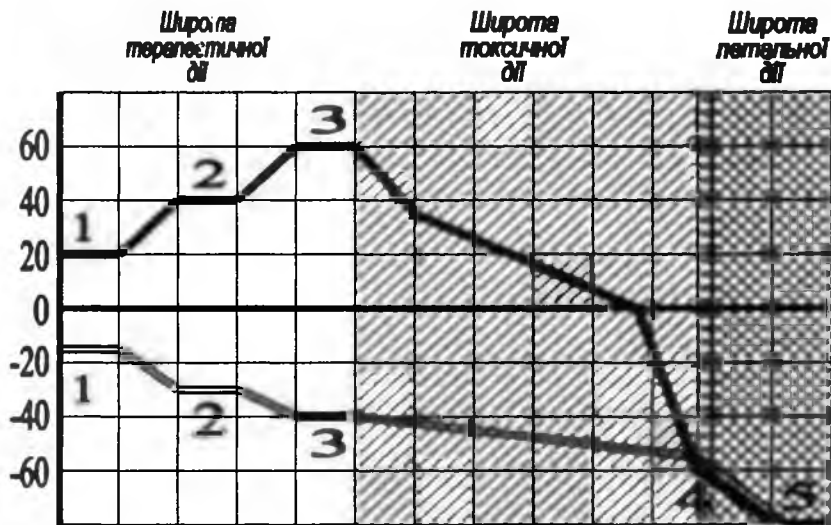


Рис 1. Види доз: 1 — порогові (малі) дози; 2 — середні дози; 3 — вищі дози; 4 — порогові летальні; 5 — LD_{100} .

Вивченням отруйної дії речовин на організм займається токсикологія, значення якої зростає у зв'язку з широкою хімізацією.

Цілком зрозуміло, що в лікувальній практиці можуть бути використані лише ті дози лікарських речовин, які лежать у діапазоні мінімальної терапевтичної і мінімальної токсичної доз. Цей діапазон називається **широтою терапевтичної дії лікарських речовин**. (рис. 1). Чим більша терапевтична широта дії, тим ліки більш безпечні. Для характеристики безпечності пре-

парату застосовують ще **терапевтичний індекс (ТІ)**, визначення якого проводять також за дозами. Терапевтичний індекс - це відношення середньої летальної дози до середньої терапевтичної.

$$ТІ = \frac{ЛД_{50}}{ЕД_{50}},$$

де ЛД₅₀ - доза, яка викликає загибель 50% тварин,

ЕД₅₀ - доза, яка викликає фармакологічний ефект у 50% тварин.

В анотаціях до препаратів вказується курсова, добова і разова дози.

Разова доза призначається на один прийом, добова - на цілий день, курсова - на декілька днів. Як правило, вищі добові дози в три рази перевищують разові. Наприклад, вища разова доза анальгін у для дорослого - 1,0, вища добова - 3,0.

Вирішальне значення для інтенсивного фармакологічного ефекту має не абсолютна величина прийнятої дози лікарської речовини, а її концентрація в крові. Дозу виражають у грамах або частках грама. Для точнішого дозування кількість речовини розраховують на 1 кг маси тіла. Деякі лікарські засоби (антибіотики, гормони тощо) прийнято дозувати в одиницях дії (ОД).

Індивідуальний вибір дози (адекватної для певного хворого) залежить від тяжкості і характеру захворювання. Загальне правило зводиться до того, що при захворюваннях легкого або помірного ступеню спочатку вводять порогову дозу, потім її підвищують до одержання бажаного лікувального ефекту. Індивідуальний підбір доз особливо необхідний для отруйних і сильнодіючих ліків.

Дитяча доза (А) розраховується за формулою:

$$A = B \frac{a}{a+12}, \quad A = \frac{B}{70 \text{ кг}}$$

де В - доза дорослої людини

а - вік дитини

В - вага дитини

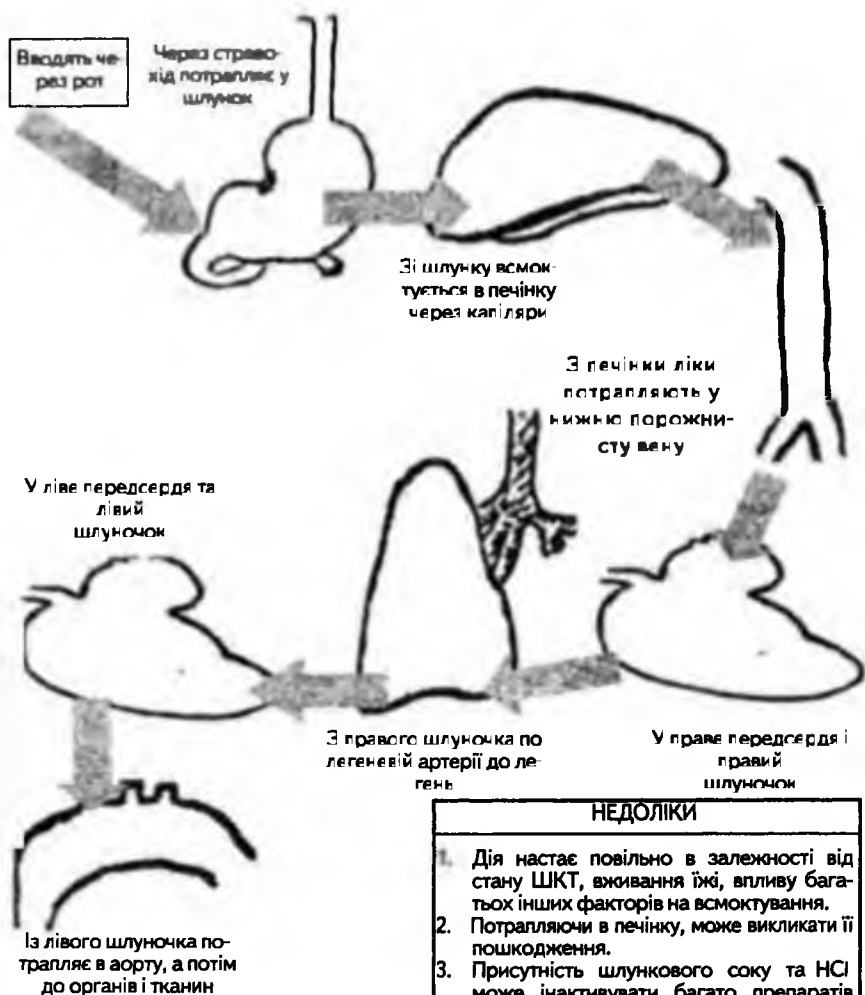
Тактика дозування хіміотерапевтичних ліків відрізняється від вибору доз інших препаратів. Цю групу ліків вводять у максимально переносимих дозах, коли ліки діють на мікроорганізм, але не токсичні для організму людини. Починають з **ударної дози** з метою утворення високої концентрації ліків у крові і тканинах для отримання швидкого лікувального ефекту. Потім встановлюють режим введення ліків **підтримуючою дозою**.

Слід пам'ятати, що найважливіша якість ліків - не "сила" їх дії, а ефективність безпечної дози. Причина багатьох терапевтичних уражень полягає у складності передбачення індивідуальної різниці між дозою ліків і концентрацією, якої вони досягають у крові.

5. Шляхи введення ліків

Всі шляхи застосування ліків можна умовно розподілити на ті, що застосовуються з метою місцевої і з метою резорбтивної дії.

Стратегія **місцевого застосування** ліків переслідує мету тривалого перебування їх молекул на місці нанесення. Для місцевої дії застосовують ліки



ПЕРЕВАГИ

1. Простота приймання.
2. Природний шлях введення.
3. Непотрібно дотримуватись асептики.
4. Безболісний спосіб введення.
5. Непотрібно медичного персоналу.
6. Ліки проходять біологічну фільтрацію.

НЕДОЛІКИ

1. Дія настає повільно в залежності від стану ШКТ, вживання їжі, впливу багатьох інших факторів на всмоктування.
2. Потрапляючи в печінку, може викликати її пошкодження.
3. Присутність шлункового соку та HCl може інактивувати багато препаратів (інсулін, адреналін...).
4. Деякі препарати зв'язуються з Ca^{++} їжі в комплексні сполуки (тетрацикліни).
5. Ураження слизової оболонки шлунка (гастрит, виразка).
6. Препарати можна вводити за умови, якщо хворий притомний.
7. Неприємний смак і запах деяких препаратів може викликати блювання.

Рис. 2. Пероральний шлях введення ліків.

при хворобливих процесах на шкірі, слизовій оболонці очей, носа, ШКТ, сечового міхура, плеври, черевини. На шкіру з цією метою ліки наносяться у вигляді мазі, гелю, пластирів, розтирок, примочок, компресів. Непошкоджений епідерміс шкіри є майже непрохідним бар'єром для речовин, розчинних тільки у воді. Добре всмоктуються речовини, що розчиняються в жирах (наркозні, фенол, гірчичне масло). Через пошкоджену поверхню ліки значно краще всмоктуються, ніж через непошкоджену. Через шкіру можна вводити ліки також за допомогою постійного струму (іонофорезу). Деякі речовини мають високу ліпофільність, можуть частково проникати крізь шкіру та надходити у кров.

У медичній практиці застосовують також пряму місцеву дію на внутрішні органи. Для цього вводять ліки внутрішньоплеврально, внутрішньосуглобово, у спинномозковий канал, в артерію органу, в матку, міокард, у порожнину гнійника, якщо навколо утворилась капсула.

Шляхи введення ліків з метою **резорбтивної дії** діляться на ентеральний і парентеральний.

Ентеральний шлях - введення ліків через шлунково-кишковий тракт (enteron - кишка) включає приймання їх sub lingua, per os, per rectum. Ці способи розташовані відповідно до швидкості дії ліків в організмі. Найшвидше діють ліки при введенні їх під язик.

Парентеральний шлях - введення ліків поза шлунково-кишковим трактом. По швидкості дії ліків способи парентерального введення розташовуються таким чином: внутрішньошкірний, підшкірний, внутрішньом'язовий, ін'єкційний, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний.

Позитивним при введенні ліків *per os* є те, що це найбільш зручний спосіб введення, рідше виникає негативний ефект (оскільки існує біологічна фільтр-функція), не потрібна апаратура, участь медичного персоналу і інструментів, можна вводити рідкі і тверді лікарські форми, та цей спосіб введення ліків має і недоліки, що лімітують його застосування.

Основним недоліком є те, що багато речовин у ШКТ руйнуються, взаємодіють з їжею. Цей спосіб непридатний для надання швидкої допомоги (дія ліків настає повільно). Швидкість всмоктування ліків значною мірою залежить від ступеня наповнення шлунка і якості їжі. Ліки, в основному, всмоктуються з тонкому кишечнику. Найбільш сприятливими для вживання ліків всередині є час за 30-40 хвилин до їжі, або через 3-4 години після їжі. При патологічних станах ШКТ змінюється швидкість і повнота всмоктування ліків. Усі ліки, що всмоктуються у ШКТ, потрапляють у печінку, де зазнають хімічних перетворень та інактивації. Але досить часто ліки негативно діють на печінку.

Оральний шлях непридатний для утворення в крові точної концентрації ліків. Ліки, що транспортуються зі шлунка й кишок, потрапляють через систему воротної вени у печінку, де починають інактуватися ферментами - ефект первинного проходження. Дози деяких препаратів при застосуванні їх усередину мають бути значно більшими, ніж при введенні парентерально.

Крізь пряму кишку вводять ліки тоді, коли неможливо ввести їх *per os*, при непритомному стані хворого, при рвоті, захворюваннях шлунка, психічним хворим. Що стосується дітей, то ректальний спосіб введення ліків залишається одним з раціональних у педіатричній практиці. За швидкістю дії цей спосіб прирівнюється до внутрішньом'язового, дія настає через 5-15 хвилин. При цьому ліки не руйнуються в печінці, оскільки з прямої кишки надходять у кров не через воротну вену, а системою нижньої порожнистої вени, мінаючи печінку. При цьому ліки проходять надійну біологічну фільтрацію, виключається негативна дія на печінку. Доза ліків при введенні *per rectum* більш точна, і її можна зменшити на 1/3 у порівнянні з оральним

способом введення. **Недоліками** способу введення ліків через пряму кишку є незручність приймання лікарської форми (свічки, клізми 40–45 мл), а також те, що всмоктуються лише ті речовини, що розчиняються у воді і жирах; жири, білки і вуглеводи самі не всмоктуються і не розпадаються на менші молекули.

Особливо добре всмоктуються лікарські речовини з **під'язичної області**. При введенні під язик (сублінгвально) і защічно (суббукально) ліки діють швидко, обминаючи печінковий бар'єр, не вступають у контакт з соляною кислотою шлунка і ферментами травного каналу. Проте такий спосіб введення ліків може бути застосований лише для сильнодіючих речовин, а також для препаратів, які руйнуються під дією ферментів ШКТ.

Парентеральний спосіб введення поширений у сучасній медицині, має характерну **перевагу** перед ентеральним: більш швидке та повне надходження ліків у кров (точне дозування). Можливе введення ліків хворому в непритомному стані, ліки не руйнуються в печінці і ШКТ. **Негативні** моменти парентерального способу введення ліків: необхідна сувор асептика, участь медичного персоналу, наявність інструментарію (шприців), неможливість введення у вену олійних розчинів, суспензій, ліків, які викликають гемоліз, тромбоз, перехід гемоглобіну в метгемоглобін, які містять повітря, небезпека інфікування, введення лікарських засобів часто супроводжується болем.

Водночас позитивним є те, що внутрішньовенно можна вводити ліки, які при підшкірному і внутрішньом'язовому введенні викликають подразнюючу дію (кальцію хлорид, строфантин, сульфаніламід). Внутрішньовенно вводять тільки стерильні розчини лікарських речовин.

Таблиця 1

Характеристика основних парентеральних шляхів введення лікарських речовин

Показник	Підшкірний шлях	Внутрішньом'язовий шлях	Внутрішньовенний шлях
Швидкість настання ефекту	Для ліків, які вводяться в водних розчинах через 10-20 хвилин	через 10-15 хвилин	Часто в момент ін'єкції або через декілька хвилин
Сила дії ліків	В 2-3 рази вища, ніж при застосуванні per os		В 5-10 разів вища, ніж при прийманні per os
Тривалість дії	Менша, ніж при введенні per os		Менша, ніж при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні
Розчинність препарату	Обов'язкова	Необов'язкова	Обов'язкова
Розчинник	Вода, інколи олія	Вода, інколи олія	Тільки вода, інколи — емульсії
Стерильність препарату та асептичність введення	Обов'язкові		
Відсутність подразнюючого ефекту	Обов'язкова	Бажана	Бажана

Швидкість введення у вену несильнодіючих ліків - 2-4 мл/хв, а сильнодіючих - 1-2 мл/хв. При внутрішньовенному введенні ліків відсутня біологічна фільтрація. Найраціональнішим є крапельне введення розчинів. Починають з 10-15 крапель за 1 хв, максимальна швидкість введення – 80-100 крапель за 1 хв.

Внутрішньошкірний спосіб введення ліків застосовують рідко, зокрема, для проведення діагностичної проби на наявність алергії до ліків.

Підшкірний вводять водні та олійні розчини ліків (камфора), суспензії (продовжані форми інсуліну). У підшкірній клітковині утворюється депо препарату. Лікувальна дія при цьому способі введення розпочинається швидше, ніж при пероральному, але повільніше, через 10-30 хв., ніж при внутрішньом'язовому введенні. Депо-препарати підшивають під шкіру, і вони діють протягом декількох місяців або декількох років (продовжані форми дисульфіраму для лікування алкоголізму). При шоківих, колаптоїдних станах всмоктування ліків з підшкірної клітковини різко сповільнюється.

Внутрішньом'язовий спосіб введення ліків забезпечує надходження речовини у загальне коло кровообігу через 10-15 хв. Коли в м'яз вводять олійний розчин або суспензію, треба завжди перевірити, чи не потрапила голка в судину. У шприці не повинна з'являтися кров. Об'єм однієї внутрішньом'язової ін'єкції не повинен перевищувати 10 мл.

Не вводять під шкіру і в м'яз речовини, що можуть викликати некроз тканин (кальцію хлорид) або мають значну подразнюючу дію.

При **інгаляційному** способі введення ліки впливають, в основному, на бронхи (ізадрин при бронхоспазмі). Інгаляційно вводять ліки, які добре всмоктовуються через слизову альвеол і проявляють системну дію (засоби для інгаляційного наркозу).

Швидкість транспорту залежить від об'єму дихання, площі активної поверхні альвеол, проникності їх стінки, розчинності речовин у ліпідах, інтенсивності течії крові.

Лікарські речовини, які погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, вводять під оболонки мозку – **субарахноїдально, субдурально, субоципітально** (антибіотики у випадках інфекційного ураження тканин головного мозку).

Для уникнення або зменшення негативної дії ліків лікарю і провізору слід завжди пам'ятати, що правильний вибір дози, способу введення ліків, одночасне застосування препаратів етіотропної, патогенетичної і симптоматичної дії є важливою умовою фармакотерапії будь-якого захворювання.

6. Фармакокінетика ліків

Фармакокінетика (pharmakon – лікарський засіб і kinetikos – те, що стосується руху) вивчає транспорт, розподіл, перетворення (біотрансформацію) ліків в організмі та виведення (екскрецію, елімінацію) їх з організму. Фармакокінетика ліків складається з взаємопов'язаних етапів:

- вивільнення лікарської речовини з лікарської форми;
- проникнення лікарської речовини крізь біологічні мембрани в судинне русло і тканини до специфічних рецепторів;
- розподіл лікарської речовини в біологічних рідинах, органах і тканинах;
- біотрансформація – біохімічне перетворення (метаболізм) лікарської речовини і утворення метаболітів, які виводяться з організму;
- виведення лікарської речовини або її метаболітів з організму.

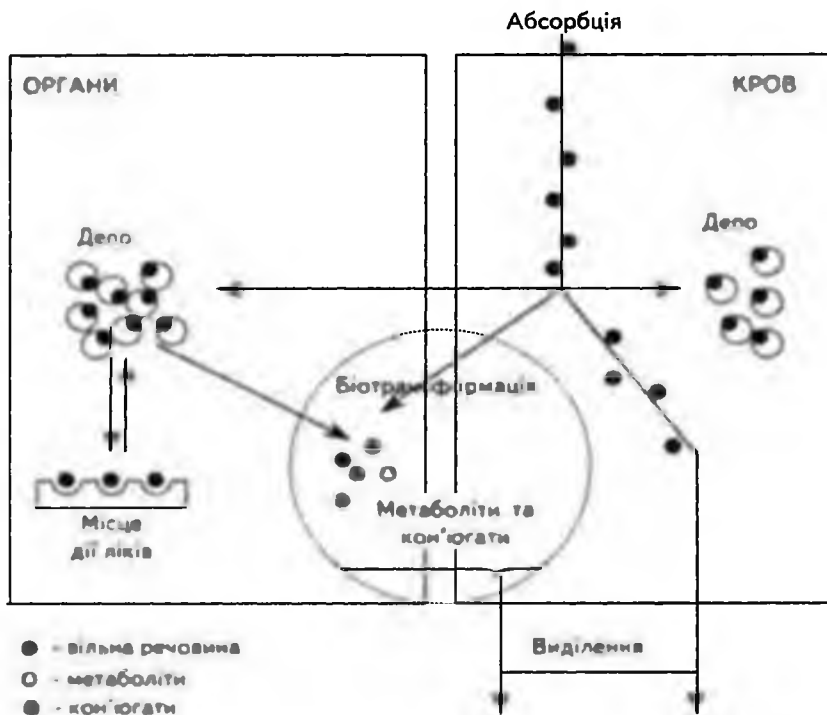


Рис. 3. Фармакокінетика лікарських засобів.

Фармакокінетичні параметри

1. **Константа швидкості абсорбції** (всмоктування) K_{01} - швидкість надходження препарату з місця введення в системний кровообіг при несудинному способі введення за одиницю часу.

2. **Константа швидкості елімінації** K_{el} або K_{el} - швидкість зникнення препарату з організму шляхом екскреції чи біотрансформації за одиницю часу.

3. **Період напіввиведення** ($T_{1/2}$; розмірність – год, хв) - час елімінації з організму половини введеної і всмоктуаної дози препарату. Період напівелімінації однозначно залежить від константи швидкості елімінації; як правило, $T_{1/2} = 0,693/K_{el}$.

4. **Період напівабсорбції** (напіввсмоктування) ($t_{1/2,a}$; розмірність год., хв.) - час, необхідний для абсорбції з місця введення в системний кровообіг половини введеної дози. Параметр використовується при несудинному введенні препарату і однозначно залежить від константи швидкості всмоктування препарату: $t_{1/2,a} = 0,693/K_{01}$.

5. **Стационарна концентрація препарату** (C_s , розмірність - ммоль/л, мкг/мл) - концентрація, яка встановлюється в плазмі крові при надходженні препарату в організм з постійною швидкістю (наприклад, при внутрішньовенному крапельному вливанні).

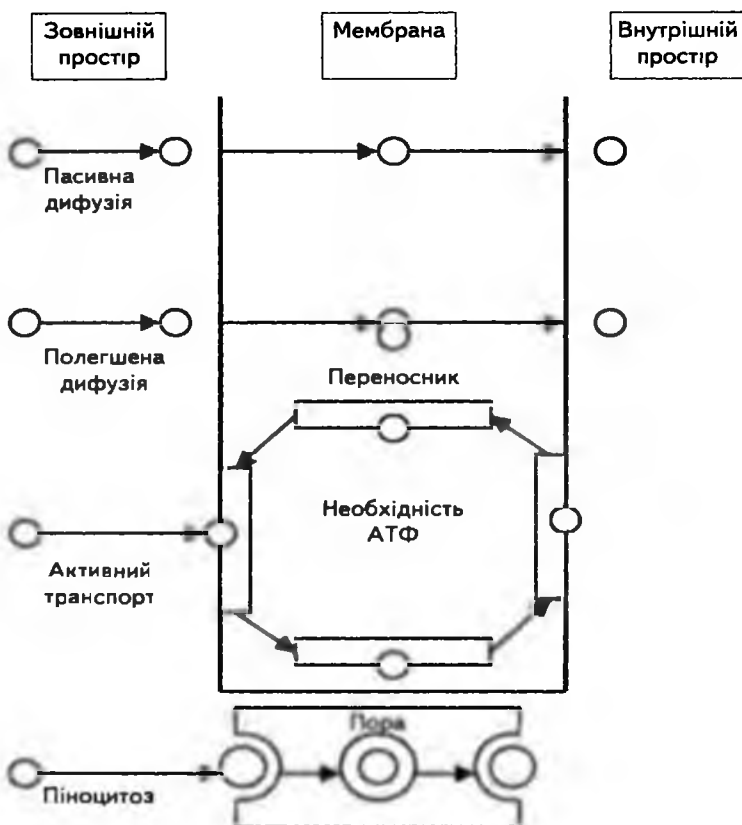


Рис. 4. Основні механізми всмоктування лікарської речовини (ЛР) за В.К.Лепакінім та співавторами (1988), з деякими змінами.

О — молекула; → напрямок руху молекул ЛР.

6. **Об'єм розподілу препарату** (V_d або V , розмірність - л, мл) - ступінь захвату препарату тканинами з плазми крові. Часто об'єм розподілу відносять до одиниці маси тіла хворого (g, кг) і одержують питомий об'єм розподілу (Δd ; л/кг; мл/кг; $\Delta d = V_d/g$).

7. **Загальний кліренс** препарату (CL_t або CL_m ; розмірність - мл/хв, л/год) - швидкість очищення організму від ліків. Відповідає тій частині об'єму розподілу, яка очищається від препарату за одиницю часу: $CL_t = V_d \cdot K_{ел}$.

8. **Біодоступність** (F) визначають кількістю лікарської речовини, що надходить до загального кола кровообігу і взаємодіє з тканинними рецепторами. Біодоступність виражають у відсотках і при введенні безпосередньо в кров приймають за 100%.

9. **Нирковий кліренс** ($CL_{год}$ або $CL_{нир.}$; розмірність - мл/хв, л /год) - параметр, який визначає швидкість очищення організму від препарату шляхом його екскреції з сечею.

6.1. Всмоктування ліків

Процес всмоктування препарату крізь шлунково-кишковий тракт, шкіру, органи дихання забезпечується в основному 4-ма типами біологічних мембран. В основі абсорбції лежать такі процеси: пасивна дифузія, полегшена дифузія, активний транспорт, піноцитоз.

Найчастіше зустрічаються мембрани першого типу, які являють собою 2 мономолекулярних шари ліпідів, по обидва боки якого знаходяться по одному шару молекул білка. Функціонують такі мембрани по типу *простої дифузії* чи *пасивного транспорту* і характеризуються такими ознаками:

а) молекули ліків переміщуються з області з високою концентрацією в область з низькою концентрацією;

б) швидкість транспорту пропорційна градієнтові концентрації по обидва боки мембрани;

в) транспорт досягає стану рівноваги, коли концентрація препарату по обидва боки мембрани зрівнюється.

Шляхом пасивної дифузії проникають електроліти, слабкі органічні кислоти, спирт етиловий, ліпофільні речовини.

Мембрани другого типу (*полегшена дифузія*) вміщують речовини - специфічні носії, які забезпечують транспорт тільки окремих речовин. Носій з'єднується з ліками легко оборотним зв'язком і переміщується між крайніми шарами мембрани. Перенесення речовин відбувається за градієнтом концентрації і не пов'язане з затратами енергії. Швидкість такої дифузії висока, енерговитрати мінімальні. Прикладом може бути транспорт у клітину пуринових і піримідинових основ і нуклеїнових кислот.

У мембранах третього типу всмоктування ліків протікає по типу *активної дифузії* зі споживанням енергії. Причому, транспорт може відбуватися і проти градієнта концентрації. Забезпечується це також наявністю носія, який у процесі транспорту молекули лікарського препарату змінює свою структуру, що і потребує споживання енергії. Лікарська речовина надходить у середину клітини, а носій повертається до зовнішньої поверхні мембрани за новою частиною лікарської речовини. Цей механізм отримав назву біологічного насоса.

Мембрани четвертого типу характеризуються особливостями будови: у мембрані утворюються пори. Через такі мембрани вільно проходить вода і ліки, неелектроліти. Шляхом *піноцитозу* здійснюється транспорт у клітину, в основному, макромолекул (білків), а також жирних кислот, жиророзчинних вітамінів.

Мембрани четвертого типу локалізуються в клубочках нирок; у канальцях нирок функціонують мембрани першого типу з ділянками другого і третього типу. У шлунково-кишковому тракті переважна частина мембран першого типу. Широка сітка капілярів має властивості мембран першого типу, в яку вставлені ділянки пористих мембран.

На шляху всмоктування ліки долають *гістогематичні бар'єри, гематоенцефалічний та плацентарний*. Гематоенцефалічний бар'єр - це біологічні мембрани, які відокремлюють тканину мозку і спинномозкову рідину від крові. Особливістю гематоенцефалічного бар'єра є те, що при проходженні речовин з плазми, вони повинні проникати через павутинну оболонку. Здатність ліків проходити через гематоенцефалічний бар'єр залежить від їх розчинності в ліпідах: якщо речовина розчиняється в жирах, то вона швидко проникає в мозок і спинномозкову рідину. У дітей молодшого віку через недорозвиненість гематоенцефалічного бар'єра ліки швидше, ніж

у дорослих, проходять через нього. Це обумовлює високу чутливість дітей до багатьох препаратів (снодійні, морфін, антигістамінні засоби, резерпін).

Маючи здатність проникати крізь плацентарний бар'єр, ліки потрапляють з крові матері у кров ембріона. Проникнення ґрунтується на тих самих механізмах, які визначають швидкість всмоктування речовин через усі біологічні мембрани. Речовини з молекулярною масою менше 500 швидко проходять крізь плацентарний бар'єр; для речовин з молекулярною масою більше 1000 плацента практично непроникна. Показником проникності плацентарного бар'єра служить час, необхідний для встановлення рівноваги між концентрацією його в крові матері і плода.

Більшість ліків в організмі плода не піддається хімічним перетворенням взагалі, тому після зниження їх концентрації в крові матері (за рахунок метаболізму і екскреції) вони можуть крізь плаценту надходити назад в організм жінки. Якщо препарат введено незадовго до пологів, то він може залишитися в організмі плода і негативно впливати на стан новонародженого. Тому, призначаючи ліки вагітним, слід враховувати період часу, який залишився до завершення пологів.

При токсикозі вагітності, гіпоксії, кровотечі, ендокринних порушеннях проникність плаценти зростає. Через неї можуть проникати такі речовини, які в звичайних умовах не проникають через плаценту. Проникність ліків через плаценту є причиною токсичної (тератогенної) дії ліків.

6.2. Розподіл ліків в організмі

Процес розподілу препарату в організмі значною мірою визначається здатністю зв'язування його інгредієнтами крові по обидва боки мембрани. Універсальним способом зв'язування препаратів є зв'язування їх на поверхні білкових молекул (головним чином альбуміну), яке реалізується за рахунок гідрофобної взаємодії і тому характеризується швидкою оборотністю. Зв'язування препарату білками обмежує його поширення в організмі, оскільки лише вільна форма ліків здатна дифундувати крізь біологічні мембрани. Це призводить до депонування препарату в крові.

Процес зв'язування ліків істотно впливає на прояв специфічної активності ліків. Відомо, що великі молекули, до яких відносяться альбуміни, не здатні проникати крізь напівпроникні мембрани, наприклад, ендотелій капілярів. Вміст препаратів у тканинах, як правило, обернено пропорційний величині зв'язування білками сироватки крові. Швидкість дифузії речовини пропорційна концентрації молекул вільного препарату, який стикається з мембраною.

Крім альбуміну у зв'язуванні препаратів беруть участь і γ -глобуліни, а також ліпопротеїни і гепарин. При цьому ліпопротеїни адсорбують усі лікарські препарати, що мають властивості основ. Лікарські речовини конкурують між собою за зв'язування з білками плазми крові.

Як правило, розподіл ліків залежить від складу тканин. Головну роль у депонуванні ліків відіграють жири, білки, мукополісахариди. Ліки, добре розчинні в жирах, відкладаються в нервовій тканині (ефір). Йод депонується щитоподібною залозою. Вміст аміназину у 80 разів вище в мозку, ніж у крові і легенях. Антибіотики відкладаються в кістках і зубах. Багато речовин мають властивість вибірково накопичуватися в місцях специфічної дії: вітамін В₁₂ - у кістковій тканині, серцеві глікозиди - в серцевому м'язі, жіночі статеві гормони - в матці. Часто місце накопичення ліків і фармакологічна дія їх не збігаються. Це пояснюється тим, що дія ліків залежить не просто від накопичення в тканинах, а від її взаємодії з рецепторами.

6.3 Біотрансформація лікарських препаратів

(основні шляхи метаболізму ліків)

Біотрансформація - процес утилізації, перетворення ліків у метаболіти, які добре розчиняються у воді і екскретуються нирками.

Більшість препаратів в організмі терплять біотрансформацію. Одні препарати - на декілька процентів від дози, інші - повністю перетворюються в метаболіти (в один або в десятки). Метаболіти можуть екскретуватися з організму, а можуть зазнавати подальших метаболічних перетворень, які відбуваються в декілька стадій.

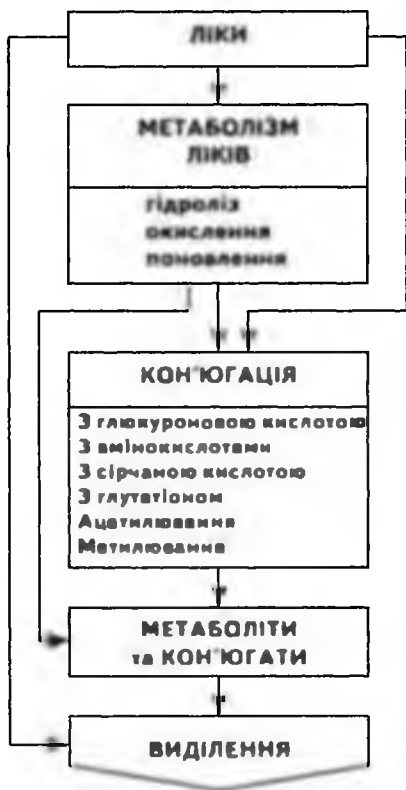


Рис. 5. Шляхи біотрасформації ліків

Насамперед це стосується попередників ліків - проліків (prodrugs). Попередники ліків - це введені в організм неактивні речовини, які в процесі метаболізму перетворюються на активні. Як приклад можна привести "салазопрепарати", які під дією ферменту азоредуктази в кишечнику зазнають відновного розщеплення, утворюючи антибактеріальний сульфаніламід і 5-аміносаліцилову кислоту з протизапальною дією.

У деяких випадках у процесі метаболізму препарату утворюються токсичні метаболіти, обумовлюючи побічний або токсичний ефект ліків. Наприклад, при метаболізмі амідопіріну утворюється канцерогенна речо-

вина. Біотрансформація ліків здійснюється, в основному, за участю ферментів печінки, а також ферментів кишечника, легень, нирок, крові, плаценти.

Перші кроки у вивченні шляхів перетворення ліків в організмі зроблено ще в XIX ст. на прикладі кон'югації з гліцином бензойної кислоти, однак, основні шляхи біотрансформації ліків у людини виявлені за останні 30 років.

Умовно метаболічні процеси розділяються на дві фази. У першій фазі внаслідок окислення, відновлення чи гідролізу відбувається зміна молекули ліків з утворенням функціональних угруповань з активними атомами водню - оксигруп, первинних чи вторинних аміногруп, карбоксигруп і т.д. У другій фазі з участю цих функціональних угруповань проходить кон'югація з високополярними кислотними залишками глюконової і сірчаної кислот та деяких амінокислот. Як наслідок зростає гідрофільність лікарської речовини і вона швидко виводиться з сечею (рис. 5).

Біотрансформація, як правило, призводить до зниження або зникнення фармакологічної активності (до інактивації ліків). Однак, у ряді випадків може відбуватися утворення активних або токсичних метаболітів. На-

вина диметилнітрозамін. Необхідно пам'ятати, що утворення фармакологічно активних чи токсичних метаболітів - це швидше виняток, ніж правило.

Метаболізм ліків визначає час циркуляції препарату в організмі і, як наслідок, тривалість лікувального ефекту, а значить - схему дозування препарату.

Явище індукції та інгібування метаболізуючих ферментів (основне значення у цих реакціях має цитохром Р-450) впливає на швидкість метаболічного перетворення ліків і може мати суттєвий вплив на ефективність і безпеку фармакотерапії. Зараз відомо близько 250 речовин, здатних викликати індукцію метаболічних ферментів. Індуктори цитохрому Р-450: фенobarбітал, фенітоїн, карбамазепін, дифенгіранін, хлоропірамін, нікетамід, пероральні протидіабетичні засоби, стероїдні гормональні препарати та ін. При застосуванні цих лікарських засобів зменшується ефективність тих препаратів, біотрансформація яких відбувається за участю цитохрому Р-450.

Індукція метаболічних ферментів - оборотний процес. Через деякий час після припинення доступу індукторів в організм активність ферментів знижується, досягаючи вихідного рівня.

Зменшення величини $t_{1/2}$ ліків при індукції ферментів призводить до зниження стаціонарного рівня препарату в крові і зменшення фармакологічного ефекту. Навпаки, після відміни препарату - індуктора величина $t_{1/2}$ одночасно призначених з ним препаратів збільшується, стаціонарний рівень їх зростає. Внаслідок цього можна чекати небезпечного посилення фармакологічного ефекту цих препаратів при введенні їх у терапевтичних дозах.

Наприклад, призначення фенobarбіталу на фоні приймання антикоагулянта призводить до зменшення для останнього $t_{1/2}$ його стаціонарного рівня концентрації і, відповідно, зниження ефекту, тобто до підвищення зсідання крові. Після відміни фенobarбіталу величина $t_{1/2}$ антикоагулянта зростає, створюючи реальну небезпеку виникнення кровотеч.

До інгібіторів цитохрому Р-450 належать солі важких металів, левоміцетин, метронідазол, олеандоміцин, еритроміцин та ін.

6.4. Виведення ліків з організму

Основними шляхами екскреції (виведення) лікарських препаратів є виведення з сечею і калом. Поряд з цим препарати можуть виводитись з організму з повітрям, що видихається, з секретом молочних, потових і слинних залоз.

Таблиця 2

Основні шляхи виведення ЛЗ з організму

Шляхи виведення	Лікарські засоби
1. З сечею	Більшість ЛЗ у вільному стані
2. З жовчю	Дигітоксин, пеніциліни, тетрацикліни, стрептоміцин, стрихнін, четвертинні амонієві сполуки
3. Через кишківник	Доксициклін, іонізовані органічні кислоти
4. Через легені	Інгаляційні анестетики, йодиди, камфора, етанол, ефірні олії

5. З потом	Деякі сульфаніламід, тіамін
6. Зі слиною	Пеніциліни, сульфаніламід, саліцилати, тіамін, бензодіазепіни, етанол
7. З молоком	Антикоагулянти, антибіотики, тиреостатики, літій, карбамазепін

Для оцінки швидкості виведення ліків з сечею застосовують спеціальний параметр - нирковий кліренс ($Cl_{\text{нпр}}$).

Кліренс ліків визначає кількість плазми (сироватки), яка очищається від ліків за одиницю часу.

Так, якщо нирковий кліренс препарату дорівнює 100 мл/хв, то це означає, що весь препарат, який міститься в 100 мл сироватки, переходить у сечу за 1 хв.

На швидкість фільтрації лікарських засобів нирками, як і на об'єм розподілу ліків в організмі, великий вплив справляє процес зв'язування з білками плазми крові. Оскільки мембрани ниркових клубочків непроникні для білка, в клубочках фільтрується лише вільна частина препарату.

Встановлено, що лужна реакція сечі підвищує виведення саліцилатів, сульфаніламідів, кисла - хініну, фенаміну, кофеїну, папаверину.

У зв'язку з високою пористістю мембран клітин печінки багато ліків легко проникають у жовч шляхом простої дифузії і містяться в жовчі в концентрації, близькій до плазматичної. З жовчі речовини виділяються за допомогою активного транспорту.

З фекаліями виділяються лікарські засоби, які не всмоктались у кишечнику. Деякі ліпофільні лікарські засоби після всмоктування у кишечнику частково секретуються з жовчю, утворюючи таким чином enteroгепатичний кругообіг (морфіну гідрохлорид, фенолфталеїн та ін.).

Ліки можуть також виділятися з секретом підшлункової залози з плазми крові в просвіт кишечника. Виведення легких рідин і газів з повітрям, що видихається, слиною, потом, статевими секретами складають порівняно невеликий процент від загального об'єму виведення ліків.

З слиною і потом виводиться йод, броміди, барбітурати, саліцилати, сульфаніламід.

Таблиця 3

Ліки, які виводяться з молока

1.Тетрацикліни	9.Проносні засоби
2.Стрептоміцин	10.Фенотіазини
3.Левоміцетин	11.Діазепам
4.Сульфаніламід	12.Алкалоїди ріжок
5.Нітрофуран	13.Цитостатики
6.Морфін	14.Оральні антикоагулянти
7.Барбітурати	15.Оральні контрацептиви
8.Скополамін	

Сльозовими залозами екскретуються деякі антибіотики, сульфаніламід. Легенями виводиться з організму бензин, скипидар, камфора, етанол, газоподібні речовини (циклопропан, карбоген). Деякі речовини, що мають місцево подразнювальні властивості, проходячи крізь легені, можуть викликати їх запалення або набряк.

7. Комбінована дія ліків

Лікарські засоби комбінують для ослаблення небажаних ефектів фармакотерапії або щоб запобігти їм, підвищення терапевтичного ефекту, скорочення терміну лікування.

Якщо дві речовини діють в одному напрямі, таке явище називають **синергізмом** (грец. synergos – діючий разом). При **прямому** синергізмі спостерігається переважно сумарна дія, коли лікарські речовини діють на одні й ті самі рецептори (наприклад, норадреналін і адреналін). Якщо кінцевий результат застосування двох лікарських речовин більший від суми ефектів кожної речовини окремо – це **потенціювання** (англ. Potentiate – посилювати). Потенціювання властиве переважно для **непрямого** синергізму, коли речовини мають різний механізм дії і впливають на різні рецептори.

Якщо внаслідок взаємодії двох речовин ефекти однієї з них зменшуються або втрачаються, таке явище називають **антагонізмом** (грец. anti – протилежний і agon – боротьба). Антагонізм широко використовують для усунення негативної дії ліків, а також при отруєннях.

Розрізняють антагонізм фізичний, хімічний і функціональний. **Фізичний** антагонізм спостерігається при адсорбції різних токсичних речовин сорбентами. **Хімічний** антагонізм – це якщо між речовинами відбуваються хімічні реакції з утворенням неактивних сполук. **Функціональний антагонізм** – це якщо лікарські речовини діють на одні й ті самі рецептори, але у протилежному напрямку.

8. Фактори, що впливають на фармакокінетику і фармакодинаміку ліків

Усю багатогранність факторів, здатних впливати на фармакокінетику і фармакодинаміку ліків, можна розділити на дві групи.

1. **Екзогенні фактори**, не зв'язані з організмом хворого: хімічна будова ліків, фізичні властивості, лікарська форма і шляхи її введення, доза ліків, режим харчування, стан зовнішнього середовища (циркадний ритм, атмосферний тиск, температура повітря).

2. **Ендогенні фактори**, зв'язані з організмом хворого: маса тіла, стать, вік, фізіологічний (вагітність, гіподинамія, температура тіла) і патологічний (захворювання щитовидної залози, шлунково-кишкового тракту, алкоголізм) стани організму.

Зараз накопичено достатньо даних про залежність характеру фармакологічної активності від хімічної будови ліків. Ліки, близькі за хімічною будовою, мають, як правило, подібні фармакологічні властивості. Як правило, збільшення розмірів молекули пов'язане з блокуючими ефектами, якщо при цьому не збільшується кількість іонізуючих груп. Відомо, що одноатомні спирти справляють наркотичну дію, а багатоатомні – ні. Включення галогену в молекулу метану обумовлює наркотичну дію (хлороформ); закисні форми заліза і арсену більш активні, ніж окисні; окис вуглецю більш токсичний, ніж вуглекислота. Усунення будь-якої функціональної групи з молекули лікарської речовини може значною мірою змінити її дію. Нарешті, практичне значення залежності "структура-дія" полягає в тому, що знаючи цю залежність, можна синтезувати ліки з заданими фармакологічними властивостями.

Для взаємодії лікарської речовини з рецепторами клітин дуже важливою є просторова відповідність функціональних груп молекул речовини функціональним групам макромолекул рецептора, тобто наявність **комплементарності**. Чим більша комплементарність, тим більшу спорідненість має лі-

карський засіб з відповідними рецепторами і тим більша його фармакологічна активність.

Для процесу всмоктування вирішальне значення має агрегатний стан ліків. Так, газоподібні ліки швидко всмоктуються через дихальні шляхи і швидко виявляють свою дію. Далі за швидкістю всмоктування ідуть рідини, потім тверді речовини. При цьому швидкість прояву ефекту і токсичності прямо залежить від факторів розчинності. Саме цей фактор, а також вид лікарської форми і шлях введення забезпечують *біодоступність* ліків. Правильне використання фактора розчинності при виборі лікформи і шляху її введення підвищує біодоступність ліків.

Фармакологічна активність полярних і неполярних сполук різна. Полярні сполуки погано проникають крізь біологічні мембрани: шкіру або слизову оболонку, а з крові – погано або взагалі не надходять до тканин. Такі ліки часто мають меншу активність і токсичність при резорбтивній дії, ніж неполярні сполуки. Неполярні сполуки легко розчиняються в ліпідах і тому проходять крізь шкіру, слизову оболонку, гематоенцефалічний бар'єр.

Знання розчинності та фізико-хімічних властивостей лікарських речовин має велике значення для правильного вибору лікарської форми, шляху введення і дози препарату, а також дає змогу уникати деяких побічних ефектів.

Вивченням впливу лікарської форми на фармакодинаміку і фармакокінетику ліків займається *біофармація*. Вона вивчає всі види залежності фармакологічних активностей ліків від технологічних показників виготовлення їх лікарських форм.

Склад і кількість їжі впливає, насамперед, на кінетику надходження ліків у організм і особливо при прийманні їх крізь шлунково-кишковий тракт. Крім конкурентних відношень при всмоктуванні відіграють роль і можливі хімічні взаємодії. Тому рекомендаціям приймання ліків, до чи після їди, має приділятися велика увага. Необхідно враховувати також характер їжі, що споживається.

Призначення резерпіну до їди протипоказане у зв'язку з подразнювальною дією його на слизову оболонку травного каналу. Під час голодування прискорюється транспорт речовин з травного каналу, пригнічується дезінтоксикація речовин і може посилюватися токсична дія деяких лікарських речовин. Наявність їжі в шлунку й кишках запобігає подразнювальній дії деяких лікарських речовин на слизову оболонку травного каналу при вживанні їх усередину (саліцилати, тетрациклін, індометацин, диклофенак-натрій, резерпін та ін.).

У клінічній практиці важливо враховувати вплив температурного чинника на фармакодинаміку ліків. Реакція організму на той чи інший лікарський препарат у період акліматизації може суттєво змінюватися.

На фоні гіпоксії організму лікарські речовини можуть діяти не властивим для них чином в умовах норми. При гіпербаричній гіпоксії ефект деяких лікарських речовин, як правило, суттєво підвищується. При гіпоксії підвищується токсичність серцевих глікозидів, симпатоміметичних амінів, барбітуратів.

Під впливом іонізуючого випромінювання змінюється фармакодинаміка і фармакокінетика лікарських речовин. Це зумовлено тим, що під впливом іонізуючого випромінювання змінюються процеси обміну, функція імунної системи тощо.

Залежністю фармакологічного ефекту від добової періодичності, а також впливу хронофармакологічних особливостей лікарських речовин визначається і період максимальної активності (у людей – в день, у нічних тварин – у темний період доби). Наркотичні, знеболювальні засоби ефективніші на початку другої половини дня, ніж вранці або вночі. Пік терапевтичної акти-

вності снодійних, серцевих глікозидів, навпаки, припадає на вечір. Антигіпертензивні засоби краще призначати о 15-17 год, враховуючи можливе підвищення артеріального тиску о 18-20 год.

Віковий фактор є одним з провідних ендогенних факторів успіху лікування. Це пов'язано з тим, що в різні вікові періоди неоднаковий рівень функціонування біохімічних процесів, фізіологічних і морфологічних структур в організмі.

Таблиця 4

Препарати, протипоказані для приймання в дитячому віці

Назва препарату	Вік
Сульфадіазин срібла	недоношені новонароджені
Цефазолін	недоношені та до 1 місяця за життєвими показниками
Ко-тримоксазол	до 6 тижнів
Ксилометазолін	до 1 року
Оксолінова кислота	до 2 років (обережно)
Глаудин, пропанідид	до 4 років(обережно)
Камфомен, метациклін	до 5 років
Біохінол, триамцинолону ацетонід, ізоконазол	до 6 років
Доксициклін	до 7 років і в період формування зубів
Тетрацикліни	зубів
Анальгетики групи морфіну, леводопа, флуфеназин, налідіксова кислота	до 8 років
Буформін, карбутамід, толбутамід, індометацин, метоклопрамід	до 12 років
Напроксен	до 14 років
	до 16 років

Особливу вікову групу являють собою діти: виведення ліків у новонароджених іде значно повільніше, ніж у дорослих. Але протягом перших років життя процес цей різко перевищує останній у дорослих, потім уповільнюється, досягаючи стабільності у віці 20 років. У похилому віці розподіл ліків значно гальмується, що позначається на всіх кінетичних характеристиках. Як у дитячому, так і в похилому віці це пов'язано з відсутністю або порушенням постійності внутрішнього середовища, недосконалістю бар'єрної функції і функції центральної нервової системи, недостатністю ферментативних процесів.

У статевій реакції на ліки особливої різниці не встановлено. Однак у жінок спостерігається знижена екскреція ліків, пов'язана з високим вмістом жирової тканини, яка відіграє роль депо. Жінки більш вразливі до дії стрихніну, нікотину, менше - до дії алкоголю. Такі фізіологічні стани жінок, як вагітність, лактація і менструальний період підвищують чутливість до ліків. У період вагітності деякі лікарські речовини викликають снотворні реакції, під час менструації підвищується чутливість до капіляроактивних речовин. При цьому необхідно постійно пам'ятати про можливість стимулюючої дії на матку і тератогенну дію ліків.

Зменшення або збільшення фізичного навантаження змінює об'єм циркулюючої крові, швидкість кровообігу, тиск, концентрацію білків у плазмі, нирковий кровообіг. Усі ці фактори суттєво впливають на кінетику ліків, прискорюючи чи уповільнюючи її.

Найбільша ефективність застосування ліків досягається при патологічних станах. Так, жарознижуючі, анальгезуючі, гормональні лікарські препарати, серцеві глікозиди, речовини, що стимулюють і заспокоюють центральну не-

рвову систему, діють при відповідних захворюваннях. Разом з тим, такий патологічний стан, як алкоголізм створює серйозну перепону для застосування ліків: токсичність барбітуратів зростає на 50% при одночасному вживанні алкоголю. Алкоголь спотворює дію гіпотензивних, снодійних, заспокійливих, антигістамінних, антикоагулянтних лікарських препаратів. З алкоголем не можна сполучати протисудомні ліки. Алкоголь порушує всмоктування інсуліну і вітамінів, провокує кровотечі при прийманні аспіріну (табл. 5).

Таблиця 5

Ефекти, що спостерігаються при одночасному прийманні алкоголю та ліків

Препарат	Ефект
Антидепресанти	Потенціювання пригнічуючої дії на ЦНС
Антигістамінні препарати	Те ж
Анальгетики	Можливі шлунково-кишкові кровотечі, депресія
Антикоагулянти	Зниження виведення антикоагулянтів
Антибіотики (левоміцетин, гризеофульвін, метронідазол)	Ефект, аналогічний до дії тетураму
β-адреноблокатори	Те ж
Гіпоглікемічні препарати (толбутамід, хлорпропамід)	Те ж + потенціювання гіпоглікемічної дії
Нітрогліцерин	Артеріальна гіпотонія

9. Механізм дії ліків

Для фармакологічного ефекту лікарська речовина повинна вступити у зв'язок з молекулами клітин організму. Зв'язок ліків з біологічним субстратом – лігандом може відбуватися за допомогою хімічної, фізичної, фізико-хімічної взаємодії.

Спеціальні клітинні структури, що забезпечують взаємодію між лікарською речовиною і організмом, називаються рецепторами. При взаємодії лікарських сполук з рецептором виникають численні ефекти, при цьому відбуваються біохімічні та фізіологічні зміни у багатьох органах і системах. Останні можна звести до типових механізмів взаємодії ліків і рецептора.

1. Лікарський препарат, маючи структурну подібність до метаболіту (медіатора), взаємодіючи з рецептором, спричиняє його збудження (імітуючи дію медіатора). Препарат називають агоністом. Міцність зв'язування ліків з певними рецепторами обумовлюється їхньою структурою і позначається терміном “афінітет”.

2. Лікарський препарат, подібний до метаболіту, але й не дає можливості метаболіту зв'язуватися з рецептором. Ліки називають антагоністами.

3. Ліки (діючи на рецептори) можуть поєднувати властивості і агоністів, і антагоністів. У такому разі їх називають агоністами-антагоністами.

4. При взаємодії з алостеричним центром рецептора ліки спричиняють конформаційні зміни в структурі рецептора, у тому числі активного центру, змінюючи його чутливість до метаболітів організму – модулюючи ефект.

5. Ефект ліків може реалізуватися за рахунок звільнення метаболітів від зв'язків з білком або іншими субстратами, активації чи інактивації ферментів.

Названі варіанти механізму дії ліків не вичерпують усіх можливостей взаємодії ліків з рецептором. Не для всіх ліків встановлено механізм дії.

II. СПЕЦІАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ*

Засоби, які впливають на нервову систему		Засоби, які впливають на органи й тканини	Хіміотерапевтичні засоби	Препарати різних фармакологічних груп
Засоби, які впливають на центральну нервову систему	Засоби, які впливають на периферичну нервову систему			
Прогігнатори Аналептики (наркозні, ненаркотичні аналептики, НІТЗ) Седативні й снодійні Транквилізатори Нейролептики Протисудомні Протипаркінсонічні Засоби для наркозу Збуджувальні Стимулятори ЦНС Аналептики Антидепресанти Ноотропи Адаптогени Засоби, які впливають на мозковий кровообіг	Засоби, які впливають на периферичну нервову систему На чутливі нервові закінчення (які впливають на еферентну іннервацію) Міастинікостимулятори Обволашувачі Асепторолі В'язувачі Відкривувачі Поздрозовувачі На периферичні нейромедіаторні процеси (які впливають на еферентну частину нервової системи) Холіномієтики Антихолінергічні М-холіноблокатори Гангліоблокатори Міорелаксанти Адреномієтики α-адреноблокатори β-адреноблокатори Симпатолітики	Засоби, які впливають на серцево-судинну систему Серцеві глікозиди Антигіпертензивні Антиаритмічні Гіпохлестеринемічні Статини Засоби, що впливають на видільну систему Дуретик Засоби, що впливають на кровообіг Що впливають на жидкість крові Що впливають на еритро- та лейкоцити Засоби, що впливають на систему травлення Анорексанти Гристки. Засоби зм'якшення термії Антициди Протипарвові Гепатопротектори Послабляючі. Проносні. Засоби проти діареї Засоби, які впливають на обмін речовин Гормональні препарати гіпофіза, щитоподібної залози, парашитоподібних, статевих залоз, кори надниркових залоз, анаболічні стероїди Інсуліни та пероральні гіпоглікемічні засоби Вітаміни, макро- й мікроелементи Ферменти. Антиферменти. Засоби для трансплузної терапії	Протимікробні, протівірусні, протипаразитні Антибіотики Сульфоніаменти Протигрибкові Протиприказні Протипарвові Протималарійні Протисифілічні Антикислотні Дезінфікуючі	Антибіотомі Антиалергічні Антидоти

* — Класифікація слугує основою для поділу лікарських засобів на основі довідників «Лікарські засоби» М.Д. Машковського 2000 р. «Комп'ютер — лікарський препарат» і «Лікарські засоби». Видання — 2001-2002 р.

1. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ ПРИГНІЧУВАЛЬНІ

НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ

Анальгетики (грец. *an* – заперечення, відсутність ознаки і *algos* – біль) - препарати, які вибірково пригнічують больову чутливість. В залежності від хімічної будови, механізму дії, особливостей фармакодинаміки анальгетики розподіляють на дві групи: наркотичні (великі) і ненаркотичні (малі) анальгетики.

Наркотичні анальгетики (НА), або опіоїди – лікарські препарати, які повністю знімають або зменшують біль різного походження, в великих дозах викликають сон, та при повторних введеннях до них розвивається фізична і психічна залежність - наркоманія.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
41	420	5	12,2%	Альфентаніл (Рапифен), суфентаніл (Суфента), декс-пропропаксифен (Дарвон), просидол , ремифентаніл

Класифікація та препарати

Природні та напівсинтетичні		Синтетичні	
Агоністи опіоїдних рецепторів		Агоністи-антагоністи та антагоністи* опіоїдних рецепторів	Зі змішаним механізмом дії
Морфін Кодеїн Етилморфіну г/х Омнопон	Тримеперидин Фентаніл Піритрамід Тилідин Суфентаніл Дименоксадолу г/х Бупренорфін	Пентазоцин Буторфанол Бупренорфін Налорфін Налоксон*	Трамадол

За хімічною будовою алкалоїди опію можна поділити на дві групи:

1. Похідні піперидинфенантрени: морфін, кодеїн, тебаїн.
2. Похідні бензілзохіноліну: папаверин, наркотин.

Ці дві групи алкалоїдів істотно відрізняються за своїми фармакологічними властивостями. Алкалоїди першої групи справляють вибірковий вплив на ЦНС і підвищують тонус непосмугованих м'язів, алкалоїди другої групи мають, в основному, спазмолітичну дію, а на ЦНС майже не впливають.

Механізм дії

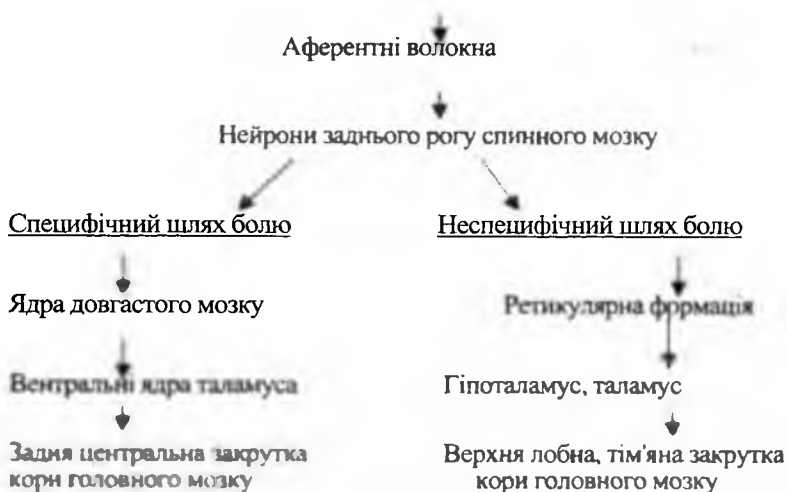
Механізм дії НА є складним в світі сучасних уявлень про фізіологію болю. Біль і анальгезія забезпечуються функціонуванням двох структурних систем - ноцицептивної (лат. *posco* - пошкоджую), яка сприймає біль, приймає участь у його передачі, і антиноцицептивної, яка біль заглушає.

Початковими ноцицептивними структурами є ноцицептори - чутливі нервові закінчення, які сприймають больові подразнення. Вони локалізуються в шкірі, слизових оболонках, сухожиллях, зв'язках, артеріях та інш.

Больовий стимул передається до центральних нейронів по аферентним волокнам за допомогою передавачів - різних поліпептидів, медіаторів болю.

Ноцицептивна система

Ноцицептори



Механізм дії НА складається з трьох основних рівнів.

Перший рівень дії – желатинова субстанція задніх рогів спинного мозку. Наркотичні анальгетики зв'язують опіатні рецептори (μ , γ , δ , χ , ϵ) і викликають блок проведення больових імпульсів і відповідей на них.

Другий рівень дії наркотичних анальгетиків на опіатні рецептори – це центральні ділянки середнього і проміжного мозку.

Третій рівень дії наркотичних анальгетиків реалізується у верхній лобній і тім'яній звивинах.

В корі головного мозку, вказаних її закрутках, здійснюються функції емоціональної та психічної оцінки болю, визначаються фактори, які супроводжують і викликають біль, а наркотичні анальгетики знижують збудливість больових центрів і знімають негативну емоційну забарвленість болю.

Антиноцицептивна система забезпечує тормозний вплив на передачу больових стимулів із первинних аферентних волокон на вставні нейрони – серотонінергічні, норадренергічні, енкефалінергічні, ацетилхолінергічні.

Одним з істотних досягнень сучасної біології і медицини, які визнають значний прогрес у вивченні болю та анальгезії, є відкриття опіатних рецепторів (ОР) і їх лігандів.

За сучасними даними, ОР знаходяться в мембранах нейронів, які беруть участь у проведенні ноцицептивних імпульсів і являють собою ліпоподоібні ділянки з високою спорідненістю до морфіну та інших НА. ОР реагують із специфічними лігандами (від лат. *ligo* - зв'язую) – ендogenousними опіатними пептидами (опіатами).

У наш час виділяють щонайменше п'ять типів ОР: μ - (мю), δ - (дельта), σ - (сигма), ϵ - (епсилон), χ - (капа). Вони розрізняються по переважній локалізації в мозку, функціональній ролі, спорідненням до ендogenousних опіатів і НА. Наприклад, морфін є μ -антагоністом, енкефаліни діють на δ -рецептори, β -ендорфін - на ϵ -рецептори, динорфін і α -неоендорфін - на χ -рецептори.

Ефекти опіатних рецепторів

Опіатний рецептор	Ефект
μ_1	Анальгезія
μ_2	Фізична залежність, ейфорія, пригнічення дихання
κ	Анальгезія, седативна дія, міоз
δ	Підвищення артеріального тиску, тахікардія
σ	Галюцинації, стимуляція травного каналу

Опіатні рецептори локалізуються, в основному, в пресинаптичних мембранах і виконують гальмівну функцію. Їх активація морфіном супроводжується гіперполяризацією, гальмуванням аденілатциклази і поступанням в клітини іонів Ca^{++} , внаслідок чого затримується викид у синаптичну щілину медіаторів болю, ацетилхоліну, норадреналіну та ін.

Сьогодні відомо 12 пептидних ендogenousних опіатів, але головними є енкефаліни (пентапептиди) і ендорфіни (великі полімери). Вони знаходяться у тих самих структурах, що і морфін, мають анальгезуючу дію і витісняються із ОР антагоністом наркотичних анальгетиків – налоксоном. У структурі протибольових пептидів виявлені однакові ділянки ланцюга (4 залишки амінокислот, що формують альгогенну групу).

Ендogenousні опіати і НА справляють вплив на всі п'ять типів ОР, але в неоднаковій мірі. Тому кінцевий фармакологічний ефект неоднозначний для кожного препарату і визначається результатом збудження різних ОР.

Таким чином, механізм анальгезії НА пов'язаний з пригніченням ноцицептивної інформації та підсиленням ролі антиноцицептивної системи, що призводить до пригнічення виділення альгогенів на всьому шляху проходження больових імпульсів. Вони пригнічують вставні нейрони спинного мозку, ретикулярну формацію, таламічні больові центри, лімбічну систему, кору головного мозку.

Фармакодинаміка

Морфін являється еталонним препаратом НА. Його отримують з опію. Тому препарати цієї групи називають *опіати* (що містяться в опію) і *опіоїди* (їх синтетичних аналогів). Основним для морфіну є вибірковий безпозаспокійливий ефект. Основа механізму дії морфіну полягає у взаємодії його з опіатними рецепторами, насамперед – з μ -рецепторами. μ -Рецептори

пов'язані з аденілатциклазою – відбувається пригнічення ферменту. Внаслідок взаємодії морфіну з опіатними рецепторами гальмується надходження кальцію в клітини. Одночасно активізується функція каналів калію (викликає процес деполяризації). Інші види відчуття (тактильну, температурну, слух, зір) у терапевтичних дозах він не пригнічує.

Морфін має не лише анальгезуючу, але і психофармакологічну дію. Морфіну властива універсальна антистресова дія. Під впливом морфіну відбуваються зміни в тих медіаторних системах, які беруть участь у формуванні психічних функцій - опіатних, холінергічних, адренергічних.

Морфін взаємодіє з опіатними рецепторами кори головного мозку (другий і третій рівні дії НА), внаслідок цього виникають емоційно-позитивні психотропні ефекти, які є основною причиною розвитку залежності від ліків.

Виділяють три фази дії НА на ЦНС, які слідують одна за одною:

1. *Фаза морфінної ейфорії.*
2. *Фаза морфінного сну.*
3. *Фаза морфінної абстиненції.*

Фаза морфінної ейфорії (від грец. eu - добре, рhеnо - переносити) у ненаркомана виражена слабніше і коротше, ніж у наркомана.

Ейфорія, викликана морфіном у середніх терапевтичних дозах, характеризується зникненням або притупленням негативних, неприємних емоцій, боязні, переживання, напруги, психічного дискомфорту. Увага перемикається на приємні роздуми, настрої поліпшується, переважають позитивні емоції, райдужне сприйняття навколишнього середовища і особистих перспектив у відриві від дійсності, розвивається байдужість до навколишнього світу.

Бажання випробувати цей стан ще раз призводить до розвитку психічної і фізичної залежності людини від препарату. При повторному вживанні морфіну ейфорія більш виражена. Такі ситуації дуже легко виникають у підлітків.

Фаза морфінного сну виражена у ненаркомана, її викликає морфін в максимальних терапевтичних дозах. Своєрідний поверхневий сон супроводжується яскравими, кольоровими, приємними, інколи фантастичними сновидіннями (мозаїчний сон). Він необхідний хворим, які виснажені інтенсивним болем.

Фаза морфінної абстиненції буває стертою або відсутня у ненаркомана і, як правило, дуже важка у наркомана.

На продовгуватий мозок морфін в терапевтичних дозах діє по-різному: пригнічує дихальний, кашльовий, блювотний і судиноруховий центри; збуджує центри блукаючого і окоорухового нервів.

Морфін дуже сильно пригнічує кашльовий центр, а блювотний центр – тільки у більшості хворих (85-90%). У ряді випадків (20-40%) введення морфіну, навпаки, викликає нудоту, а в 10-15% навіть блювання.

На серцево-судинну систему морфін впливає мало, викликає лише невелике зниження АТ, що дозволяє застосовувати його при інфаркті міокарда.

Через збудження центру блукаючого нерва виникає брадикардія, підвищується тонус непосмутованих м'язів внутрішніх органів шлунково-кишкового тракту, бронхів, матки, жовчо- і сечовивідних шляхів. Така дія зумовлена, по-перше, здатністю морфіну через підвищення тону блукаючого нерва посилювати вплив парасимпатичної іннервації, по-друге, прямою спазмогенною дією морфіну на стінку кишечника, менше - жовчо- і

сечовивідних шляхів. Механізм дії морфіну на систему травлення пов'язаний із впливом на μ_2 -рецептори, велика кількість яких розташована у травному каналі. Через спазм початкового відділу 12-палої кишки евакуація вмісту шлунка затримується на 8-12 годин, замість звичайних 3-4 годин. Тонус тонкого кишечника зростає, його перистальтика зменшується. Стінки товстого кишечника і сфінктери скорочуються. Усе це призводить до затримки травних мас у кишечнику, посиленого всмоктування води. Пригнічується рефлекс на опорожнення кишечника (запиральний ефект морфіну). Навіть у терапевтичних дозах морфін викликає спазм сфінктера Одді і жовчних шляхів, який триває близько 2 годин. Підвищується тонус сечовивідних шляхів, виділення сечі затримується, що частково пов'язано з підвищеною секрецією антидіуретичного гормону гіпофіза.

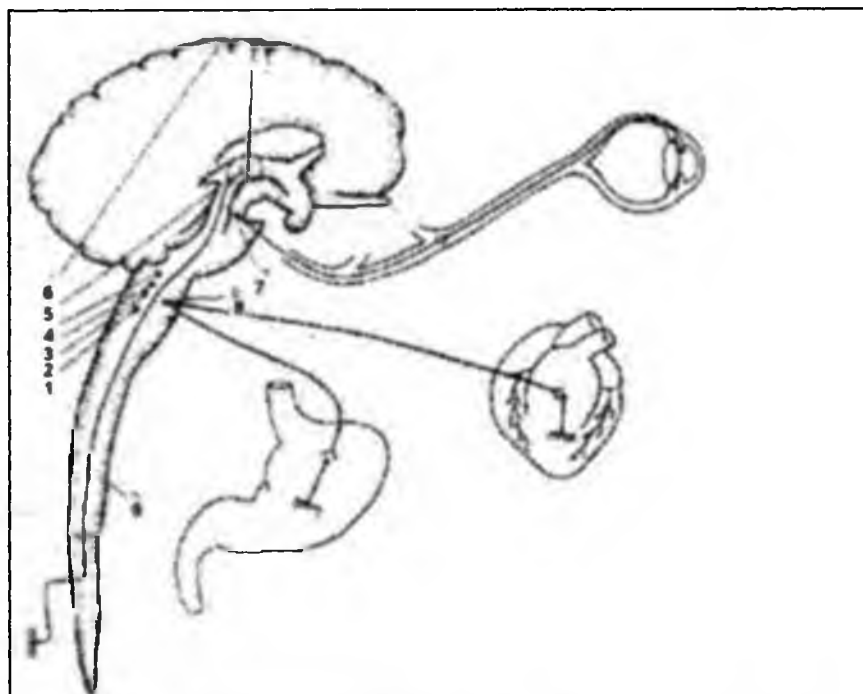


Рис. 6 Фармакологічні ефекти морфіну.

Морфін пригнічує:

- 1 — судиноруховий центр;
- 2 — блювотний центр;
- 3 — кашльовий центр;
- 4 — дихальний центр;
- 5 — центр больового відчуття;
- 6 — кору головного мозку;

Морфін збуджує:

- 7 — ядра окорухового нерва (звуження зіниць);
- 8 — ядра блукаючого нерва (брадикардія, спазм сфінктерів шлунка, кишок, сечового міхура, запор);
- 9 — нейрони спинного мозку.

Морфін може викликати спазм бронхів і приступ бронхіальної астми, оскільки сприяє виділенню гістаміну і посилює вплив блукаючого нерва на бронхи.

Препарат збуджує окоруховий центр, викликає міоз, який має діагностичне значення при отруєннях морфіном.

Таким чином, НА *пригнічують* центри: больовий, кашльовий, блювотний, дихальний; *збуджують* центри: блукаючого та окорухового нервів. Крім того, НА мають седативний, снодійний ефекти, викликають ейфорію, звикання, лікарську залежність.

Показання до застосування та взаємозамінність

У точній відповідності з фармакодинамікою перебувають показання до застосування морфіну.

1. Сильний біль, викликаний травмами (за винятком черепно-мозкової травми, геморагічного інсульту) і патологічними процесами: інфарктом міокарда, масивними опіками, шоком, іноперабельними формами злоякісних новоутворень, гострими запальними процесами у внутрішніх органах (перитоніт, холецистит), нирковими і печінковими кольками разом з атропіном; безсоння, викликане надмірним болем; профілактика травматичного шоку (усі, крім кодеїну та етилморфіну г/х). Морфін застосовують також як протишоковий засіб.

2. В акушерській практиці для знеболювання застосовують тримеперидин, дименоксалола г/х. Застосування морфіну, омнопону, фентанілу протипоказано у зв'язку з можливим пригніченням дихального центру новонароджених.

3. Рентгенологічне дослідження жовчного міхура та шлунка (морфін посилює перистальтику шлунка, викликає скорочення сфінктера Одді і створює сприятливі умови для вивчення стану цих органів).

4. Кашель при пневмотораксі, легеневій кровотечі, при операціях на органах грудної клітини (кодеїн, етилморфіну г/х, дименоксалола г/х).

5. В анестезіології морфін використовують при підготовці до операції і в післяопераційному періоді, а також для проведення глибокої центральної анальгезії. Нейролептанальгезія (фентаніл).

6. Захворювання очей (етилморфіну г/х).

7. Сильне негловне блювання у тих випадках, коли не допомагають інші засоби.

8. Передозування або отруєння морфіном й іншими наркотичними анальгетиками (налоксон).

Побічні ефекти

Пригнічення дихального центру - один із найсерйозніших побічних ефектів морфіну та інших НА. Істотно знижується чутливість дихального центру до фізіологічного стимулятора - CO₂. Зменшення частоти і глибини дихання призводить до накопичення CO₂ в альвеолярному повітрі і крові, розвивається дихальний ацидоз.

Пік пригнічуючої дії морфіну на дихання проявляється на 7-10-й хвилині при в/в введенні, на 30-й хвилині при в/м введенні, 60-90-й хвилині при п/ш введенні. Повне відновлення активності дихального центру і хвилинного об'єму вентиляції відбувається через 4-6 годин.

При введенні хворому токсичних доз морфіну дихання стає рідким, поверхневим, порушується об'єм легеневої вентиляції, з'являється патологічна форма дихання – періодичне дихання Чейн-Стокса.

Летальні дози морфіну викликають параліч дихання, смерть хворого. НА проникають крізь плацентарний бар'єр, що справляє пригнічуючу дію на дихальний центр плоду і викликає його асфіксію.

НА можуть викликати нудоту, блювання, брадикардію, запори, запаморочення, міоз, розвиток лікарської залежності (наркоманію).

Випадкове або навмисне передозування морфіну (до 60 мг і вище при п/ш введенні) призводить до гострого отруєння. Клінічна картина отруєння мало характерна і подібна такій, що спостерігається при отруєннях барбітуратами, алкоголем. Через хвилин 10-15 після ін'єкції розвивається ейфорія, неспокій, почуття жару, сухість у роті, запаморочення, головний біль, сильне потовиділення, синюшність, позив до сечовиділення. Сонливість, загальмованість переходять у коматозний стан, втрату свідомості. Дихання ставільнене, поверхнєве, іноді типу Чейн-Стокса, АТ падає. Зіниці дуже вузькі (як головка шпильки), по мірі зростання гіпоксії розширюються. Гіпотермія через зменшення частоти дихання, розширення периферичних судин. Параліч дихального центру призводить до смерті.

Як вже визначалося, при тривалому застосуванні морфіну та інших опіатів розвивається залежність від ліків, що призводить до хронічного отруєння НА.

Морфінізм – хронічне отруєння, що зумовлено поєднанням психічної, фізичної залежності і толерантності. Наркоманія являє собою одну з найнебезпечніших хвороб, що характеризується непереборною тягою до наркотиків і є соціальним злом в усіх країнах світу. Вона призводить до глибоких змін у психіці і фізичному стані людини.

Причина пристрасті й абстиненції полягає у зменшенні вмісту енкефалінів і ендорфінів у головному мозку. Раптова відміна морфіну призводить до дефіциту енкефалінів, не компенсованого введенням екзогенного ліганда.

Специфічні антидоти морфіну – **налоксон** і **налтрексон** ("чисті" антагоністи морфіну, які блокують опіатні рецептори, усувають центральну і периферичну дію опіоїдів, відновлюють дихання, нормалізують артеріальний тиск). Налоксон вводять в/м, в/в 0,4-0,8 мг з інтервалами 3-4 години. Налтрексон – має більш виразну і тривалу дію. Застосовується перорально по 25-50 мг 2 рази на день.

Протипоказання

Вагітність, при пологах (проходять крізь плацентарний бар'єр і можуть викликати пригнічення дихання у новонароджених), період лактації.

Дитячий (до 2 років) і похилий вік (через підвищену чутливість дихального центру і можливого пригнічення дихання, повільнішу біотрансформацію морфіну у печінці).

Пригнічення дихання, черепно-мозкова травма, геморагічний інсульт (через пригнічення дихання і накопичення вуглекислоти у крові відбувається розширення судин мозку, що збільшує небезпеку його набряку).

Бронхіальна астма, легенева недостатність, судомний стан, отруєння психостимуляторами, наркоманія.

Ідіосинкразія до морфіну, кахексія, лихоманка, мікседема (морфін знижує синтез тиреоїдних гормонів).

Опіоїдна залежність (налоксон).

Фармакокінетика

НА легко всмоктуються при парентеральному введенні, при прийманні всередину - слизовими оболонками ШКТ; морфін при інгаляції всмоктується легеневою поверхнею.

Максимальний рівень морфіну у плазмі крові після приймання всередину, внутрішньом'язового і підшкірного введення досягається протягом 10-30 хвилин (у тримеперидину, дименоксалоу г/х пік концентрації через 1-1,5 години). Період напіввиведення - 3 години. Біля 35% дози морфіну зв'язуються з білками крові. Препарат швидко виводиться з кров'яного русла і накопичується у паренхіматозних органах (нирках, печінці, легенях, селезінці), менше - в м'язах. Деяка частина морфіну, що всмокталася, знову виділяється в ШКТ, може всмоктуватись назад у кров. Це потрібно мати на увазі при лікуванні отруєнь (довгий час промивати шлунок і кишечник не тільки в першу добу, але й на другу добу 1% розчином калію перманганату).

НА в процесі біотрансформації інтенсивно метаболізуються, головним чином, у печінці (фентаніл у крові).

У дітей метаболізм НА відбувається повільніше, особливо в самому ранньому віці. Тому для дітей перших тижнів і місяців життя є небезпека кумуляції і отруєння ними. Особливість біотрансформації фентанілом у тому, що починаючи з 3-ого місяця життя, він виводиться із організму дитини швидше, ніж у дорослих.

Анальгезія після одноразового введення морфіну триває близько 4,5 годин (2,5 - 7 г).

Чіткого визначення токсичної і смертельної доз у НА немає через можливий розвиток пристрасті.

Морфін виділяється, в основному, нирками (близько 90% дози протягом доби, переважно у вигляді кон'югатів), близько 10% дози виводиться травним апаратом, частково з жовчю. Невелика частина дози препарату виділяється потовими і молочними залозами.

Фармакобезпека

Призначають НА у вигляді ін'єкцій - в/в, в/м, рідше всередину. Введення всередину викликає недостатню анальгезію у зв'язку з низькою біодоступністю. Через 10-15 ін'єкцій розвивається звикання до препарату і лікувальний ефект слабшає в 6-10 разів. Систематичне вживання морфіну і інших НА викликає потребу у збільшенні доз.

Для того, щоб запобігти розвитку залежності від НА, необхідно ретельно контролювати їх застосування у клініці, не призначати надто широко без достатніх показань, застосовувати ефект потенціювання НА і препаратів інших груп (нейролептики та ін.).

Існують суворі правила обліку і відпуску НА з аптек (тільки за спеціальними рецептами).

Наркотичні анальгетики при спастичних станах призначаються разом з атропіном.

Морфін несумісний в одному шприці з аміназином, а пентазоцин із барбітуратами.

Наркотичні анальгетики несумісні з протипаркінсонічними засобами, інгібіторами MAO, міорелаксантами периферичної дії, β -адреноблокаторами, глюкокортикостероїдами, АКГГ.

Промедол несумісний з антигістамінними засобами, тубокурарину хлоридом, тразикором.

Ін'єкційна форма трамadolu несумісна з розчинами діазепаму, флунітразепаму, нітрогліцерину, фенілбутазону.

Наркотичні анальгетики не призначають дітям до 2-х років, а буторфанол – до 18 років.

Після введення морфіну, особливо внутрішньовенного, розвивається артеріальна гіпотензія, що пов'язана із звільненням гістаміну і зниженням тонуус симпатичної нервової системи.

Морфін викликає розширення судин головного мозку. Тому застосування морфіну при травмах голови не рекомендують.

Морфін виділяється залозами шлунка із крові. Тому при отруєнні морфіном слід промивати шлунок незалежно від шляху і часу надходження отрути.

Після 60 років порушується процес біотрансформації морфіну і значне підвищення концентрації його не зв'язаного з білками.

Призначення морфіну для усунення болю під час нападу жовчокам'яної хвороби протипоказано, або його слід поєднувати із введенням атропіну сульфату.

Кодеїн у дозах до 20 мг практично не викликає ейфорії, залежності, його можна призначати дітям з 6 місяців.

Усі препарати, що містять природні алкалоїди опію, більш ніж синтетичні гальмують перистальтику та секрецію ШКТ.

Перед їдою назначають пентазоцин, а до їди – бупренорфін.

Порівняльна характеристика препаратів

Морфіну гідрохлорид – характеристика НА наведена на прикладі морфіну як еталонного препарату.

Кодеїн - алкалоїд, який отримується напівсинтетичним шляхом. За безпозакійливою дією найслабший серед НА; але у нього дуже виражена здатність зменшувати збудження кашльового центру. Виразно не пригнічує дихання, не викликає міоз, майже не діє на ШКТ.

При тривалому застосуванні розвивається звикання і пристрасть. У великих дозах усуває симптоми абстиненції у морфіністів. Як анальгетик самостійно не використовується. Препарат застосовують як протикашльовий засіб.

Оmnopон - суміш гідрохлоридів алкалоїдів опію: 48-50% морфіну та 32-35% інших алкалоїдів. Не викликає спазм непосмугованих м'язів.

Етилморфіну гідрохлорид за дією на організм схожий на кодеїн, можна призначати всередину для вгамування кашлю.

Широко використовується в офтальмологічній практиці: препарат сприяє розсмоктуванню ексудатів та інфільтратів при кератитах, крововиливах після травм ока і в післяопераційному періоді.

Синтетичні замісники морфіну

Тримеперидин має сильну анальгезуючу активність, за впливом на ЦНС близький до морфіну, але менше пригнічує дихальний центр, менше збуджує центр блукаючого нерва і блювотний центр. Справляє помірну спазмолітичну дію на непосмуговані м'язи внутрішніх органів, але підвищує тонуус і посилює скорочення міометрію. Малотоксичний для дітей раннього віку, безпечний для вагітних жінок, оскільки майже не проникає крізь плацентарний бар'єр.

Ефективні при больових синдромах, пов'язаних зі спазмом непом'ягчених м'язів внутрішніх органів і кровоносних судин (кишкова, ниркова, печінкова кольки та інші).

Фентаніл чинить сильну, швидку, анальгезуючу (перевищує морфін у 200 разів, промедол - у 500 разів), але короточасну дію. Застосовують для нейролептанальгезії у поєднанні з нейролептиками. Може бути використаний для зняття гострого болю при інфаркті міокарда, ниркових та кишкових кольках. Рационально вводити фентаніл під контролем антагоніста (налоксону, налорфіну), що усуває побічні ефекти анальгетика.

Дименоксидол має анальгезуючу і протикашльову активність, чинить протизапальну дію. Як анальгетик слабкіший ніж морфін і промедол, але менше пригнічує дихання, не підвищує тонус блукаючого нерва, володіє спазмолітичною і холінолітичною дією. Застосовують як анальгезуючий та протикашльовий засіб. Призначають також хворим бронхіальною астмою, виразковою хворобою шлунка і 12 - палої кишки. Можливий розвиток звикання і пристрасті.

Піпртрамід - швидкодіючий сильний НА, сильніший за морфін у 4 рази, промедол - у 5 разів. По широті терапевтичної дії перевищує промедол у 3 рази.

Пригнічуюча дія на дихальний центр незначна, на гемодинамічні показники не впливає в терапевтичних дозах. Анальгезуючий ефект настає через 30-45 хвилин, продовжується 3-6 годин.

Тилідин чинить сильну і швидку дію. Застосовується в тих випадках, що і морфін.

Пентазоцин (діє переважно на к-рецептори) – один серед багатьох препаратів з меншою здатністю викликати наркоманію, ніж морфін та інші НА. У нього менш побічних ефектів у порівнянні з морфіном. Препарат менш пригнічує дихання, не впливає на моторну функцію ШКТ, органи виділення, симпатико-адреналову систему. Застосовують, головним чином, за тими ж показаннями, що і морфін. Також використовують для знеболювання пологів (слабке проникнення крізь плаценту), дітям від 1 року.

Буторфанол володіє властивостями агоніста-антагоніста опіатних рецепторів. За виразністю анальгетичного ефекту сильніше у 3-5 разів, ніж морфін.

Трамадол - похідне фенантрени, володіє більш слабкою (у 5-10 разів) анальгетичною дією у порівнянні з морфіном. Забезпечує тривалий (до 9 годин) ефект. У терапевтичній дозі не пригнічує дихання, не має негативно-го впливу на кровообіг.

Бупренорфін володіє високою спорідненістю до опіоїдних рецепторів, має високий афінитет до μ - та к- опіатних рецепторів, активніший морфін у 20-30 разів, дія триваліша. Не пригнічує дихальний центр. Менше викликає звикання і лікарську залежність.

Налорфін за хімічною будовою близький до морфіну і відрізняється лише наявністю алільного залишку замість метильного при атомі азоту піперидинового кільця. Є специфічним антагоністом морфіну. Знімає пригнічення дихання, зниження артеріального тиску, аритмії серця та інші зміни в діяльності організму, викликані морфіном. Ефективність налорфіну при отруєннях наркотичними анальгетиками пояснюють тим, що він є конкурентним антагоністом і зв'язується в організмі з опіатними рецепторами. Зв'язуючись з ними, він перешкоджає їх взаємодії з наркотичними анальгетиками: виступає в ролі "хибного" агоніста. Налорфіну притаманна по-

мірна анальгезуюча дія, але його неможливо використовувати з цією метою, тому що він може викликати психічне збудження, тривалі галюцинації.

Налоксон є "чистим" опіатним антагоністом конкурентного типу. Позбавлений морфіноподібної активності. Застосовується при гострих інтоксикаціях наркотичними анальгетиками, а також при алкогольній комі та різних видах шоку (це пов'язано зі здатністю налоксону зменшувати гіпотензію). Діє короточасно, тому не використовується для терапії наркоманій.

Відомі в наш час НА є лікарськими засобами для боротьби з сильним болем. Усі вони мають серйозні побічні ефекти, через що жоден препарат не задовольняє клінічну медицину. Дуже актуальною в наш час залишається проблема синтезу, так званих "великих" анальгетиків, котрі б не викликали наркоманії, звикання.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Бупренорфін (Анфін, Бупремен, Но-пен, Сангезик, Торгесик, Юніфін)	р-н д/і 0,03%, табл. 0,2 мг
Буторфанол (Бефорал, Морадол, Стадол)	р-н д/і 0,2 %
Дименоксадол г/х (Естоцин)	табл. 0,005; 0,015; р-н д/і 2%
Кодеїн (Кодеїну фосфат)	табл. 0,03
Морфін (Апоморфіну гідрохлорид, Долтард, Морфілонг, Скенан)	табл. 0,01 г; р-н д/і 1 %; 2%
Налоксон (Налоксон-М)	р-н д/і 0,04%
Налорфін (Анторфін, Тидигезик, Анаркон, Норфін)	р-н д/і 0,5%
Омнопон	р-н д/і 1; 2%
Пентазоцин (Долапент, Фортрал)	р-н д/і 3 %, табл. 50 мг
Піритрамід (Дипідолор)	р-н д/і 0,75 %
Суфентаніл (Суфента)	р-н д/і 0,05 %
Тилідин (Валорон)	крап. 0,05 г/20 к.
Трамадол (Синтрадон, Традол, Трамал)	капс. 0,05 г; р-р д/і 5 %
Тримеперидин (Промедол)	р-н д/і 1%
Фентаніл (Дюрогезик)	р-н д/і 5%
Етилморфіну г/х (Діонін)	табл. 0,01

НЕНАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ (ННА)

Ненаркотичні ("слабкі", "малі") анальгетики - це препарати, які викликають помірний анальгезуючий ефект (ННА).

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
26	4095	3	11,5%	<i>пропацетамол, копроксамол, феназон</i>

Класифікація і препарати

З центральним компонентом дії		Анальгетики-антипіретики (периферичної дії)		Спазмоанальгетики
Неопіоїдні	Анальгетики-антипіретики	Монопрепарати	Комбіновані	
Нефопам	Парацетамол Кеторолак	Метамізол натрію	Анальгет Антикатарал Едиген Аскопар Аскофен Брустан Грипоцид Неоаналпін Паравіт Пенталгін Продейн Седалгін Темпалгін Томапін Цитрамон Цитропак	Андипал Баралгін Новіган Реналган Спазмовеалгін НЕО

Механізм дії

Анальгетики-антипіретики і спазмоанальгетики анальгетичну дію виявляють за рахунок пригнічення синтезу простагландинів (ПГ) у місці запалення та ЦНС, що веде до зменшення сенсibiлізації ноцицепторів до дії альгогенів, порушення сприйняття болю і відповідних реакцій на неї, зменшення механічного стискання рецепторних закінчень, так як ненаркотичні анальгетики здійснюють усунення запального набряку. Інгібуючи фермент простагландинсинтазу, ННА викликають зниження порогу синаптичної передачі ноцицептивних імпульсів до ЦНС. Парацетамол майже не впливає на периферичну простагландинсинтазу, але пригнічує дію ферменту в центральній нервовій системі.

Поряд з периферичною дією ненаркотичні анальгетики виявляють центральний ефект: блокують дію простагландинів у ЦНС і знижують збудливість болевих центрів.

Жарознижуюча дія ННА пов'язана зі зменшенням пірогенної дії ПГ на центр терморегуляції та збільшенням процесу тепловіддачі.

Неопіоїдні ННА впливають на дофамінові, норадреналінові і серотонінові рецептори в ЦНС, зменшують їх чутливість до специфічних медіаторів і запобігають, тим самим, проведенню больового імпульсу.

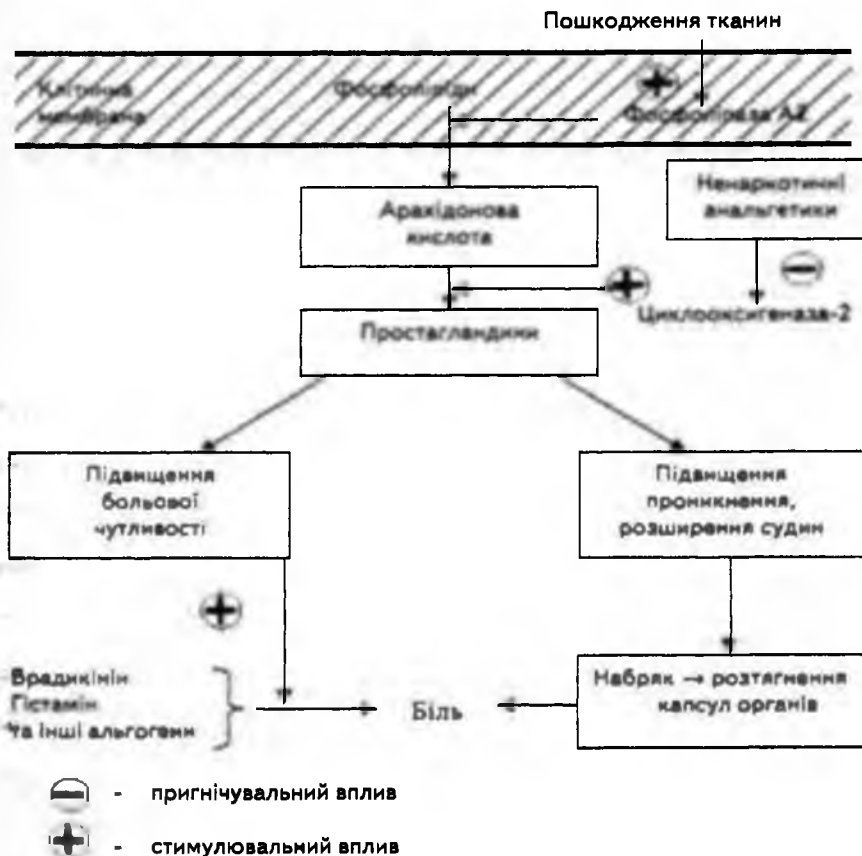


Рис. 7 Механізм анальгезуючої дії ненаркотичних анальгетиків.

Фармакодинаміка

Ненаркотичні анальгетики виявляють такі ефекти:

- Анальгезуючий (усі ННА);
- Жарознижуючий (усі, крім нефопаму та спазмовералгіну НЕО);
- Протизапальний (усі, крім нефопаму, парацетамолу, спазмовералгіну НЕО);
- Седативний (седалгін, пенталгін, темпалгін, спазмовералгін НЕО);
- Спазмолітичний (циклопар, реналган, баралгін, новіган, андипал, спазмовералгін НЕО, кеторолак);
- Протиалергійний, помірний бронхолітичний (антикатарал Едиген, грипоцид).

Порівняльна характеристика наркотичних і ненаркотичних анальгетиків

Ефект	Анальгетики	
	Наркотичні	Ненаркотичні
Анальгезуючий	Ефективні при болю будь-якого походження	Найбільш ефективні при болю, зумовленому запальними процесами
Протизапальний	Не мають	Мають
Жарознижуючий	Не мають	Мають
Снодійний	Викликають	Не викликають
Ейфорія	Викликають	Не викликають
Залежність	Викликають	Не викликають
Звикання	Викликають	Не викликають
Пригнічення дихання	Викликають	Не викликають

Показання до застосування та взаємозамінність

Біль, що не загрожує життю (головний, зубний, суглобний, ін.) - усі ННА, крім андипалу, спазмовералгіну НЕО.

Лихоманка - усі ННА, крім нефопаму, циклопару, баралгіну, новігану, андипалу, спазмовералгіну НЕО.

Невралгія - усі ННА, крім нефопаму, циклопару, баралгіну, новігану, андипалу, спазмовералгіну НЕО, грипоциду.

Коліки - циклопар, реналган, баралгін, новіган, андипал, спазмовералгін НЕО.

Спазми коронарних судин та судин мозку – реналган, баралгін, андипал;

Мігрень – антикатарал Едиген, продеїн, аскофен, аскопар, томапирин, седалгін, спазмовералгін НЕО.

Альгодисменорея – антикатарал Едиген, реналган, аскопар, томапирин, новіган, спазмовералгіну НЕО.

Післяпологовий та післяопераційний період – реналган, продеїн, нефопам, кеторолак.

ОВРЗ, набряк слизової носа, алергічний риніт, ринофарингіт – грипоцид, антикатарал Едиген, неоаналгін.

Побічні ефекти

Алергічні реакції (усі ННА).

Диспепсичні розлади (усі, крім спазмовералгіну НЕО).

Ульцерогенна дія (кеторолак, аскофен, аскопар, томапирин, седалгін), Пригнічення кровотворення (усі, крім нефопаму, кеторолаку, спазмовералгіну НЕО).

Утворення метгемоглобіну (парацетамол, аскофен, паравіт, аскопар, томапирин, цитрамон, цитропак, брустан, пенталгін, циклопар).

Зниження зсідання крові (кеторолак, аскофен, цитропак, седалгін).

Судоми, тахікардія (нефопам).

Сонливість, неспокій, головний біль, набряки, біль у місці ін'єкцій (кеторолак).

БА, дихальна недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, черепно-мозкова травма (продеїн).

Протипоказання

Підвищена чутливість до похідних піразолону (метамізол натрію), гранулоцитопенія, ішемічна хвороба серця, тахіаритмія, колапс, декомпенсована серцева недостатність, глаукома, гіпертрофія присечника.

Парацетамол, грипоцид не використовують при значних порушеннях функції печінки або нирок, при дефіциті ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, при захворюваннях крові та дітям до 3-х місяців.

Застосування **кеторолаку** протипоказано при ерозивно-виразкових ураженнях шлунка і кишок, порушеннях функції нирок, дітям віком до 16 років, вагітності, лактації, "аспіриновій" астмі.

Антикатарал Едиген не використовують дітям до 6 років.

Грипоцид – при аденомі передміхурової залози, при вагітності, лактації, дітям до 7 років.

Фармакобезпека

Одночасне вживання **парацетамолу** з барбітуратами, протисудомними, рифампіцином, алкоголем та іншими парацетамолвмісними препаратами посилює гепатотоксичну дію парацетамолу.

Нефопам несумісний з інгібіторами МАО; на фоні лікування ним сеча набуває рожевого кольору.

Кеторолак, нефопам, продеїн не слід призначати людям, що керують автомобілем або займаються іншою діяльністю, яка потребує підвищеної уваги та психомоторних реакцій.

Продейн призначають тільки дорослим.

Антикатарал Едиген не слід призначати з гіпотензивними препаратами.

Анальгетики-антипіретики з обережністю призначають при вагітності (особливо в I триместр і в останні 6 тижнів), лактації, похилим пацієнтам, пацієнтам з виразковою хворобою шлунка та 12-палої кишки в анамнезі.

Після їди приймають парацетамол, а також комбіновані препарати на його основі, неоаналпін. Метамізол натрію приймають незалежно від приймання їжі.

Порівняльна характеристика препаратів

Анальгет містить парацетамол, пропіфеназон, кофейн. Вдало підібраний склад препарату (без метамізолу натрію) забезпечує швидкий та довготривалий (до 4-6 годин) знеболювальний ефект за рахунок взаємодіючої дії його компонентів. Препарат можна застосовувати хворим, яким протипоказана ацетилсаліцилова кислота та комбіновані препарати, до складу яких вона входить.

Грипоцид – комбінований препарат, що містить парацетамол, кофейн, хлорфеніраміну maleat та аскорбінову кислоту. Така комбінація забезпечує швидке зняття симптомів гострих респіраторних вірусних та простудних захворювань, які супроводжуються лихоманкою, головним болем, набряком слизової оболонки носа, свербінням в очах і носі.

Нефопам не виявляє протизапальної та жарознижуючої дії, не впливає на систему зсідання крові, не викликає подразнення слизової оболонки шлунка. Ефективний для знеболення пологів.

Парацетамол за ефективністю приблизно відповідає кислоті ацетилсаліцилової. Основний недолік парацетамолу – невелика терапевтична широта. Токсичні дози перевищують максимальні терапевтичні дози всього в 2-3 рази.

Антикатарал Едиген – комбінований засіб у вигляді грануляту, що містить парацетамол, фенілефрин та хлорфенірамін. Чинить анальгетичну, жарознижуючу, антигістамінну та антиконгістивну дії. Ефективний при грипі, ОРЗ, больовому синдромі різного генезу.

Кеторолак застосовується при травмах, в післяопераційному періоді, при болях у онкологічних хворих. Тривалість курсу застосування не більше 7 днів.

Метамізол натрію володіє виразною анальгезуючою, жарознижуючою і помірною протизапальною активністю.

Неоаналгін – вдала комбінація двох синергістів (ацетилсаліцилова кислота та етоксibenзамід) з кофеїном. Знеболювальна дія етоксibenзаміду в 1,6 рази сильніша, ніж ацетилсаліцилової кислоти, але він викликає менше побічних реакцій. Кофеїн посилює знеболювальний ефект препарату.

Темпалгін – комбінований анальгетик, до складу якого входять анальгін і транквілізатор темпідон. Препарат виявляє в декілька раз більш сильний і в 1,3-1,5 раз більш тривалий знеболюючий ефект, ніж анальгін, який самостійно застосовується в таких же дозах.

Баралгін, реналган – комбіновані препарати, до складу яких входять: метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид, феніверинію бромід. Викликають розслаблення гладких м'язів за рахунок прямої міотропної і холінолітичної дії.

Седалгін – комбінований препарат, до складу якого входять: кодеїну фосфат, кофеїн, фенацетин, ацетилсаліцилова кислота, фенобарбітал. Препарат володіє виразними знеболюючим та седативним ефектами.

Паравіт – комбінований препарат, до складу якого входять: парацетамол, аскорбінова кислота.

Пенталгін – комбінований препарат, до складу якого входять: метамізол натрію, амінофеназол, кодеїну фосфат, кофеїн, фенобарбітал.

Продетн – комбінований препарат, що містить парацетамол та кодеїн, ефективний при вираженому больовому синдромі, який не усувається вживанням ацетилсаліцилової кислоти або парацетамолу. Застосовується тільки у дорослих.

Аскофен, аскопар, томанірін, цитрамон, цитронак – комбіновані препарати, які містять: ацетилсаліцилову кислоту, кофеїн, парацетамол.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Анальгет	табл.
Андипал	табл.
Антикатарал Едиген	пакет 5,0
Аскопар	табл.
Аскофен	табл.
Баралгін	табл., р-н д/і
Брустан	табл.
Грипоцид	капс.

Метамізол натрію (Анальгін, Баралгін М, Новалгін)	капс. 0,25, р-н д/і 0,5 г/мл, супоз. рект. 0,65
Неоаналпін	табл.
Нефопам	табл. 30 мг; р-н д/і 20 мг/мл
Новіган	табл.
Паравіт	табл.
Парацетамол (Ацетамінофен, Доломол, Іфімол, Панадол, Парацет, Тайленол, Ефералган)	табл. 0,5, сироп 0,12 г/5 мл, супоз. 0,12
Пенталгін	табл.
Продейн	табл.
Реналган	р-н д/і
Седалгін	табл.
Спазмівралгін НЕО	табл.
Темпалгін	табл.
Томапін	табл.
Циклопар	табл.
Цитрамон	табл.
Цитропак	табл.

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ (НПЗЗ)

НПЗЗ відзначаються протизапальною, анальгезуючою та жарознижувальною дією. Усі препарати характеризуються неспецифічністю дії, тобто протизапальний ефект виражений при запаленні будь-якого генезу і локалізації процесу.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
104	3009	16	16,1%	Амзон, ацетилсаліцилат лізину (Аспізол, Ласпал), фенопрофен (Налфон), флурбінпрофен (Ансейд, Флуталін), етодолак (Ельдерин), теноксикам (Тилкотил), морніфлумат, німесулід (Месулід), толметин (Толектин), етофенамат, бензидамін (Тантум верде, Тантум роза), набуметон (Релафен), азапропазон (Проліксан), буфексамак (Буфадерм), лорноксикам (Ксефокам), целекоксиб (Целебрекс), рофекоскиб (Віокс)

Класифікація та препарати

Похідні саліцилової кислоти та комбіновані препарати*	Похідні фенілпропіонової та фенілоцтової кислоти	Оксиками та фена-маті*	Похідні піразолону та індолоцтової кислоти*	Комбіновані та інші пре-парати*
Ацетилсаліцилова к-та Ацетилсаліцилат лізину Бен-Гей*	Диклофенак на-трію Кетопрофен Тіалпрофенова к-та	♦ Мелоксикам Піроксикам Ніфлумова к-та* Мефенамінова к-та*	Індометацин* Фенілбутазон Клофезон	• Целекоксиб* (Целебрекс) Реопирин ♦ Німесулід* Копацил ♦ Етодолак* ♦ Набуметон* Диклокаїн

♦ Селективні інгібітори ЦОГ-2; • Високоселективні інгібітори ЦОГ-2

Механізм дії

Основним механізмом протизапальної дії НПЗЗ є пригнічення синтезу простагландинів (ПГ), зумовлене блокадою ферменту циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту їх синтезу з арахідонової кислоти. В осередку запалення під дією різних травмуючих чинників активується фосфоліпаза А₂, під впливом якої із фосфоліпідів клітинних мембран звільнюється арахідонова кислота (рис. 8).

Ненаркотичні анальгетики



Рис. 8 . Механізм дії ненаркотичних анальгетиків.

Існує 2 ізоферменти ЦОГ, які блокуються НПЗЗ. Перший, ізофермент - ЦОГ-1 контролює синтез ПГ у фізіологічних умовах, які регулюють цілісність слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, функцію тромбоцитів і кровообіг у нирках. Другий, ізофермент – ЦОГ-2 бере участь у синтезі ПГ, що викликають запалення. У нормальних умовах ЦОГ-2 відсутня і утворюється під дією деяких тканинних факторів, що спричиняють запальну реакцію. Таким чином, протизапальна дія НПЗЗ зумовлена пригніченням ЦОГ-2, а побічні реакції –ЦОГ-1.

Першим високоселективним специфічним інгібітором ЦОГ-2 є *целекоксиб (целебрекс)*. Він має дуже низьку спорідненість з ЦОГ-1, тому не впливає на синтез тих ПГ, які відповідають за фізіологічні процеси у слизовій оболонці шлунка, кишечника, та на процес агрегації тромбоцитів.

Пригнічення НПЗЗ ексудативної фази запалення є наслідком зниження активності медіаторів запалення – простагландинів, брадікініну, гістаміну, серотоніну, що веде до зменшення проникності судинної стінки. Вони пригнічують окисне фосфорилювання, що порушує синтез глікозаміногліканів, а це гальмує процеси проліферації, пригнічується розвиток фібринної фази ревматичного запалення.

НПЗЗ гальмують вільнорадикальні реакції, пригнічуючи цим активність вільних радикалів кисню, які ушкоджують клітинні мембрани у місці запалення і сприяють його розповсюдженню.

Протигіалуронідазна активність НПЗЗ сприяє зменшенню проникності судин і клітинних мембран при запаленні.

НПЗЗ блокують утворення АТФ і цим зменшують забезпечення енергією запальної реакції.

Механізм анальгезуючої дії НПЗЗ полягає у зменшенні сенсibilізуючого впливу ПГ на закінчення чутливих нервів і підвищенні порогу збудливості таламуса. Зниження під впливом НПЗЗ інтенсивності запальної реакції, набряку тканин супроводжується зменшенням больових відчуттів.

Жарознижувальна дія НПЗЗ розвивається внаслідок пригнічення збудливості теплорегулюючого центру проміжного мозку та збільшення тепловіддачі через розширення судин шкіри і посилення потовиділення. Ефект відбувається виключно в умовах гіпертемії.

Нанесення мазі, що містить метилсаліцилат (бен-гей), на уражені артритом суглоби, призводить до значного зменшення напруження періартикулярних м'язів. Зменшення вираженості спазму м'язів та болю зумовлено також зігрівальним ефектом. Місцеве застосування препарату збільшує кровообіг у тканинах внаслідок розширення капілярів, сприяє виведенню з них біологічно активних речовин з подразнювальною дією (молочна кислота), зменшенню вираженості спазму м'язів та збільшенню об'єму рухів у суглобах.

Фармакодинаміка

Препарати цієї групи, на відміну від наркотичних анальгетиків, виявляють протизапальну і жарознижувачу дію. Бен-гей володіє відволікальною, анальгезуючою та зігрівальною дією.

Вони володіють протизапальним, жарознижувачим, анальгезуючим (усі НПЗЗ, крім бен-гею), антиагрегантним ефектами (ацетилсаліцилова к-та, ацетилсаліцилат лізину, неоанapірин, кетопрофен, диклофенак натрію, ніфлумова к-та, індометацин, артротек, анапирин). Десенсibilізуюча дія характерна для індометацину, диклофенаку натрію, ацетилсаліцилової кислоти.

Основні показання до застосування та взаємозамінність

1. Запальні захворювання сполучної тканини – усі НПЗЗ, крім копаціду, бен-гею.

2. Міалгії, радикуліт, бурсит – усі НПЗЗ, крім етодолаку, набуметону, диклокаїну, целекоксибу.

3. Головний біль - ацетилсаліцилова к-та, ацетилсаліцилат лізину, мефенамова к-та, копацил.

4. Післяопераційний больовий синдром - диклофенак натрію (диклофенак ретард), тіапрофенова к-та, ніфлумова к-та, клофезон, німесулід (месулід), етодолак.

5. Болі при травматичних ушкодженнях - диклофенак натрію (диклофенак ретард), ацетилсаліцилова к-та, ацетилсаліцилат лізину, кетопрофен, піроксикам, ніфлумова к-та, індометацин (індометацинова мазь), етодолак.

6. Артрити – целекоксиб (целебрекс), всі, крім ацетилсаліцилової кислоти, ацетилсаліцилату лізину.

7. Остеоартроз - диклофенак натрію (диклофенак ретард), мелоксикам, клофезон, німесулід (месулід), етодолак, індометацин (індометацинова мазь).

8. Гіпертермія - ацетилсаліцилова к-та, ацетилсаліцилат лізину, мефенамова та ніфлумова к-та, німесулід (месулід), копацил.

9. Тромбофлебіт - ацетилсаліцилова к-та, ацетилсаліцилат лізину, кетопрофен, фенілбутазон, індометацин (індометацинова мазь).

10. Гіперкоагуляційний синдром, профілактика тромбозів - ацетилсаліцилова к-та, ацетилсаліцилат лізину.

11. Подагра - кетопрофен, диклофенак натрію (диклофенак ретард), індометацин (індометацинова мазь), ібупрофен, піроксикам, ніфлумова к-та, фенілбутазон, клофезон, реопірин.

12. Гломерулонефрит – індометацин.

13. Невралгія, біль при ревматоїдних ураженнях м'яких тканин – диклофенак натрію (диклофенак ретард), індометацин (індометацинова мазь).

14. Анкіліруючий спондилоартрит - індометацин (індометацинова мазь).

15. Дисменорея – німесулід (месулід), диклофенак (диклофенак-ретард).

16. Тендовагініт - індометацин (індометацинова мазь).

17. Артралгії, міалгії запального генезу, скутість у суглобах, біль у попереково-крижовому відділі хребта, спричиненого розтягненням – бен-гей.

18. Усування м'язової напруги перед та після спортивних змагань, забезпечення комфортності тренування – бен-гей.

Побічні ефекти

Усі НПЗЗ викликають ulcerогенний ефект (значно менший у мелоксикаму, набуметону, німесуліді (месулід)), алергічні реакції, підвищення кровоточивості. В дослідженні CLASS целекоксиб (целебрекс) в дозах, що перевищували в 4 рази для остеoarтрозу та у 2 рази для ревматоїдного артриту терапевтичної дози продемонстрував значно меншу кількість ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту в порівнянні з традиційними НПЗЗ.

Лейкопенія - диклофенак натрію, мелоксикам, піроксикам, індометацин, целекоксиб.

Бронхоспазм - ацетилсаліцилова к-та, ацетилсаліцилат лізину, кетопрофен, клофезон.

Затримка діурезу, диспепсичні розлади, головний біль, запаморочення, шум у вухах - усі НПЗЗ.

Підвищення АТ, тахікардія - цецекоксиб.

Місцеве подразнення шкіри, алергічні реакції – бен-гей.

Протипоказання

Знижене зсідання крові, хвороби шлунка, нирок, крові, печінки, алергічні реакції.

НПЗЗ, протипоказані дітям: диклофенак (до 6 років), ніфлумова к-та (до 13 років), піроксикам, індометацин, етодолак (до 14 років), мелоксикам (до 15 років.), цецекоксиб (до 18 років).

Протипоказання *бен-гею* – рани, подразнення шкіри у місці нанесення препарату, підвищена чутливість до його компонентів, вік до 12 років.

Фармакобезпека

НПЗЗ зменшують фармакологічну дію діуретиків та підвищують дію антикоагулянтів непрямої дії і похідних сульфанілсечовини та інсуліну.

Селективні інгібітори ЦОГ-2 (*цецекоксиб (целібрекс), мелоксикам*) пригнічують синтез ПГ переважно у місці запалення, тому значно менше, ніж інші НПЗЗ, ушкоджують ШКТ, впливають на нирки та агрегацію тромбоцитів.

Саліцилати знижують алергічні реакції, запобігаючи виділенню гістаміну. Із-за тяжких побічних ефектів саліцилової кислоти у багатьох країнах світу їх заборонено виробляти, ввозити і застосовувати. У вагітних жінок саліцилати можуть спричинити затримку пологів, викликати судинні захворювання легень плода та призводити до мутагенного ефекту.

При використанні *цецекоксибу* у пацієнтів похилого віку, хворих з легкою або помірною нирковою або серцевою недостатністю лікування треба починати з малих доз.

Бутадіон несумісний з глюкокортикоїдами.

Індометацин знижує ефекти β-адреноблокаторів.

Мазь індометацинову слід наносити тільки на непошкоджені ділянки шкіри, запобігаючи їй потрапляння на слизові оболонки.

Не слід використовувати *бен-гей* разом зі зігрівальними компресами. Слід уникати потрапляння препарату в очі та на слизові оболонки.

Мелоксикам не поєднують з циклоспорином, метотрексатом.

Після їди призначають ацетилсаліцилову кислоту, кетопрофен, диклофенак натрію, тіaproфенову кислоту, ніфлумову кислоту, мефенамову кислоту, фенілбутазон, артротек, етодолак, під час їди – мелоксикам, німесулід (месулід).

Порівняльна характеристика препаратів

Саліцилати

Ацетилсаліцилова кислота володіє тривалою антикоагулянтною дією: інгібує циклооксигеназу тромбоцитів, порушує синтез тромбоксану А (який викликає агрегацію тромбоцитів), циклооксигенази стінки судин та простагліліну PGE_2 (активного ендогенного антиагреганта).

У великих дозах АСК посилює виділення кортикотропіну і глікокортикоїдів. Одноразова доза (0,1-0,3) АСК, прийнята внутрішньо, може пригнічувати агрегацію тромбоцитів протягом 4-7 днів.

Як антиагрегат призначають АСК для профілактики післяопераційних тромбозів при тромбофлебитах, порушеннях мозкового кровообігу, ІХС.

Лізину ацетилсаліцилат - водорозчинна форма АСК для парентерального застосування (в/в).

Бен-гей – комбінований засіб, до складу якого входять метилсаліцилат та ментол, має виражену анальгезуючу (відволікальну) та розігрівальну дію, використовується для місцевого застосування при м'язовому та суглобовому болю. У формі спортивного бальзаму використовується для усунення м'язової напруги перед та після спортивних тренувань. У формі мазі – для усунення больового синдрому при міалгії та артралгії.

Похідні фенілпропіонової та фенілоцтової кислоти

Кетопрофен пригнічує агрегацію тромбоцитів. Протизапальний ефект при суглобному синдромі настає у кінці першого тижня.

Диклофенак натрію (диклофенак ретард) по силі протизапальної дії перевершує відомі НПЗЗ, володіє також вираженою анальгезуючою, жарознижуючою діями та низькою токсичністю, не викликає деградації глюкозаміногліканів та колагену в суглобах.

Тіaproфенова кислота має виражений протизапальний і анальгетичний ефект. Препарат приймають при запальних захворюваннях опорно-рухового апарату.

Оксиками і фенамати

Мелоксикам – НПЗЗ нового покоління, пригнічує синтез простагландинів в області запалення в більшій мірі, ніж у слизовій шлунка або нирках, що пов'язано з вибірним інгібуванням ЦОГ-2.

Піроксикам відрізняється від інших НПЗЗ сильно вираженою протизапальною дією, як і диклофенак натрію.

Ніфлумова кислота у вигляді гелю і крему більш активна, ніж мефенамова кислота.

Мефенамова кислота за анальгезуючим ефектом перевершує АСК. Володіє також жарознижуючою дією.

Похідні піразолону й індооцтової кислоти

Індометацин – виявляє виражену протизапальну, анальгезуючу і жарознижуючу активності. Особливо ефективний для хворих з ревматоїдними артритами, при лікуванні гострої подагри. Швидко виділяється нирками, у зв'язку з чим дія його менш тривала, ніж бутадіону. Побічні ефекти зустрічаються навіть при використанні індометацину в невисоких дозах, особливо у дітей до 7 років. **Індометацинова мазь** поєднує в собі високо-ефективну діючу речовину та зручну лікарську форму, що забезпечує високу біодоступність препарату, а також відсутність системних побічних ефектів.

Фенілбутазон відрізняється від інших піразолонів протизапальною активністю. Вона більш виражена, ніж у саліцилатів. Однак анальгезуючий, жарознижуючий ефекти препарату слабші, ніж у саліцилатів. Основними ускладненнями є порушення гемопоєзу: агранулоцитоз, апластична анемія, тромбоцитопенія.

Клофезон - похідне піразолону, еквімолекулярна сполука клофексаміду і фенілбутазону. Помірно підвищує виведення сечової кислоти.

Комбіновані препарати і похідні інших хімічних груп

Целекоксиб (целебрекс) є єдиним високоселективним інгібітором циклооксигенази-2, який застосовується при остеоартриті і ревматоїдному артриті. Це препарат нового класу НПЗЗ, сполучає високу ефективність з доброю переносимістю з боку ШКТ.

Реопірин містить у своєму складі фенілбутазон натрію, амінофеназон. Препарат володіє протизапальною, жарознижуючою, анальгезуючою, урикозуричною діями.

Німесулід (месулід) – селективний інгібітор ЦОГ₂, який має жарознижуючий, анальгетичний, протизапальний ефект. Володіє здатністю пригнічувати утворення вільних радикалів (без впливу на гемостаз та фагоцитоз) та пригнічувати вивільнення мієлопероксидази.

У теперешній час створений комбінований препарат **Артротек**, до складу якого входить диклофенак натрію в дозі 50 мг і мізопростол (синтетичний аналог ПГ) в дозі 200 мкг.

Застосування диклофенаку в сполученні з мізопростолом дозволяє знизити ризик розвитку виразок і ерозій з боку ШКТ при тривалому застосуванні у хворих ревматоїдним артритом.

Конацит – комбінований препарат, до складу якого входять ацетилсаліцилова та аскорбінова кислоти.

Етодолак володіє протизапальною, жарознижуючою, анальгезуючою діями, які реалізуються через пригнічуючу дію препарату переважно на ЦОГ₂. При цьому побічні ефекти проявляються рідко.

Диклокаїн завдяки лікарській формі для парентерального застосування і сполученню диклофенаку з лідокаїном виявляє швидке здійснення терапевтичної дії.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Артротек	табл.
Ацетилсаліцилат лізин (Ласпал)	пор.л/і 0,9
Ацетилсаліцилова кислота (Аспірин, Аспро, Ацелізін, Ацилпірин, Джасприн, Плідол)	табл. 0,325; 0,5 •
Бен-гей	мазь, спорт. бальзам
Диклокаїн	р-н д/і
Диклофенак (Диклофенак ретард, Артрарекс, Вольтарен, Диклобене, Диклорем, Диклоцин, Ортофен, Реводина, Екофенак)	капс. 0,075; табл. 0,05; р-н д/і 0,025 г/мл; гель-1 %; суп. 0,05
Етодолак (Ельдерин)	табл. 0,2; 0,3

Індометацин (Індобене, Метиндол, Ель-метацин, індометацинова мазь)	табл., капс. 0,025; мазь 5%; гель 0,01 г/г; суп. 0,05
Інфлагесик гілос	табл.
Кетопрофен (Кетонал, Остофен, Фасгум, Профенід)	крем 0,05 г/г; капс. 0,5
Клофезон (Перклюзон)	капс. 0,2; суп. 0,4; мазь 0,05 г/г
Мелоксикам (Моваліс)	табл. 15 мг; суп. 7,5; 15 мг
Мефенамова кислота (Кослан, Лісалго, Фендол)	капс. 0,25
Набуметон (Роданол, Релафен)	табл., вкр. об. 0,5; 0,75; табл. дисп. 1,0
Ніфлумова кислота (Доналгін, Ніфлу-гель)	капс. 0,25, гель 0,025 г/г
Німесулід (Месулід, Німулід, Німегесик, Спесилід)	табл. 0,1; гель 1%; супоз. рект. 0,2
Піроксикам (Апо-піроксикам, Хотемін, Артремін, Калмопірон, Оксикам, Піро-реум, Фелден)	капс. 0,01; 0,02; р-н д/і 0,02 г/мл, гель 0,005 г/г
Реопірин	драже; р-н д/і
Тіапрофенова кислота (Сургам)	капс. 0,3; пор. д/і 0,2
Фенілбутазон (Бутадіон)	мазь 0,05 г/г, табл. 0,15
Фортралгін С	табл. дисп.
Целекоксиб (Целебрекс)	капс. 0,1; 0,2

СНОДІЙНІ ЗАСОБИ

До снодійних засобів відносяться препарати, які викликають сон, поглиблюють його і попереджують нічні пробудження. За хімічною структурою снодійні засоби поділяють на три групи.

Класифікація та препарати

Похідні бен- зодіазепіну	Похідні барбітурової к-ти	Похідні циклопіролону* та інших хімічних груп
Нітразепам	Фенобарбітал	Золпідем
Бротизолам	Циклобарбітал	Зопіклон*
Мідазолам	Реладорм (Циклобарбітал +Діазепам)	Метаквалон
Триазолам		Доксиламін
Флунітразепам		Бромізовал

Фізіологічний сон людини має певну циклічність. Протягом ночі відбувається від 2 до 6 завершених циклів. Виділяють фазу ортодоксального (повільного) і фазу парадоксального (швидкого сну). Швидкий сон – період сновидінь і активного перероблення інформації – становить 20-25% загальної тривалості сну. Порушення сну – інсомнія – характеризується змінами структури сну.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
92	914	5	5,4%	Золпідем (Івадал), зопіклон (Імован), доксиламін (Донорміл), клометіазол (Геміневрин), амобарбітал (Амітал)

Механізм дії

Барбітурати пригнічують полісинаптичні структури головного мозку. Послаблюють активуючу імпульсацію з ретикулярної формації на кору головного мозку, знижують реактивність нейронів кори, посилюють дію ендogenousного гальмуючого медіатора ЦНС - ГАМК. Доведено існування специфічних барбітуратних рецепторів, які входять до комплексу ГАМК-рецепторів, стимуляція яких підвищує активність ендogenousної синаптичної ГАМК.

Похідні бензодіазепіну у тканинах головного мозку зв'язуються зі специфічними бензодіазепіновими рецепторами (які входять до складу однієї з субодиниць ГАМК_A-рецептора) та підвищують чутливість останніх до медіатора, ГАМК.

Похідні бензодіазепіну сприяють підвищенню рівня ГАМК у тканинах мозку, головним чином, за рахунок пригнічення активності ГАМК-трансамінази.

Активация ГАМК-рецептора сприяє відкриттю хлорних каналів, викликає посилений вхід у клітину іонів Na⁺, гіперполяризацію мембрани та пригнічення активності нейронів мозку.

Фармакодинаміка

У терапевтичних дозах усі снодійні препарати викликають **снодійний** та **седативний** ефект; **потенціюючий** - нітразепам, мідазолам, флунітразепам, похідні барбітурової к-ти, метаквалон; **протисудомний** - похідні бензодіазепіну та барбітурової к-ти, метаквалон, золпідем (івадал); **ансіолітичний** (знижуючий почуття тривоги) - похідні бензодіазепіну, золпідем (івадал); **м'язорозслаблюючий** - похідні бензодіазепіну та барбітурової к-ти, метаквалон, золпідем (івадал).

При постійному застосуванні снодійних засобів подовжуються періоди засинання й важкого пробудження.

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Порушення акту засинання (бротизолам, мідазолам, триазолам, циклобарбітал, реладорм, зопіклон, золпідем (івадал), доксиламін, бромізовал).
2. Порушення тривалості сну (нітразепам, флунітразепам, фенобарбітал, метаквалон, золпідем (івадал)).
3. Кулірування судомного синдрому (нітразепам, фенобарбітал).
4. Премедикація (нітразепам, мідазолам, флунітразепам, похідні барбітурової к-ти, метаквалон).
5. Неврози (нітразепам).
6. Хорея, коклюш (бромізовал).

Фармакобезпека

Снодійні засоби несумісні з трициклічними антидепресантами, міореласантами, атропіну сульфатом, опіоїдними анальгетиками, протикашльовими, нейрорелептиками.

Барбітурати та похідні бензодіазепіну викликають толерантність, залежність, ейфорію, синдром “відміни”, розлади сну. Відмінати барбітурати потрібно поступово, знижуючи дозу, щоб не викликати синдром абстиненції або синдром «віддачі».

Барбітурати (фенобарбітал) – індуктори мікросомальних ферментів печінки. Внаслідок цього небезпечна взаємодія барбітуратів з іншими препаратами (антикоагулянтами, кортикостероїдами, пероральними контрацептивами, протиепілептичними засобами, ергокальциферолом). Після двох тижнів постійного застосування снодійний ефект барбітуратів припиняється.

Фенобарбітал несумісний з резерпіном, стрептоцидом, адреналіном г/х, гентаміцином, мезатоном, серцевими глікозидами.

Флумазеніл як конкурентний антагоніст бензодіазепінів ліквідує їх снотворну та седативну дію.

Сульфаніламід, НПЗЗ можуть витіснити барбітурати зі зв'язку з білками, сприяючи токсичній дії барбітуратів.

Як правило, ефект снодійних засобів втрачається через два тижні.

Снодійні препарати розподіляють на “денні” і “нічні”. До “денних” належить медазепам, який не перешкоджає активній діяльності. До “нічних” транквілізаторів належать діазепам, оксазепам, нітразепам, лоразепам.

Якщо на 10-й день сон не нормалізується під дією похідних бензодіазепіну, продовжувати лікування немає сенсу. Лікування похідними бензодіазепіну не повинно перевищувати 7-14 днів.

Похідні барбітурової кислоти (барбітурати)

Барбітурати були введені в медицину на початку ХХ ст. Сама барбітурова к-та снотворних властивостей не має, але шляхом заміщення водневих атомів при вуглеці в 5 положенні на арильні та алкільні радикали одержано велику кількість її похідних з вираженою снодійною дією. Існує залежність фармакологічної активності барбітуратів від хімічної структури. З продовженням бічного ланцюга при вуглецевому атомі збільшується сила наркотичної дії і зменшується тривалість дії препарату, оскільки молекула стає менш стійкою і швидше руйнується в організмі. Наркотичні властивості мають такі барбітурати, у молекулі яких загальна кількість вуглецевих атомів не менше 4 і не більше 8.

Снодійний ефект барбітуратів полягає у прискореному засинанні й тяжкому пробудженні.

За тривалістю дії барбітурати поділяють на 3 групи

1. Препарати ультракороткої дії – тіопентал, гексенал. Вони діють протягом 30-40 хв. Використовуються як засоби для наркозу.
2. Препарати середньої тривалості – барбаміл, етамінал-натрій (не застосовуються) та циклобарбітал. Тривалість дії 4-6 год.
3. Препарати тривалої дії – барбітал, барбітал-натрій (не застосовуються) та фенобарбітал. Діють упродовж 6-10 год.

У залежності від дози пригнічувальний вплив барбітуратів на ЦНС носить різноманітний характер: у дозах, що складають 1/3-1/15 снодійної,

вони виявляють седативний ефект, у дозах від 0,1 до 0,6 г – протисудомну дію.

Барбітурати добре всмоктуються при будь-якому способі введення, їх можна вводити в/в, в/м, ректально, перорально. У ШКТ особливо добре всмоктуються натрієві солі. Після всмоктування барбітурати проникають в усі органи та тканини, добре проникають крізь ГЕБ, плаценту, у молоко матері, накопичуються у ЦНС, а також у м'язах, печінці, серці, тканинах плода. У крові барбітурати зв'язуються з білком – препарати тривалої дії на 10%, короткої і середньої – на 50-70%. У зв'язаному вигляді барбітурати не проникають крізь ГЕБ і не впливають на ЦНС. Метаболізуються в печінці: препарати середньої дії – практично повністю, а тривалої дії – тільки частково. Усі барбітурати, особливо фенobarбітал, є індукторами мікосомальних ферментів печінки. Виділяються нирками шляхом активної секреції (препарати середньої дії – значною мірою у незмінному вигляді) і частково з жовчю.

На сьогодні похідні барбітурової кислоти не мають широкого застосування через велику кількість **побічних явищ**:

1. Порушення структури сну (барбітурати скорочують фазу швидкого сну) і виникнення синдрому “віддачі” у вигляді болісного безсоння і жакливих сновидінь.
2. При тривалому прийманні препаратів розвивається звикання.
3. Розвиток психічної та фізичної залежності.
4. Кумуляція проявляється апатією, сонливістю, запамороченням, слабкістю. Можливі галюцинації, психомоторні збудження, судоми.
5. Викликають розвиток алергічних реакцій, переважно шкірних.
6. Тривале застосування препаратів у зв'язку з прискореним метаболізмом у печінці фолієвої кислоти, вітамінів D і K може призвести до появи мегалобластної анемії, нейropенії, рахітоподібної остеопатії та геморагій.
7. Мають малу широту терапевтичної дії.
8. Токсичні дози барбітуратів (5-10 г) призводять до глибокого пригнічення ЦНС – наркоз, навіть смерть, внаслідок паралічу дихального і судинорухового центрів.
9. Снодійний ефект барбітуратів зумовлений впливом їх на проведення збудження в гіпоталамусі, лімбічній системі, таламусі.
10. Більшість снодійних засобів не можуть відновити нормальний сон. Тільки два препарати можуть гарантувати фізіологічний сон – натрію оксibuтират і хлоралгідрат.

Порівняльна характеристика препаратів

Фенobarбітал вибірково діє на збудливість рухомих центрів кори головного мозку, у зв'язку з чим виявляє виражену протисудомну дію. Широко використовується для лікування епілепсії. У малих дозах позитивно впливає на початкових стадіях гіпертонічної хвороби. Застосовується також для профілактики гемолітичної хвороби у новонароджених.

Циклобарбітал у порівнянні з іншими барбітуратами більш швидко метаболізується та виводиться з організму; у зв'язку з чим діє менш тривало та викликає менше побічних ефектів.

Похідні бензодіазепіну

Останнім часом для лікування сну все частіше використовуються препарати з групи транквілізаторів – похідних бензодіазепіну. Зменшуючи емоційну збудженість і подразливість, знижуючи почуття страху, тривоги, транквілізатори зменшують вираженість невротичних розладів. І, як

наслідок цього, нормалізують сон. Як снодійні ці препарати використовуються при порушенні акту засинання. Сон, який викликають похідні бензодіазепіну, близький за структурою до фізіологічного.

Перевага препаратів цієї групи перед барбітуратами полягає в ефективності малих доз, низькій токсичності, незначному впливові на структуру сну, в меншому ризику передозування. Як і інші похідні бензодіазепіну, ці препарати виявляють міорелаксантну дію і потенціюють ефекти снодійних інших груп, анальгетиків, алкоголю. Як снодійні найчастіше застосовуються нітразепам і сибазон.

Нітразепам застосовують при порушеннях акту засинання та для глибини сну. Має виражену снодійну, транквілізуючу, потенціюючу, міорелаксуючу і протисудомну дії. Сон настає через 20-40 хвилин, триває 6-8 годин. Препарат використовують також як протисудомний засіб, для лікування неврозів, алкогольного психозу та алкогольної абстиненції.

Бротизолам має седативну, центральну міорелаксуючу дію, а також протисудомний ефект. При тривалому застосуванні може розвиватися звикання.

Мідазолам має швидку і виражену снотворну та седативну дію, викликає анкісілітичний, протисудомний та міорелаксуючий ефект. Має низьку токсичність.

Триазолам має виражений снотворний ефект. У порівнянні з нітразепамом діє в менших дозах і має меншу токсичність. Швидко всмоктується та виводиться з організму, тому діє менш тривало, ніж нітразепам.

Флунітразепам застосовують при різних видах безсоння всередину, парентерально використовують в анестезіології.

Похідні інших хімічних груп

Золпідем (івадал) - препарат з групи імідазопіридинів. Є специфічним агоністом ω -рецепторів ЦНС. Скорочує час засинання, зменшує кількість нічних пробуджень, збільшує тривалість і якість сну. Не порушує структуру сну. Протипоказаний дітям до 15 років, при вагітності і лактації. $T_{1/2}$ - 2-3 години.

Зопіклон - препарат середньої тривалості дії. Не впливає на тривалість парадоксальної фази сну, яка є необхідною для оновлення психічних функцій, пам'яті, здібності до навчання та дещо продовжує повільнохвилову фазу сну, що є важливим для фізичного оновлення. Застосовується при розладах сну різного генезу. Відзначається високим рівнем спорідненості з ГАМК-рецепторним комплексом. Не рекомендується приймати препарат безперервно більше 4 тижнів. Період напіввиведення препарату $T_{1/2}$ - 3,5-6 годин.

Зопіклон та золпідем (івадал) мають найбільшу фізіологічну дію в порівнянні з найбільш поширеними снодійними препаратами, вони не мають залишкової снодійної чи седативної дії, не впливають на денну активність пацієнта та мають найбільш низьку вірогідність формування звикання.

Доксиламін - снодійний засіб з групи блокаторів H_1 -гістамінових рецепторів. Має седативну атропіноподібну дію. Скорочує час засинання, підвищує тривалість та якість сну, не змінюючи фаз.

Хлоралгідрат (перший синтетичний снодійний препарат) в організмі значною мірою перетворюється на трихлоретанол, який має гіпноседативну дію. Хлоралгідрат має заспокійливу, снодійну, протисудомну дію, у великих дозах - наркотичну. Дія на ЦНС складна: у малих дозах викликає послаблення процесу гальмування, у великих - зниження процесів

збудження. Він прискорює засинання (через 10 хвилин), але суттєво не впливає на його структуру, не викликає кумуляції. Справляє подразнюючу дію на слизову ШКТ, у зв'язку з чим його призначають у клізмах разом зі слизями. Може справляти токсичну дію на нирки, печінку, серцево-судинну систему, особливо в дітей молодшого віку. На сьогодні більш часто застосовується як протисудомний засіб.

Бромізовал має заспокійливу та помірно-снودійну дію. Викликає сон тривалістю 4-6 годин.

Метаквалон має седативну, протисудомну дію, потенціює ефекти анальгетиків, барбітуратів, нейролептиків. Виявляє також протикашльову, невелику місцевоанестезуючу і спазмолітичну дію. Сон настає через 15-20 хвилин і триває 6-8 годин. Показаний до застосування при порушеннях сну, пов'язаних з гострими та хронічними болями, нестерпним кашлем.

До препаратів 3-го покоління відносять L-триптофан, який є попередником серотоніну. Він сприяє засинанню, виникненню сну нормальної глибини та тривалості без порушення його структури. У препараті значна терапевтична широта дії, небажаних ефектів не виявлено. Однак препарат поки що не знайшов широкого використання.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна марка)	Форма випуску
Бромізовал	табл. 0,3
Бротизолам (Лендормін)	драже 125; 5 мг; табл. 25 мг
Доксиламін (Донорміл)	табл. 15 мг, р-н 15 мл
Золпідем (Івадал, Санвал)	табл. вкр.об. 10 мг
Зопіклон (Амован, Зимован, Імован)	табл. 7,5 мг № 5
Метаквалон (Дормутіл)	табл. 2 мг
Мідазолам (Дормікум, Флормідал)	р-н д/і 0,5%, табл. 15 мг
Нітразепам (Берлідорм, Калсмін, Могадон, Неозепам, Нітразодон, Нітрам, Нітросан, Ра-дедорм, Еуноктин)	табл. 5; 10 мг
Триазолам (Новідорм, Соснітон, Сонгар, Хальціон)	табл. 0,125; 0,25
Фенобарбітал (Барбілетте, Барбопент, Барбіфеніл, Гарденал, Гістепс, Карбритал, Лепінал, Люмінал, Напентал, Нембутал, Продормол, Ембутал)	табл. 5, 50, 100 мг; капс. 0,05; 0,1; р-н д/і 5%, суп. рект. 30; 60; 120; 200 мг
Флунітразепам (Рогіпнол, Сомнубене)	пор. д/і 1, 2 мг; табл. 1; 2 мг
Циклобарбітал (Фанодорм)	табл. 0,2
Циклобарбітал+Діазепам (Реладорм)	табл.

СЕДАТИВНІ ЗАСОБИ

Психотропні препарати регулюють психічні функції, емоціональний стан і поведінку та психомоторну активність хворих. Вони поділяються на психолептики (заспокійливі) і психотоніки (психостимулятори). Психолептики, в свою чергу, поділяються на психоседативні (нейролептики і транквілізатори) та седативні.

Седативні засоби (лат. sedatum – заспокоювати) - препарати, що во-
лодіють поміжною заспокійливою дією.

Як седативні використовуються снодійні препарати в малих дозах ($1/3$ - $1/10$ снотворної дози).

Фармакомаркетинг

INN	Торговельні марки	Кількість у світі		Перелік нових препаратів
		Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
16	721	2	12,5%	Проксибарбал (Пронал), екстракт кава-кава (Антарес, Лайтан), седасен форте

Класифікація та препарати

Седативні препарати поділяються на:

- I. Препарати рослинного походження (*)
- II. Препарати синтетичного походження

Персен* Санасон* Белойд* Натрію бромід Екстракт валеріани* Седасен форте* Кардіофіт*	Валокормід* Корвалол Настойка собачої кропиви* Ново-Пасит* Екстракт кава-кава* Настойка півонії*

Механізм дії бромідів був вивчений у лабораторії І.П.Павлова. Так, І.М.Нікіфоровський (1910) встановив, що дія бромідів полягає в посиленні та концентрації процесів внутрішнього гальмування в корі головного мозку. Броміди концентрують поширене гальмування в ділянках його виникнення, усуваючи тим самим "гіпнотизацію", що сприяє відновленню "мозаїчної" активності кори. Броміди сприяють відновленню умовно-рефлекторної діяльності, коли є патологічна недостатність гальмівного процесу. **Препарати рослинного походження** послаблюють процеси збудження в ЦНС. Особливо виражену дію вони виявляють при підвищеному збудженні нервової системи. Встановлена слабка адреноблокуюча дія валеріани, а також позитивний вплив на гіпоталамус.

Фармакодинаміка

Силою своєї седативної дії **седативні засоби** значно поступаються перед невролептиками та транквілізаторами.

Седативні засоби викликають заспокоєння ЦНС без суттєвих змін її нормальної функції, знижують подразнення, зменшують підвищене лібідо (статевої потяг). Вони посилюють дію снодійних, анальгетиків та інших заспокійливих засобів. Не володіють снодійним ефектом, але можуть полегшити засипання та поглибити сон. Порівняно з транквілізаторами седативні засоби дають менш виражений заспокійливий та антифобічний ефект. Препарати не викликають міорелаксації, атаксії, явищ психічної та фізичної залежності.

Кардіофіт при органічних захворюваннях ССС виявляє оптимізуючу дію на антиангінальну, антигіпертензивну та антиаритмічну терапію за рахунок вираженого симпатолітичного ефекту. Препарат володіє м'якою, збалансованою гемодинамічною дією, покращує якість життя хворих та сприяє оптимальній працездатності.

Показання до застосування

Седативні засоби широко використовуються в амбулаторній практиці при неврозах, легких формах розладу сну, нейрогенних захворюваннях (виразкова хвороба шлунка, гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба, при неврозах серця), нейроциркулярній дистонії, клімактеричному синдромі, підвищенні нервово-м'язового збудження (судомач), спазмофілії, ларингоспазмі.

Кардіофіт застосовується при ішемічній хворобі, кардіосклерозі, неврозах серця, вегето-судинній дистонії, пароксизмальній тахікардії, гіпертонії.

Побічна дія

До особливостей **седативних засобів** відноситься нормальне сприйняття та відсутність серйозних побічних ефектів, що дозволяє широко використовувати їх в амбулаторній практиці, особливо при лікуванні хворих похилого віку.

В окремих випадках при застосуванні **корвалолу, валокорміду** вдень спостерігається сонливість, легке запаморочення, загальна в'ялість.

При тривалому вживанні **бромідів** можливе хронічне отруєння – бромізм. Основними ознаками цього отруєння є загальна загальмованість, послаблення пам'яті, апатія, слюзотеча, кашель, запальні явища слизових оболонок ротової порожнини, бронхів. Характерною ознакою бромізму вважають появу короподібних або скарлатинозних висипів на шкірі; можливі кон'юнктивіт, риніт, бронхіт, гастроентероколіт, багатоформна еритема. Лікування в цих випадках полягає у терміновому припиненні приймання препаратів, введенні великої кількості кухонної солі (до 10-20 г) і рідини.

Протипоказання

Протипоказаннями до застосування **седативних засобів** є індивідуальне несприйняття компонентів препарату, гіпотонія, міостенія, виражений атеросклероз, серцево-судинна недостатність, захворювання нирок, анемія, екзантематозний і бульозний висип на шкірі. Екстракт кава-кава не призначають при ендогенних депресіях, у період лактації та вагітності.

Фармакобезпека

Седативні засоби несумісні з інгібіторами МАО, α - та β -адреноміметиками, гормонами кори надниркових залоз, антиаритмічними засобами (типу хінідину), препаратами, які пригнічують ЦНС (екстракт кава-кава).

Калію бромід на відміну від натрію броміду не можна вводити у вену через пригнічувальну дію калію на провідність і збудженість міокарда.

Седасен форте не рекомендується використовувати у дітей до 12 років.

Седасен форте потенціює дію снодійних, седативних, гіпотензивних, спазмолітичних засобів, алкоголю.

Перед їдою вживають натрію бромід, корвалол, настойку трави собачої кропиви; після їди приймають ново-пасит.

Порівняльна характеристика препаратів

Броміди являють собою солі бромистоводневої кислоти. Практичне значення мають **броміди натрію і калію**. Солі бромю добре всмоктуються слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту. Розподіляючись у тканинах і рідких середовищах організму, броміди сприяють виділенню хлоридів з сечею, і, навпаки, - збільшення надходження хлоридів в організм значно прискорює виведення препаратів бромю. Таким чином, кількість бромю в організмі можна легко регулювати не лише дозою введеного препарату, але і кількістю хлоридів, що надійшли в організм.

Виділяються броміди здебільш нирками, але сліди їх знайдено в слині та екскрементах. Виводяться вони повільно, протягом 1-2 місяців. Препарати бромю здатні кумулювати, незважаючи на велику широту терапевтичної дії. Хворі зі слабким типом нервової системи більш вразливі, а хворі з сильним (збудливим) типом, навпаки, менш вразливі до препаратів бромю. Тому питання дозування їх повинно вирішуватися індивідуально.

Препарати з коріння валеріани (настої, настоянки, екстракти, краплі камфорно-валеріанові). Викликають помірний спазмолітичний ефект. Завдяки цьому комбіновані препарати валеріани (валокард, корвалол, валокордин) застосовують при захворюваннях серцево-судинної системи (спазм коронарних судин).

Седасен форте – комбінований седативний препарат, що містить екстракт валеріани, м'яти та меліси. Ефективний при неврозах, легких формах розладу сна, зниженні пам'яті, втомленні, неуважності, ВСД, гіпертонічній хворобі (І ст.), алергодерматозах, дискінезії ШКТ та ін. Препарат розширює коронарні судини, зменшує тремор, стимулює секрецію травних залоз. Седасен форте не викликає залежності, не пригнічує психомоторну функцію, не погіршує працездатність.

Настойка собачої кропиви за характером дії схожа на валеріану.

Санасон вміщує екстракт кореня валеріани та шишок хмелю. Сприяє засинанню і покращенню сну.

Персен складається з екстрактів кореня валеріани, м'яти перцевої, меліси. Фармакологічна дія подібна санасону.

Ново-Пасит, крім седативного, володіє анксиолітичним і спазмолітичним ефектами.

Белойд вміщує ерготоксин, алкалоїди беладоны та барбітурову кислоту. Нормалізує сон, справляє спазмолітичну дію, зменшує вираженість вегетативних порушень.

Екстракт кава-кава. Для препарату характерна помірна снодійна, анксиолітична, знеболююча, протимікробна (у відношенні збудників кишкових інфекцій), спазмолітична дії.

Настойка півонії володіє м'якою седативною дією, сприяє нормалізації природного сну. Може використовуватись у комплексній терапії захворювань ЦНС разом з засобами специфічної терапії.

Кардіофіт – спиртова композиція з 14 лікарських трав (трава горичіву весняного, квітки глоду, листя та квітки конвалії, кореневища з коренями валеріани, трава собачої кропиви та інші), виявляє кардіотонічну, протаритмічну, седативну та гіпотензивну дію. Використовується в моно- та комплексній терапії серцево-судинних захворювань.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Белоїд	драже
Валокормід	крапли
Екстракт валеріани (Валеран)	р-н, табл. вкр. об. 0,02
Екстракт кава-кава (Лайтан, Антарес)	капс. 0,05
Кардіофіт	р-н 100 мл, фл.
Корвалол	крапли
Настойка півонії	наст.
Настойка собачої кропиви	наст.
Натрію бромід	мікстура 3%
Ново-Пасит	р-н 100 мл
Персен	капс., табл. вкр. об.
Санасон	табл. вкр. об.
Седасен форте	капс.

ТРАНКВІЛІЗАТОРИ (МАЛІ ТРАНКВІЛІЗАТОРИ, АТАРАКТИКИ, АНКСІОЛІТИКИ, АНТИФОБІЧНІ)

Транквілізуючі засоби - лікарські препарати, що використовують головним чином при неврозах, станах психічного напруження, неспокою, тривоги, патологічного страху.

Назва "транквілізатори" походить від латинського *tranquillare* - робити спокійним, безтурботним.

Фармакомаркетинг

<i>Кількість у світі</i>				<i>Перелік нових препаратів</i>
<i>INN</i>	<i>Торговельні марки</i>	<i>Поновлення за INN (останні 5 років)</i>	<i>% поновлення в групі</i>	
69	880	6	8,7%	Бромазепам (Бромідем, Калмепам, Лексиліум, Лексотан, Нормок), естазолам , празепам (Деметрин), етилофоксин (Стрезам), етил лофлазепам (Віктан), тофізопам

Класифікація та препарати

Похідні бензодіазепіну	Похідні дифенілметану та пропандіолу*	Похідні різних хімічних груп
Діазепам Хлордіазепоксид Алпразолам Оксазепам Бромазепам Мезапам Гідазепам Дикалій клоразепат Лоразепам Феназепам	Бенактизин Мепробамат*	Бензоклідіну г/х Триметозин Мебікар Гідроксизин

Механізм дії

Механізм дії транквілізаторів з'ясований недостатньо. Вони зменшують збудливість підкоркових ділянок мозку (лімбічної системи, таламуса, ретикулярної формації, гіпоталамуса), відповідальних за здійснення емоційних реакцій та їх зв'язку з корою головного мозку. Бензодіазепіни посилюють гальмування в нервових синапсах головного мозку, де нейромедіатором є гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), дію цієї сполуки пов'язують зі специфічними для неї (бензодіазепіновими) рецепторами.

Вони полегшують ГАМК-ергічну передачу внаслідок утворення комплексу з гамма-субодиницею ГАМК_A-рецептора, поліпшуючи його афінність до ГАМК, що полегшує відкриття хлорних каналів, викликає гіперполяризацію постсинаптичної мембрани та гальмування нейрональної активності. Викликають слабку серотонінергічну, дофамінергічну і норадреналінергічну дію.

Суттєво відрізняється за механізмом дії похідне дифенілметану – бензактизин. Седативна дія його пов'язана з гальмуванням М-холінорецепторів ретикулярної формації головного мозку ("центральный холінолітик"). Виявляє також помірну периферичну М-холіноблокуючу дію.

Фармакодинаміка

Транквілізатори мають своєрідний вплив на психічну сферу. Не порушуючи вищої нервової діяльності і гостроти реакції на зовнішні подразники, вони вибірково пригнічують почуття тривоги та страху (анксіолітична дія), невпевненості, зменшують психічну напругу і емоційне збудження, тобто мають психоседативну дію.

Препарати виявляють поряд з транквілізуючим (анксіолітичним) ефектом виражену в різній мірі центральну міорелаксантну, потенціювальну (нейролептики, седативні, алкоголь, анальгетики, снодійні) і протисудомну дію, а у великих дозах снодійний ефект, не порушуючи при цьому фазу парадоксального сну.

Таким чином, транквілізатори викликають ефекти:

- анксіолітичний (всі препарати);
- потенціювальний (діазепам, хлордіазепоксид, лоразепам, феназепам, бенактизин, мепробамат, бензоклідину г/х, мебікар);
- міорелаксантний (діазепам, хлордіазепоксид, алпразолам, оксазепам, бромазепам, дикалій клоразепат, лоразепам, феназепам, мепробамат);
- помірний снодійний (діазепам, хлордіазепоксид, алпразолам, оксазепам, бромазепам, дикалій клоразепат, лоразепам, феназепам);
- протисудомний (похідні бензодіазепіну, мепробамат);
- седативний (похідні бензодіазепіну, крім мезапаму, гідазепаму, та мепробамат і гідроксизин);
- вегетостабілізуючий (оксазепам, мезапам, дикалій клоразепат, мепробамат)

Показання до застосування та взаємозамінність

Основними показаннями для застосування транквілізаторів є:

Неврози (всі препарати);

Легкі психози (перехідні стани) - (діазепам, хлордіазепоксид, алпразолам, оксазепам, бромазепам, дикалій клоразепат, лоразепам, феназепам, мепробамат);

Нейрогенні захворювання (гіпертонічна хвороба, стенокардія, вираз-

нова хвороба шлунка) - (похідні бензодіазепіну, бенактизин, мепробамат, бензоклідину г/х);

Премедикація (діазепам, хлордіазепоксид, феназепам, бенактизин, мепробамат);

Спастичні стани (діазепам, хлордіазепоксид, бенактизин, мепробамат);

Порушення сну, пов'язане з негативними емоціями (похідні бензодіазепіну);

Депресивні стани (алпрозолам, оксазепам, бромазепам, дикалій клоразепат, бенактизин, бензоклідину г/х);

Синдром абстиненції при алкоголізмі та наркоманії (діазепам, хлордіазепоксид, гідазепам, феназепам, гідроксизин);

Нейродерміти (бенактизин, гідроксизин);

Паркінсонізм (бенактизин);

Клімактеричний період (оксазепам, мезапам, дикалій клоразепат, мепробамат);

Епілептичний статус (діазепам, лоразепам).

Найбільш обгрунтованим є призначення транквілізаторів при неврозах, а також при тих захворюваннях, у генезі яких нервово-психічному компоненту належить важливе місце (стенокардія і перенесений інфаркт міокарда, виразкова і гіпертонічна хвороби, клімактеричні розлади та ін.). Застосовують транквілізатори як м'які снодійні, а також для премедикації.

Похідні бензодіазепіну широко застосовують в анестезіології й реаніматології, в період підготовки до операцій і в післяопераційний період. Вони входять до складу деяких літичних сумішей.

Широко використовуються транквілізатори в амбулаторній практиці. Слід підкреслити, що, незважаючи на невелику токсичність, вони повинні застосовуватись при наявності відповідних показань і під лікарським наглядом.

Побічна дія

Необгрунтоване і безконтрольне приймання препаратів може привести до побічних явищ, психічної залежності та інших небажаних ефектів.

1. Сонливість, втомленість, запаморочення, послаблення пам'яті, порушення концентрації уваги, головний біль, нервозність, дискоординація рухів, пристрасть (більшість похідних бензодіазепіну).
2. Синдром "відміни", звикання, пристрасть (мепробамат), ейфорія (бенактизин, мепробамат).
3. Сухість у роті, артеріальна гіпертензія, нудота, алергічні реакції, тахікардія, мідріаз, запор. При значному передозуванні рухове та психічне збудження, гнів, розлад сну, марення, судоми (бенактизин, гідроксизин).

Протипоказання

Похідні бензодіазепіну протипоказані при гострих захворюваннях печінки та нирок, гострій легеневої недостатності, підвищеній чутливості до препаратів, міастенії, вагітності (особливо перші 3 місяці), лактації, дітям віком до 3-х років. При тяжких розладах кровообігу зі значним зниженням артеріального тиску, глаукомі, виражених формах гіпертрофії передміхурової залози.

Похідні дифенілметану – при закритовугловій глаукомі, вагітності, лактації.

Бензоклідину г/х - при вираженій гіпотензії та порушенні функцій нирок.

Фармакобезпека

Транквілізатори не можна призначати для приймання до і під час роботи водіям машин і людям інших професій, яким необхідна швидка психічна і рухова реакція.

Транквілізатори не можна приймати сумісно з інгібіторами МАО, нейролептиками, з алкоголем та іншими препаратами, що пригнічують ЦНС.

Розчин **діазепаму** не слід поєднувати в одному шприці з будь-якими іншими препаратами.

Діазепам несумісний з адреналіну г/х, ізадрином, преднізолоном, метазоном.

Для уникнення синдрому відміни дозу транквілізаторів треба зменшувати поступово.

Після їди вживають бенактизин, мепробамат, триметозин.

Порівняльна характеристика препаратів

Похідні бензодіазепіну

Залежно від дози похідні бензодіазепіну мають заспокійливо-снودійну та слабку антидепресивну дію; у великих дозах – антипсихотичну дію. Майже всі похідні бензодіазепіну викликають міорелаксацію за рахунок центральної дії.

Діазепам - основний представник бензодіазепінів; в терапевтичних дозах він не впливає на активність кори головного мозку, дихального центру та вегетативної нервової системи, не викликає екстрапірамідних порушень.

Хлордіазепоксид за фармакологічного дією та показаннями до застосування не відрізняється від діазепаму.

Феназепам сильніший за анкісіолітичною та снудійною дією за діазепам, за снудійним ефектом поступається нітразепаму.

Оксазепам слабкіший і менш токсичний за хлордіазепоксид, діазепам. Міорелаксантий та протисудомний ефекти мало виражені.

Мезапам - "денний" транквілізатор, слабкіший за інші.

Гідазепам наділений активуючим ефектом, не має снудійних властивостей.

Дикалій клоразепам має пролонговану дію, йому притаманна виражена седативна, анкісіолітична, протисудомна та центральна міорелаксанта дії.

Алпразолам на відміну від діазепаму має антидепресивний ефект. Потенціуюча дія відсутня.

Лоразепам має виражену транквілізуючу дію. У порівнянні з діазепамом має менші міорелаксантий та протисудомні властивості, краще переноситься.

Похідні пропандіолу

Мепробамат є одним з перших транквілізаторів, має сильну міорелаксанта дію. Подібно до барбітуратів викликає індукцію мікросомальних ферментів печінки. Може викликати ейфорію, лікарську залежність.

Похідні дифенілметану

Бенактизин є центральним холінолітиком, має периферичну холінолітичну дію, усуває кашель, спазми непосмугованих м'язів, також має анестезуючий, антигістамінний, протисудомний ефект. Застосовується при

невротичних станах, пов'язаних з екстрапірамідними порушеннями. Викликає ейфорію. Пригнічує кашльовий центр, моторну і секреторну функції органів.

Похідні інших хімічних груп

Гідроксизин наділений анксиолітичною, антигістамінною, спазмолітичною та помірною протиблювотною дією. Застосовується при неврозах, які супроводжуються руховим збудженням, у хворих похилого віку та у дітей.

Триметозин - "денний" транквілізатор помірної дії, наділений тимолептичним ефектом. Пристрасть до нього не розвивається. Препарат не має міорелаксатної дії і майже не погіршує працездатності.

Бензоклідину дх малотоксичний. Через седативну і гіпотензивну дії застосовується при гіпертонічній хворобі і навіть гіпертонічних кризах.

Мєбікар має помірну транквілізуючу дію, не порушує рухової активності, не викликає снодійного ефекту.

Таким чином, транквілізатори слабше пригнічують ЦНС, ніж нейролептики. На відміну від останніх, до деяких транквілізаторів розвивається пристрасть. Вони широко застосовуються як легкі снодійні.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Алпразолам (Алзолам, Алпракс, Анксил, Зенакс, Золдак, Касадан, Ксанакс, Ксанор, Ламоз, Неурол, Трайка, Транкімазин, Фронтал, Хелекс)	табл. 0,25; 0,5
Бенактизин (Амізил)	табл. 2; 1 мг
Бензоклідин (Оксилідин)	табл. 20; 50 мг
Бромазепам (Бромазеп, Бромідем, Калмепам, Лексиліум, Лексотан, Нормок)	табл. 1,5; 3; 6; 12 мг
Гідроксизин (Атаракс)	сироп 0,2%, р-р д/и 5%, табл. 25; 100 мг
Діазепам (Апаурин, Апо-Діазепам, Бенседин, Валіум, Глапроз, Діазекпекс, Діазепабене, Діазепекс, Діапам, Дикам, Калмпроуз, Лоринон, Металам, Ново-Дипам, Реланіум, Седуксен, Сибазон, Фаустан)	драже 2; 5 мг; табл. 2; 5; 10 мг; амп. 0,05; 0,1 %; супоз. рект. 5; 10 мг
Дикалій клоразепат (Апо-Клоразепат, Транекс, Транксен)	табл. 50 мг
Мєбікар	табл. 0,3; 0,5
Мєпробамат (Апо-Мєпробамат, Мєпротан)	табл. 0,2; 0,4
Нітразепам (Берлідорм, Калсмін, Неозепам, Нітразадон, Нітрам, Нітросан, Радедорм, Еуноктин)	табл. 5; 10 мг
Оксазепам (Анксиоліт, Апо-Оксазепам, Дуразепам, Нозепам, Мурелакс, Серепакс, Тазепам)	табл. 10; 15; 30 мг
Триметозин (Триоксазин)	табл. 0,3
Феназепам	амп. 0,1%, табл. 0,5; 1 мг
Хлордіазепоксид (Лібріум, Напотон, Радепур, Сервіум, Хлосепід, Еленіум)	табл., драже 5; 10; 25 мг

НЕЙРОЛЕПТИКИ

Нейролептики (великі транквілізатори, антипсихотичні) – лікарські препарати, здатні чинити депримуєчий (пригнічуючий) вплив на ЦНС (не порушуючи свідомості), знімати галюцинації, міражі, рухове та мовне збудження.

Фармакомаркетинг

INN	Торговельні марки	Кількість у світі		Перелік нових препаратів
		Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
70	899	9	12,86%	Оланзапин (Зипрекса), рисперидон (Рисполепт, Риспердал), прохлорперазин (Компазин), флупентиксол (Флюанксол), зуклопентиксол (Клопиксол), амисульприд (Соліан), кветіапін (Сероквель), флуспірилен, сульпірид (Еглоніл)

Класифікація і препарати

Похідні фенотіазину (аліфатичні, піперазинові*, піперидинові**)	Похідні бутирофенону	Похідні інших хімічних груп (тіоксантену, дифенілбутилпідперидину,* дибензодіазепіну,** бензизоксазолу,*** індолу,• бензаміди••)
Хлорпромазин Левомепромазин Перфеназину г/х * Трифлуоперазин ** Тіоридазин ** Флуфеназин * Тіопроперазин	Дроперидол Галоперидол Трифлуперидол	Сульпірид •• Пенфлюоридол* Хлорпротиксен Клозапін ** Сультоприд •• Рисперидон*** Дикарбінду г/х•

Механізм дії нейролептиків складний і різний для окремих сторін їх фармакодинаміки. Тому розберемо його впродовж знайомства з фармакологічними властивостями нейролептиків.

Сульпірид (сультоприд) блокує передачу нервового імпульсу в головному мозку, що здійснюється за допомогою рецепторів допаміну.

Фармакодинаміка

Фармакодинаміка нейролептиків різноманітна. Вони виявляють антипсихотичну, потенціюючу, протибловотну, гіпотермічну, адренолітичну, холінолітичну, протигістамінну дію, послаблюють тонус м'язів; мають каталептогенну дію.

Зупинимося на особливостях кожної з цих властивостей і механізмах, що їх обумовлюють.

Антипсихотична дія - це своєрідна заспокоїлива дія (здатність усувати марення, галюцинації, емоційну напруженість, ініціативу, агресивність, рухову активність, реакцію на подразнюючі фактори навколишнього середовища). При цьому не порушується пам'ять, свідомість, немає ейфорії.

Механізм антипсихотичної дії пов'язаний з пригніченням функції ретикулярної формації і усування її активуючої дії на кору великих півкуль.

Нейролептики блокують медіаторну функцію дофаміну, особливо в дофамінергічних D₂-рецепторах мезолімбічної і мезокортикальної системи, що призводить не тільки до розвитку антипсихотичного ефекту, але й до виникнення екстрапірамідних розладів, схожих з паркінсонізмом.

Седативний ефект пов'язаний з блокуванням центральних α -адренергічних рецепторів у ретикулярній формації та пригніченням H₁-гістамінових рецепторів. Заспокоїлива дія нейролептиків – пригнічення реакцій на зовнішні стимули, ослаблення психомоторного збудження і приглушення відчуття страху, зниження агресивності.

Потенціююча дія нейролептиків пов'язана з їх впливом на стовбурний відділ мозку. Вони потенціюють ефекти наркотичних, анальгетиків, снодійних, місцевих анестетиків. При одночасному їх введенні продовжується дія останніх.

Протиблювотна дія нейролептиків має велике практичне значення. Ці речовини попереджують блювання, яке з'являється внаслідок подразнення рецепторів тригер-зони, розташованих на дні четвертого шлуночка. Подібного роду подразниками можуть бути: продукти порушеного обміну речовин (токсикоз вагітності, азотемія, променева хвороба), деякі фармакологічні агенти (апоморфін та ін). Похідні фенотіазину ефективні також при блюванні, що виникає під час і після загальної анестезії. Однак, вони мало активні при блюванні, пов'язаному з подразненням вестибулярного апарату і рецепторів слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Похідні фенотіазину, крім того, здатні пригнічувати гикавку.

Механізм **гіпотермічної дії** нейролептиків пояснюється збільшенням тепловіддачі у зв'язку з розширенням теплопродукції за рахунок зменшення м'язового тону і центральної регуляції обміну речовин. Пригнічення функції гіпоталамуса, внаслідок чого гальмується продукція гормонів гіпофіза, та різке зниження процесів обміну.

У людини гіпотермічний ефект не виявляється, якщо додатково не використовується фізичне охолодження чи загальні анестетики.

Зниження м'язового тону і ослаблення рухової активності зумовлені пригніченням функції низхідної системи стовбура мозку. Однак, вони не є істинними протисудомними засобами. Більш того, вони підвищують смертність тварин, отруєних стрихніном.

Важливою властивістю нейролептиків є їх **блокуючий** вплив на центральні α -адрено- і дофамінорецептори, що призводить до судинорозширювальної дії, **зниження артеріального тиску**.

Нейролептична дія. Останнім часом вважають за потрібне змінити назву “нейролептики” на “антипсихотичні засоби”, оскільки саме нейролептичний синдром (розлад функції екстрапірамідної системи – явища паркінсонізму) є тяжким побічним ефектом дії цих засобів.

Багатьом нейролептикам властива холіноблокуюча, протигістамінна і антисеротонінова активність.

Таким чином, для нейролептиків характерні ефекти:

- антипсихотичний (всі нейролептики);
- седативний (хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, хлорпро-тиксен, клозапін);
- потенціювальний (галоперидол (галоприл), хлорпромазин, левомепромазин, перфеназину г/х, трифлуоперазин, дроперидол, трифлуперидол, клозапін, карбідін);
- гіпотермічний (хлорпромазин, левомепромазин);
- протиблювотний (галоперидол (галоприл), сульпірид (еглоніл),

хлорпромазин, левомепромазин, перфеназину г/х, трифлуоперазин, тіопроперазин, хлорпротиксен, сультоприд);

- α-адренолітичний (галоперидол (галоприл), хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, флуфеназин, хлорпротиксен, клозапін, рисперидон, дикарбіну г/х)

- холінолітичний (хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, хлорпротиксен, клозапін).

Крім того, нейролептики мають ефекти:

- антидепресивний (сульпірид (еглоніл), дикарбіну г/х);

- каталептогенний (перфеназину г/х, трифлуоперазин, флуфеназин, трифлуперидол);

- анальгетичний (сульпірид (еглоніл)).

Седативний ефект настає через 15 хв. після внутрішньом'язового введення нейролептиків. Антипсихотична дія їх виявляється, як правило, через 1-2 тижні після початку лікування.

Показання до застосування та взаємозамінність

- Психози (усі нейролептики).

- Анестезія, премедикація (галоперидол, сульпірид (еглоніл), хлорпромазин, левомепромазин, перфеназину г/х, дроперидол).

- Невгамовне блювання (галоперидол, хлорпромазин, перфеназину г/х, трифлуоперазин, тіопроперазин, трифлуперидол, хлорпротиксен, сультоприд).

- Гіпертонічні кризи (хлорпромазин, левомепромазин, дроперидол).

- Нейродерматози (хлорпромазин, левомепромазин, перфеназину г/х, хлорпротиксен).

- Гіпертермія, стійка до антипіретиків (хлорпромазин).

- Нейролептанальгезія (галоперидол, дроперидол).

- Шок (дроверидол).

- Мігрень, запаморочення (сульпірид (еглоніл)).

Побічні ефекти

При застосуванні нейролептиків може виникати безсоння, підвищена збудливість і неспокій, страх, головний біль. Можлива втомленість, запаморочення, розлад уваги, нудота, запор, болі в животі, риніт, висип на шкірі.

При тривалому прийманні препаратів можуть виникнути:

- екстрапірамідні розлади (паркінсонізм) (перфеназину г/х, трифлуоперазин, флуфеназин, тіопроперазин, дроперидол, галоперидол, трифлуперидол);

- ортостатична гіпотонія, рефлекторна тахікардія (хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, хлорпротиксен, клозапін);

- сухість у роті, затримка сечі, атонія кишечника (хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, хлорпротиксен);

- ендокринні розлади - (всі, особливо хлорпромазин, левомепромазин, тіоридазин, хлорпротиксен, клозапін);

- гіперпролактемія, що виявляється у вигляді галактореї, дісменореї.

У період лікування може збільшуватись маса тіла, спостерігатися набряки, які викликані гіперсекрецією антидіуретичного гормону.

При потрапленні розчинів хлорпромазину на шкіру, слизові оболонки, під шкіру можливе подразнення тканин; введення хлорпромазину в

м'язи часто супроводжується появою болючих інфільтратів; при введенні у **вснугу** можливе ушкодження ендотелію.

Найчастішим наслідком тривалого (1,5-2 роки) застосування похідних фенотіазину є психічні порушення: зниження інтелекту, емоційна нестійкість, спалахи тривожного збудження (нейролептичний синдром).

Протипоказання

Похідні фенотіазину протипоказані при виражених порушеннях функції печінки, нирок або кровоутворюючих органів, закритокутовій глаукомі, коматозних станах, прогресуючих системних захворюваннях головного та спинного мозку, доброякісній гіперплазії передміхурової залози, депресіях, вагітності та лактації; при вираженому атеросклерозі черепно-мозкових судин, феохромоцитомі, епілепсії, тяжких соматичних виснажених.

Похідні бутирофенону – при екстрапірамідних порушеннях, важкій депресії, коматозних станах, у дитячому віці до 3-х років, вагітності, лактації.

Фармакобезпека

Нейролептики несумісні з інгібіторами холінергастери, інгібіторами МАО, холіноміметиками, адреноміметиками, гіпотензивними засобами, що пригнічують ЦНС.

Хворим на просту форму шизофренії призначати хлорпромазин не доцільно: посилює апатичний стан.

Фенотіазини несумісні з трициклічними антидепресантами.

Хлорпромазин несумісний з адреналіну г/х, кофеїном, морфіном, вітаміном В₁₂, серцевими глікозидами.

Галоперидол (галоприл) несумісний з адреналіну г/х, сомбревіном; зменшує ефекти непрямих антикоагулянтів. Маючи седативний вплив, галоперидол потенціює дію снодійних, особливо анальгетиків.

Перед їдою призначають пімозид, хлорпромазин, після їди - хлорпромазин, перфеназину г/х, трифлуоперазин, тіпроперазин, галоперидол, трифлуперидол, клозапін, дикарбін у г/х.

Порівняльна характеристика препаратів

Похідні фенотіазину

Хлорпромазин має більш виражену седативну, помірну антипсихотичну, потенціюючу, гіпотермічну і протиблювотну дію. Сильнішими за хлорпромазин за антипсихотичною дією є левомепромазин, етаперазин, трифазин, фторфеназину деканоат. Слабкішими за антипсихотичним ефектом від хлорпромазину є промазин, метеразин, метофеназат, тіоридазин.

Левомепромазин має виражену потенціюючу, гіпотермічну, адреналіну, протигістамінну дію.

Перфеназину г/х має виражену протиблювотну, м'язово-розслаблюючу, каталептогенну дію. У дерматології застосовують при сверблячці. Краще переноситься, ніж хлорпромазин.

Трифлуоперазин є одним з найбільш активних нейролептичних препаратів. Особливістю цього препарату є відсутність скутості, загальної слабкості при його використанні.

Флуфеназин менш активний, ніж трифлуороперазин, за антипсихотичною дією; за стимулюючою – подібний до нього. Виражена протиблю-

вотна дія. Пролонговані його препарати (фторфеназину-депо, модитен-депо) призначають 1 раз протягом 1-3 тижнів.

Промазин слабший за хлорпромазин за всіма ефектами, за винятком протигістамінної дії.

Метеразин слабший за хлорпромазин за всіма ефектами.

Метопролол найбільш м'який (слабкіший) нейролептик.

Тіорідазин має помірний тимолептичний ефект.

Тіопроперазин володіє сильною протиблювотною дією, помірним седативним ефектом; слабо потенціює дію снодійних і анальгетиків, виявляє слабку адренолітичну дію. Йому властивий стимулюючий ефект, який проявляється руховою гіперактивністю.

Похідні бутирофенону

Відрізняються від похідних фенотіазину сильнішим антипсихотичним ефектом, викликають виражену протисудомну дію. Препарати цієї групи характеризуються такими властивостями:

галоперидол (галоприл) є найсильнішим нейролептиком, має виражену антипсихотичну, протиблювотну, потенціюючу дії; застосовують для нейролептанальгезії, а також ефективний при хворобі Туретта, хореї, при порушеннях поведінки у дітей, в т.ч. резистентних до інших препаратів. На відміну від аміназину не викликає апатії, навпаки викликає швидке моторне заспокоєння, усуває галюцинації;

трифлуперидол подібний до галоперидолу за дією;

дроперидол має швидку, короточасну антипсихотичну та потенціюючу дії, помірну протишокову, протиблювотну, антиаритмічну, гіпотензивну, сильну каталептогенну; застосовують для передмедикації та нейролептанальгезії лише в стаціонарі.

Похідні індолу та інших груп

Пенфлюридол виявляє пролонговану нейролептичну дію (ефект після разової дози зберігається протягом тижня), що пов'язано з повільним метаболізмом препарату.

Дикарбідинул слабкіший від хлорпромазину за всіма діями, має антидепресивний ефект.

До похідних індолу відносяться препарати раувольфії (резерпін, раунатин), але через виражену адренолітичну дію вони розглядаються в групі гіпотензивних засобів.

Клозапін відрізняється сильною антипсихотичною та седативною дією, ефективний, коли інші нейролептики не допомагають. Добре переноситься.

Хлорпромазин за нейролептичним ефектом сильніший за хлорпромазин, має антидепресивну дію.

Сульпірид (еглоніл) – похідне сульфонілбензаміду, поряд з антипсихотичним має антидепресивний, протиблювотний, анальгетичний та стимулюючий ефект, вибірково блокує дофамінові рецептори, рідко викликає екстрапірамідні розлади, сприяє загоєнню виразкових ушкоджень шлунка та 12-палої кишки. Окрім психозів, призначають при невротичних станах (що супроводжуються загальмованістю), депресивних розладах, психосоматичних порушеннях, в т.ч. при виразковій хворобі, неспецифічному виразковому коліті. Сульпірид застосовують при мігрені, запамороченнях, порушенні пам'яті у дітей. За протиблювотною дією препарат схожий з метаклопрамидом. Добре переноситься.

Сультоприд не наділений антидепресивними властивостями. Використовується при психозах для лікування та купірування агресивності та збудження.

Рисперидон ефективний при гострих та хронічних психозах з переважанням позитивної симптоматики (марення, галюцинації, агресивні стани).

Таким чином, серед нейролептиків найсильніші - похідні бутирофенону, потім фенотіазину, і найслабші - похідні індолу.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Галоперидол (Галоприл, Алоперидин, Апо-Галоперидол, Галдолу деканоат, Галідол, Галопер, Делідол, Ново-Перидол, Ридол, Сенорм, Силадор, Уперидол)	р-н д/і 0,5%, табл. 0,25, 1, 2, 5, 10 мг, краплі per os 0,2%
Дикарбіну г/х (Карбідин)	табл. 0,025 г
Дроперидол	р-н д/і 0,25%
Клозапін (Азалептин, Алемоксан, Клозаполь, Лепонекс, Клозарил)	табл. 0,025; 0,05; 0,1, р-н д/і 2,5%
Левомепромазин (Тизерцин)	драже 25 мг; р-н д/і 2,5%
Пенфлюридол (Семап)	табл. 20 мг
Перфеназину гідрохлорид (Етаперазин)	табл. вкр.об. 4; 6; 10 мг
Пімозид (Орап)	табл. 1; 4 мг
Рисперидон (Рисполепт, Риспердал)	табл. 1; 2; 3; 4 мг
Сульпірид (Еглоніл, Бетамак, Диксибон, Долматил, Мірбаніл, Просульпін)	капс. 50 мг; табл. 200 мг; р-н д/і 50; 100 мг/мл, р-н per os 0,5%
Сультіоприд (Барнетил, Топрал)	табл. 0,4, р-н д/і 0,1 г/мл
Тіопроперазин (Мажеттил)	р-н д/і 0,01 г/мл, табл. 10 мг
Тіоридазин (Альдазин, Апо-Тіоридазин, Меларил, Орсаніл, Ридазин, Сонапакс, Тіодазин, Тіорил)	табл., драже 10; 25; 50; 100 мг
Трифлуоперазин (Трифтазин, Апо-Трифлуперазин, Стелазин, Тразин)	табл. 1; 2; 5; 10; 20 мг; р-н д/і 0,1; 0,5%
Трифлуперидол (Триседил)	краплі per os 0,1%, табл. 0,5 мг; р-н д/і 0,25%
Флуфеназин (Далпотум Д, Ліородин депо, Міреніл, Модікейт, Модитен, Проліксин, Пролінат)	р-н д/і 2,5%, табл. 1; 2,5 мг
Хлорпромазин (Амназин, Гібернал, Мегафен, Пропамар, Торазин, Фенактиль)	р-н д/і 2,5%, табл., вкр. об. 10; 25; 100 мг; супоз. рект. 25; 100 мг; капс. 30; 75; 150; 200 мг; драже 5; 10 мг
Хлорпротиксен (Клоксан, Тактаран)	р-н д/і 2,5%; табл. 10; 25; 50; 100 мг

ПРОТИСУДОМНІ ЗАСОБИ

Протисудомні засоби зменшують або повністю усувають судомні різних патологічних станів організму.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
77	661	6	7,8%	Вальпромід (Депамід), габапентин (Нейронтин), фелбамат (Талокса, Фелбатол), вігабатрин (Сабрил), триметадіон , топірамат (Топамакс)

Класифікація та препарати

Протиепілептичні		Препарати, які усувають судомні при інших станах
Фенобарбітал	Пуфемід	Діазепам
Бензобарбітал	Етосуксимід	Хлоралгідрат
Бензоїлбарбаміл	Клоназепам	Толперизон
Примідон	Вальпроєва к-та	
Фенітоїн	Ламотриджин	
Бекламід		
Карбамазепін		

За хімічною будовою протиепілептичні засоби можна класифікувати як похідні:

- барбітурової кислоти (фенобарбітал, бензоїлбарбаміл, бензобарбітал, примідон);
- янтарної кислоти (етосуксимід, пуфемід);
- хлорпропіонової кислоти (бекламід);
- іміностильбену (карбамазепін);
- гідантоїну (фенітоїн);
- бензодіазепіну (клоназепам та ін.).

Механізм дії

Механізм протисудомної дії препаратів складний.

Механізмом дії фенітоїну є зменшення іррадіації епілептичних розрядів на мозкові центри і через еферентні нерви – на м'язову систему. Препарат зменшує збудливість нервових клітин і підвищує поріг для епілептичних розрядів. Зменшує споживання кисню нервових клітин і, таким чином, створює недостатнє енергетичне забезпечення епілептичних розрядів. Знижує проникнення кальцію в нервові клітини, які спроможні провокувати розвиток епілептичних розрядів.

Блокують Na^+ -канали нейрональних мембран, запобігають розвитку судом примідон, ламотриджин, фенітоїн, бекламід. Карбамазепін пригнічує активність Na^+ , K^+ -АТФази, знижує підвищений рівень цАМФ, що розглядається як основний механізм його протиепілептичного ефекту.

Виявляють ГАМК-міметичну дію: фенобарбітал, бензобарбітал, бензоїлбарбаміл, клоназепам, вальпроєва к-та (депакін, депакін хроно), діазепам, толперизон, етосуксимід.

Блокують Ca^{2+} -канали Т-типу у таламусі: етосуксимід, пуфемід, вальпроєва к-та.

Зменшують збуджуючу дію на ЦНС амінокислот глутамату та аспартату: ламотриджин, толперизон.

Блокують центральні Н-холінорецептори: толперизон.

Таким чином, **протисудомні препарати** вибірково пригнічують активність деяких центрів головного мозку, відповідальних за рухову активність (рухові зони кори і підкорки), обмежують розповсюдження збудження по ЦНС за рахунок гальмівного впливу на передачу збудження в синаптичних контактах певних зон мозку.

Фармакодинаміка

Препарати цієї групи виявляють вибірково протисудомну дію. Крім того, вони виявляють седативний (фенобарбітал, бензоілбарбаміл, толперизон, хлоралгідрат), снодійний (фенобарбітал, бензобарбітал, бензоілбарбаміл, примідон, діазепам, толперизон), транквілізуючий (вальпросва к-та (депакін, депакін хроно), етосуксимід, діазепам, хлоралгідрат), антиспастичний (толперизон), судинорозширювальний (толперизон) ефекти.

Показання до застосування та взаємозамінність

Основним показанням до застосування засобів цієї групи є епілепсія – “падуча хвороба”, тяжке хронічне захворювання, що протікає у вигляді великих або малих епілептичних нападів (табл.7).

Таблиця 7

Показання до застосування основних протиепілептичних засобів

Препарат	Показання до застосування		
	Великі напади	Малі напади	Психічні еквіваленти
Бензоілбарбаміл	+	-	-
Фенобарбітал	+	-	-
Бензобарбітал	+	-	-
Діазепам	+	+	+
Вальпросва кислота (депакін, депакін хроно)	+	+	+
Карбамазепін	+	-	+
Клоназепам	+	+	+
Примідон	+	-	+
Етосуксимід	-	+	-
Фенітоїн	+	-	-

Крім епілепсії, протисудомні препарати можуть застосовуватись при судомках, що виникають внаслідок інших патологічних станів: запальних захворювань головного мозку (менінгіт, енцефаліт), пухлини головного мозку, черепно-мозкових травм, істеричних нападів, отруєння фосфорорганічними інсектицидами та інших.

Великі напади епілепсії (усі протиепілептичні, крім пуфеміду, етосуксиміду).

Малі напади епілепсії (усі протиепілептичні, крім фенобарбіталу, бензобарбіталу, бензоілбарбамілу, карбамазепіну, хлоралгідрату).

Невралгія трійчастого нерва (карбамазепін, етосуксимід).

Судомний синдром при правці, еклампсії, отруєнні судомними отрутами (діазепам, хлоралгідрат, толперизон).

Психомоторні еквіваленти (протиепілептичні, крім бензобарбіталу, бензоілбарbamілу, етосуксиміду, пуфеміду).

Міоклонус епілепсії (клоназепам, вальпроєва к-та (депакін, депакін хроно), діазепам).

Епілептичний статус (клоназепам, діазепам, толперизон).

Побічні ефекти

Протиепілептичні препарати застосовуються безперервно та довго. При цьому може виявитись цілий ряд побічних дій:

1. Алергійні реакції виявляються не тільки у вигляді шкірних та інших звичайних реакцій, але й у вигляді збільшення частоти нападів, погіршення психічного стану.
2. Токсичні реакції виявляються у вигляді найрізноманітніших неврологічних ускладнень і змін у складі крові.
3. Метаболічні і патологічні порушення в роботі ендокринних залоз, тяжка анемія.

Протипоказання

В основному всі препарати цієї групи протипоказані при вагітності, порушеннях функції печінки, нирок і органів кровотворення.

Примідон протипоказаний людям з черепно-мозковими травмами, пухлинами мозку.

Карбамазепін протипоказаний при бронхіальній астмі.

Клоназепам – у новонароджених і недоношених дітей, хворих на міастенію.

Фармакобезпека

Фенітоїн несумісний з гентаміцином, дигітоксином, прозерином, сульфаніламидами, мідокалмом, лідокаїном.

Протисудомні препарати несумісні з інгібіторами холінестерази, β-адреноміметиками, антидепресантами, холіноміметиками, ізоніазидом та його похідними, кумаринами, ацетилсаліциловою кислотою, тетурамом.

Барбітурати і **карбамазепін** прискорюють метаболізм клоназепаму, тому зменшують його концентрацію в крові.

Заміну одного протиепілептичного засобу іншим слід проводити поступово, зменшуючи дозу попередньо призначеного препарату та замінюючи його новим засобом у зростаючих дозах. При різкій відміні препарату можливий розвиток епілептичного статусу – тяжкого стану, який характеризується безперервно послідовними один за одним епілептичними нападами.

У випадку одночасного вживання **карбамазепіну** й **вальпроєвої кислоти** можлива кома.

Карбамазепін несумісний з тетрациклінами.

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

Алкоголь, який вводиться в організм одночасно з **клоназепамом**, може змінювати його властивості.

Вальпроат натрію категорично не можна поєднувати з алкоголем.

У деяких випадках використання **натрію вальпроату** на фоні іншого протиепілептичного засобу може призводити до збудження організму.

Для протисудомних препаратів характерний синдром абстиненції.

Перед їдою треба вживати пуфемід, а після їди – більшість протиепілептичних засобів, крім фенобарбіталу, клоназепаму, ламотриджину.

Порівняльна характеристика препаратів

Примідон зменшує судоми і поліпшує психічний стан хворих.

Бензобарбітал – похідне барбітурової к-ти з вираженою протисудомною активністю та слабким снодійним ефектом. Практично не викликає побічних дій. Можна вживати дітям та вагітним жінкам.

Бензоїлбарбаміл близький до бензобарбіталу, менш токсичний, має помірну гіпотензивну дію.

Фенітоїн – похідне гідантоїну, близького за хімічною структурою до барбітурової кислоти. Відрізняється від барбітуратів тим, що має протисудомну дію без снодійного ефекту. Має протиаритмічний ефект, особливо при аритміях, викликаних передозуванням серцевими глікозидами. Справляє подразнюючу дію на слизову оболонку ШКТ, викликає гіперплазію ясен, тяжкі стоматити.

Бекламід менш активний, ніж фенітоїн, але малотоксичний, також подразнює слизову оболонку ШКТ.

Карбамазепін. Його протисудомна активність менша у порівнянні з фенітоїном.

Клоназепам має транквілізуючу, релаксуючу, анксиолітичну, протисудомну дію. За протисудомною дією він переважає всі препарати цієї групи.

Етосуксимід – похідне янтарної кислоти. Препарат вибору при лікуванні епілепсії. Етосуксимід головним чином зменшує розвиток малих форм епілепсії і є майже неефективним при великих судомних нападах.

Пуфемід - аналог етосуксимида.

Вальпроєва кислота (депакін, депакін хроно), натрію вальпроат – представники нової групи протиепілептичних засобів. Мають не лише протисудомну дію, але й поліпшують психічний стан і настрій хворих, зменшують страхи.

Блокують фермент гамма-аміномасляну трансаміназу, внаслідок накопичується найбільша кількість гальмівного медіатора ГАМК, що призводить до зниження активності нервових клітин в епілептичному осередку.

Посилюють дію інших протиепілептичних препаратів. Застосовуються при всіх видах епілепсії.

Депакін хроно є препаратом пролонгованої дії.

Ламотриджин – препарат нового покоління, протисудомна дія здійснюється за рахунок пригнічення потенціалзалежних натрієвих каналів і вивільнення збуджуючої глутамінової кислоти.

Як протисудомні засоби використовуються також препарати інших фармакологічних груп, які пригнічують роботу ЦНС:

1. Снодійні: фенобарбітал, нітразепам, хлоралгідрат.
2. Препарати бромю.
3. Сірчаноокисла магнєзія, яка має виражену седативну дію при парентеральному введенні.
4. Транквілізатори: діазепам, мепротан.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна марка)</i>	<i>Форма випуску</i>
Бекламід (Хлоракон)	табл. 0,25
Бензоілбарбаміл (Бензобаміл)	табл. 0,1
Бензобарбітал (Бензонал)	табл. 0,05; 0,1
Вальпроєва кислота (Депакін, Депакін Хроно, Апілепсин, Ацедипрол, Вальпорал, Конвулекс, Конвульсофін)	драже 0,3; 0,5; сироп 150 мл; краплі per os 30%, табл. 0,2; 0,3; 0,5
Діазепам (Апаурин, Апо-Діазепам, Бенседин, Валіум, Глапроз, Діазекпекс, Діазепабене, Діазепекс, Діапам, Дикам, Калмпроуз, Лоринон, Метапам, Ново-Дипам, Реланіум, Седуксен, Сибазон, Фаустан)	драже 2; 5 мг; табл. 2; 5; 10 мг; р-н д/і 0,5; 1 %; суп-поз. рект. 5; 10 мг
Карбамазепін (Загретол, Зептол, Карбапін, Мазепін, Ново-Карбамаз, Стазепін, Тегретол, Тимоніл, Умітол, Фінлепсин, Епіал)	табл. 0,1; 0,2; 0,4; 0,6
Клоназепам (Антелепсин, Клонекс, Клонопін, Раватрил)	табл. 0,25; 1; 2 мг
Ламотриджин (Ламіктал)	табл. 0,05; 0,1; 0,025
Примідон (Гексамідин, Місолін)	табл. 0,125; 0,25; суп. per os 5%, табл. 0,125
Пуфемід	табл. 0,25
Толперизон (Мідокалм, Мідетон)	драже 0,05; р-н д/і 0,1 г/мл; табл. 0,05; 0,15
Фенітоїн (Гідантал, Дигідантоїн, Дифенін, Фенгідан)	табл. 0,5
Фенобарбітал (Барбілетте, Барбопент, Барбіфеніл, Гарденал, Гістепс, Карбритал, Лепінал, Люмінал, Напентал, Нембутал, Продормол, Ембутал)	табл. 0,05; 0,1; р-н д/і 5%, суп. рект. 30; 60; 120; 200 мг
Хлоралгідрат (Хлорадорм)	пор. 0,5
Етосуксимід (Суксилеп)	капс. 0,25

ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАРКІНСОНІЗМУ

Це група лікарських препаратів, які застосовуються для лікування хвороби Паркінсона і явищ паркінсонізму, викликаних порушенням нейромедіаторних процесів у екстрапірамідальній системі головного мозку, а також обумовлених іншими причинами (вплив терапії нейролептиків, атеросклероз судин мозку, нейроінфекції та ін.).

Фармакомаркетинг

<i>Кількість у світі</i>				<i>Перелік нових препаратів</i>
<i>INN</i>	<i>Торговельні марки</i>	<i>Поновлення за INN за останні роки</i>	<i>% поновлення в групі</i>	
39	382	8	20,5%	Перголід (Пермакс), толкапон , бенсеразид , праміпексол (Мірапекс), мемантин (Акатинол мемантин), пірибедил (Проноран), ентакапон (Комтан), селегілін (Юмекс)

Класифікація та препарати

Антихолінергічні (холінолітичні)	Дофамінергічні
Тригексифенідил	Леводопа
Трипериден	Наком
Дифенілттропіну г/х	Мадопар
Діетазину г/х	Амантадин
	Глудантан
	Бромокриптин
	Селегілін

Механізм дії

Механізм дії препаратів ґрунтується на сучасних даних про патогенез хвороби Паркінсона і явищ паркінсонізму. Встановлено, що при цих захворюваннях у деяких структурах ЦНС (підкоркові вузли, особливо базальні ядра) порушується баланс нейромедіаторів: зменшується кількість дофаміну (одного з передавачів нервового збудження в підкоркових утвореннях) і відбувається відносне збільшення вмісту ацетилхоліну. За механізмом дії препарати поділяються на дві групи:

1. Засоби, що підсилюють дофамінергічну систему мозку.

Дофамінергічні препарати збільшують вміст дофаміну в ЦНС (всі, крім бромокриптину); підвищують чутливість дофамінових рецепторів до дофаміну (амантадин, глудантан); стимулюють дофамінергічні рецептори ЦНС (бромокриптин); вибірково інгібують МАО-Б і, тим самим, блокують метаболізм дофаміну (селегілін (юмекс)).

2. Засоби, що пригнічують холінергічні системи мозку (центральні холінолітики).

Для антихолінергічних засобів характерна центральна (переважно) та периферична холінолітична дія. Механізм дії останніх полягає в тому, що вони спроможні блокувати центральні і периферичні холінорецептори. На синтез, звільнення та інактивацію ацетилхоліну не впливають.

Фармакодинаміка

Всі протипаркінсонічні засоби усувають симптоми паркінсонізму, м'язову ригідність, загальну скутість, відновлюють здатність до координованих рухів (усі, крім дифенілттропіну г/х та діетазину г/х);

Зменшують тремтіння (леводопа та глудантан);

Пригнічують слиновиділення (тригексифенідил, трипериден, леводопа);

Зменшують пітливість, сальність шкіри (дифенілттропіну г/х, діетазину г/х);

Наділені протівірусним ефектом (амантадин, глудантан);

Мають стимулюючий ефект на ЦНС, що полегшує перебіг депресивних станів і, як правило, підвищує розумові здібності (антихолінергічні препарати).

Показання до застосування та взаємозамінність

Хвороба Паркінсона - всі протипаркінсонічні засоби.

Спастичні парези та паралічі - тригексифенідил, дифенілттропіну г/х.

Екстрапірамідні порушення, викликані нейролептиками – тригексифенідил, трипериден, глудантан, бромокриптин.

Спадкові екстрапірамідні порушення – леводопа, наком, мадопар.

Акромегалія, хвороба Іценка-Кушинга, для пригнічення лактації – бромокриптин.

Ригідні і акінетичні форми паркінсонізму, профілактика та лікування вірусних захворювань – амантадин, глудантан.

Хвороба Альцгеймера, стареча деменція, симптоматичний паркінсонізм – селегілін (юмекс).

Побічні ефекти

Побічні ефекти при застосуванні леводопи, селегіліну, накому, мадопару спостерігаються досить часто: різноманітні диспептичні явища (порушення апетиту, нудота, блювання), ортостатична гіпотензія, головний біль, рухові порушення, серцеві аритмії. Більшість побічних ефектів пов'язана з утворенням дофаміну з леводопи в периферичних тканинах. Останнє можна зменшити, комбінуючи леводопу з інгібіторами периферичної ДОФА-декарбоксилази, які не проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр, наприклад, з карбідопою (наком) або бенсеразидом (мадопар).

При прийманні бромокриптину можливі психічні порушення, дискінезія, запор.

При використанні антихолінергічних протипаркінсонічних засобів можуть виникнути побічні ефекти: сухість у роті, порушення акомодатції, прискорення пульсу, запаморочення, а до тригексифенідилу розвивається звикання.

Побічні ефекти при застосуванні амантадину та глудантану – головний біль, безсоння, запаморочення, загальна слабкість.

Протипоказання

Вживання препаратів *леводопа, наком, мадопар* протипоказане при вагітності, лактації, дітям до 12 років, при вираженому атеросклерозі; серцево-судинних, легеневих, печінкових, ниркових захворюваннях, захворюваннях крові, при підвищеній чутливості до препаратів.

Наком, мадопар протипоказані хворим до 25 років (має бути закінченим утворення кісток).

Тригексифенідил і трипериден протипоказані при глаукомі, їх треба обережно призначати при гіпертонії та атеросклерозі.

Селегілін (юмекс) – при екстрапірамідальних розладах, не пов'язаних зі зниженням вмісту дофаміну.

Фармакобезпека

Протипаркінсонічні препарати несумісні з холіноміметиками, антихолінергічними засобами, нейролептиками, транквілізаторами, наркотичними анальгетиками.

Бромокриптин не можна поєднувати з ергоалкалоїдами, пероральними контрацептивами, інгібіторами MAO та препаратами, які пригнічують ЦНС. При одночасному застосуванні дофамінергічних препаратів з інгібіторами MAO може виникнути різка артеріальна гіпертензія.

Леводопу, мадопар, наком не можна поєднувати з вітаміном B₆, тому що він блокує дію препаратів. Обережно слід призначати ці препарати хворим з

бронхіальною астмою, виразкою шлунка в активній фазі, при психозах, неврозах; хворим, які перенесли в минулому інфаркт міокарда.

Леводопа несумісна з д्रोтаверином.

Селегілін (юмекс) несумісний з флуоксетином. Не слід призначати препарат при відсутності дефіциту дофаміну.

Дітазин необхідно чергувати з іншими препаратами для лікування хвороби Паркінсона.

Після їди приймаються дифенілтропіну г/х, дітазину г/х, леводопа, наком, мадопар, амантадин, глудантан, бромокриптин; перед їдою - селегілін.

Порівняльна характеристика препаратів

Препарати, що підсилюють дофамінергічні системи мозку

Селегілін (юмекс) за хімічною структурою близький до ефедрину, але є специфічним інгібітором моноаміноксидази (МАО) типу Б. Препарат прискорює початок дії леводопи і продовжує його дію, у зв'язку з цим слід його приймати у поєднанні з леводопою, а також з мадопаром або накомом. Окрім хвороби Паркінсона, застосовують при симпатомиметичному паркінсонізмі.

Леводопа – метаболічний попередник дофаміну. Дія препарату спостерігається через тиждень і досягає максимуму через місяць.

Для гальмування надмірного декарбоксилювання дофаміну та збільшення загальної дози леводопи доцільно призначати леводопу в поєднанні з інгібіторами дофа-декарбоксилази.

Наком являє собою комбінацію леводопи та карбідопи (інгібітора декарбоксилази ароматичних амінокислот). При такому поєднанні швидше спостерігається лікувальний ефект і зменшується вираженість побічних реакцій. Препарат викликає пригнічення розкладу леводопи в крові та тканинах і підвищення її рівня в тканинах мозку, де остання перетворюється на дофамін.

Мадопар - комбінований препарат, який містить леводопу та інгібітор розкладу леводопи в крові та периферичних органах - бенсеразид. Це призводить до значного підвищення рівня дофаміну в мозку і зниження його в периферичних тканинах, що значно підвищує ефективність лікування, зменшує побічну дію.

Амантадин ефективний при паркінсонізмі різної етіології. Має М-холіноблокуючу дію. Застосовують також в тих випадках, коли леводопа протипоказана.

Глудантан менш токсичний, ніж амантадин, краще проникає крізь ГЕБ. Застосовується також як противірусний засіб при кон'юнктивітах.

Бромокриптин – напівсинтетичне похідне алкалоїду ріжків (ергокриптину), є специфічним агоністом дофамінових D₂-рецепторів і антагоністом D₁-рецепторів. Зменшує утворення пролактину та гормону росту. Бромокриптин використовують разом з леводопою.

Препарати, які пригнічують холінергічні системи мозку, найчастіше застосовуються при паркінсонізмі, хоча за ефективністю значно поступаються леводопі.

Тригексифенідил має виражену центральну холінолітичну дію. Застосовується при всіх формах паркінсонізму. При тривалому застосуванні можуть виникати алергійні реакції та звикання.

Трипериден відрізняється від тригексифенідилу кращою переносимістю.

Дифенілтропіну з/х близький до атропіну, але сильніше впливає на ЦНС. Застосовується при паркінсонізмі і як периферичний холінолітик при виразковій хворобі шлунка, спастичних паралічах та ін.

Діетазин у порівнянні з дифенілтропіном г/х виявляє менш виражену периферичну холінолітичну активність, помірну антигістамінну, гангліоблокуючу і седативну активність.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Амантадин (Вігерит-К, Мідантан, ПК-Мерц)	капс., табл. 0,1; р-н д/інф. 0,04%
Бромокриптин (Апо-Бромокриптин, Абергін, Бромергон, Лактодель, Парлодел, Серокриптин)	табл., капс. 2,5; 10 мг
Глудантан	табл. 0,2
Дифенілтропіну г/х (Тропацин)	табл. 0,01
Діетазину г/х (Динезин)	табл. вкр. об. 0,1
Леводопа (Допафлекс, Левопар)	табл., капс. 0,5
Малопар	капс.
Наком	табл.
Тригексифенідил (Апо-Трайгекс, Паркопан, Ромпаркін, Циклодол)	табл. 2; 5 мг
Трипериден (Норакін)	табл. 2 мг
Селегілін (Юмекс)	табл. 5 мг

АНАЛЕПТИКИ

Analepsis – відновлююча, оживляюча дія. Аналептики – препарати швидкої допомоги. Вони є антагоністами наркозних, снодійних та інших ліків, що пригнічують ЦНС, і, головним чином, ця група ліків діє на центри довгастого мозку: збуджує пригнічений дихальний і судиноруховий центр, тим самим відновлює порушені функції дихання та кровообігу.

Фармакомаркетинг

<i>Кількість у світі</i>				<i>Перелік нових препаратів</i>
<i>INN</i>	<i>Торговельні марки</i>	<i>Поновлення за INN (останні 5 років)</i>	<i>% поновлення в групі</i>	
19	76	-	-	-

Класифікація та препарати

У залежності від дози **аналептики** можуть впливати на різні відділи ЦНС, тому вони поділяються на:

- з переважною дією в малих дозах на кору головного мозку, у великих дозах – на довгастий мозок, у токсичних дозах – на спинний мозок (кофеїн);
- з переважною дією на довгастий мозок, але у високих дозах збуджують кору головного мозку (бемегрид, нікетамід, сульфокамфокаїн, етимізол)
- з переважною дією на спинний мозок; у великих дозах вони діють на довгастий мозок і кору головного мозку (стрихнін).

Механізм дії

Одні аналептики безпосередньо збуджують життєво важливі центри довгастого мозку і відносяться за механізмом дії до аналептиків першої групи – прямої дії (бемегрид, етимізол, кофеїн).

Друга група аналептиків рефлекторно (через каротидний синус) збуджує центри довгастого мозку (цитизин, лобелін).

Третя група – поряд з прямою дією спричиняє і рефлекторний вплив з хеморецепторів судин на життєво важливі центри довгастого мозку (сульфокамфокаїн, камфора, вуглекислота, нікетамід). Аналептики також стимулюють моторні зони головного і вставочні нейрони спинного мозку. (Рис.9.)

Стрихнін блокує дію амінокислотних нейромедіаторів (головним чином гліцину), які відіграють роль гальмуючих факторів у передачі збудження в постсинаптичних нервових закінченнях у спинному мозку, та полегшують проведення збудження в міжнейронних синапсах спинного мозку.

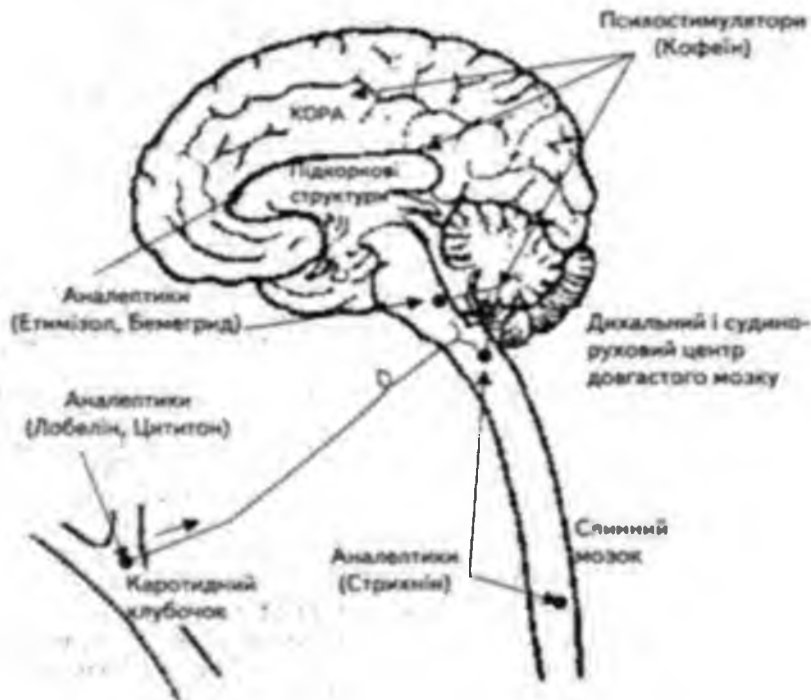


Рис. 9 Переважна локалізація дії ліків, які збуджують ЦНС.

Механізм дії **бемегриду**, **нікетаміду** – пригнічення ГАМК-А-рецепторів.

Фармакодинаміка

Найхарактернішою особливістю препаратів цієї групи є збуджуючий вплив на центри довгастого мозку. При введенні аналептиків, особливо на фоні попереднього пригнічення, відмічається підвищення глибини і частоти дихання. Водночас з центром дихання аналептики збуджують судиноруховий центр. Практично це виявляється в підвищенні тону периферичних

судин, зменшенні депонування крові в органах і підвищенні венозного повернення її до серця, внаслідок чого повторно поліпшується робота серця. Крім камфори, сульфокамфокаїну і кофеїну, препарати цієї групи не мають прямої дії на скорочувальні властивості міокарда та його провідну систему.

Дія аналептиків не обмежується впливом на центри довгастого мозку.

У фармакодинаміці аналептиків виділяють центральну (на ЦНС) і периферичну дію (безпосередня дія на судини та серце).

Бемеград і кордіамін стимулюють ЦНС, мають "пробуджуючий ефект" на тлі пригнічення нервової системи великими дозами снодійних, наркотичних анальгетиків, алкоголю та наркозних речовин, що виявляється у зменшенні глибини наркозу і скороченні його тривалості, відновленні спинальних та інших рефлексів.

Аналептики підвищують АТ (бемеград, нікетамід, сульфокамфокаїн), збуджують дихання (всі аналептики), є антагоністами снодійних (бемеград), наркотичних засобів (бемеград, сульфокамфокаїн, етимізол); посилюють скоротливість міокарда (нікетамід, камфора, кофеїн, сульфокамфокаїн); стимулюють рефлекторну функцію спинного мозку, підвищують тонус скелетних та непосмугованих м'язів, гостроту зору, смаку, нюху, слуху, дотику (стрихнін).

Активують адренкортикотропну функцію гіпофіза та наділені спазмолітичною, протизапальною і протиалергічною дією (етимізол); у великих дозах викликають судомну дію (всі аналептики).

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Гострі отруєння снодійними та наркотичними засобами (бемеград, сульфокамфокаїн, етимізол, кофеїн бензоат натрію, нікетамід).
2. Гострі та хронічні розлади кровообігу (нікетамід, цитизин, кофеїн бензоат натрію).
3. Шок, колапс, асфіксія (нікетамід, сульфокамфокаїн, етимізол, цитизин, кофеїн бензоат натрію).
4. Гостра та хронічна серцева недостатність (сульфокамфокаїн, камфора, кофеїн бензоат натрію).
5. Функціональне порушення зору, слуху, нюху, парези, паралічі, атонія шлунка (стрихнін).
6. Для проведення судомної терапії (бемеград).

Побічна дія

1. Підвищена збудливість ЦНС, неспокій, безсоння, гіпертензія, епілепсія, підвищена судомна готовність. При тривалому використанні можливе звикання, диспептичні явища (бемеград, етимізол).
2. Після введення **розчинів камфори** під шкіру можливе виникнення інфільтрату (олеоми), для прискорення розсмоктування якого застосовують фізіотерапевтичні процедури.
3. Зниження артеріального тиску за рахунок новокаїну, який входить до складу сульфокамфокаїну, ригідність скелетних м'язів, утруднення дихання (стрихнін).
4. При застосуванні **нікетаміду** можлива рвота, порушення серцевого ритму, болісність у місці ін'єкції.

Протипоказання

Сульфокамфокаїн протипоказаний при ідіосинкразії до новокаїну, нікетамід - при схильності до судомних реакцій, бемеград - при психомоторному збудженні.

Стрихнін протипоказаний при гіпертонічній хворобі, бронхіальній астмі, стенокардії, атеросклерозі, гострому і хронічному нефриті, гепатиті, схильності до судомних реакцій, вагітності, базедовій хворобі.

Застосування **цитизину** протипоказане при загостренні виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки, органічних захворюваннях серцево-судинної системи.

Фармакобезпека

Аналептики несумісні з адреноблокаторами, антиаритмічними засобами, інгібіторами МАО, стрептоміцином.

Нікетамід несумісний з камforoю.

Аналептична дія **нікетаміду** зменшується під впливом натрію парааміносаліцилату, фтивазиду, похідних фенотіазину.

При різкому пригніченні ЦНС аналептики вживають у великих дозах.

Високі концентрації **бемеграду** швидко утворюються в крові лише при внутрішньовенному введенні.

Ін'єкції **бемеграду** можна комбінувати з введенням мезатону, кофеїну та інших серцево-судинних засобів.

Необхідно дотримуватись обережності при введенні сульфокамфокаїну хворим з низьким артеріальним тиском.

Кофеїн та **стрихнін** не призначають дітям до двох років. Кофеїн входить до складу аскофену, цитрамону, кофетаміну.

Після їди приймають етимізол, до їди – нікетамід.

Порівняльна характеристика препаратів

Кофеїн – алкалоїд, що належить до похідних ксантину. Останні утворюються в організмі, входять до складу клітини і є продуктами її метаболізму. Для нього характерна велика широта терапевтичної дії, порівняно швидке руйнування в організмі і відсутність кумуляції при тривалому застосуванні. Кофеїн – триметилксантин. **Теобромін і теофілін** – диметилксантини, відрізняються один від одного положенням метильних радикалів. Незважаючи на хімічну подібність, кофеїн, теобромін і теофілін відрізняються один від одного головним чином тим, що для диметилксантинів характерна периферична дія: судинорозширююча, спазмолітична, діуретична.

Дія кофеїну на кору: знімає сонливість, втому, підвищує розумову працездатність, викликає бадьорий настрій, тобто збуджує психічну діяльність, поліпшує пам'ять, мислення, сприймання зовнішніх вражень, зменшує кількість помилок.

Для аналептичної дії кофеїну необхідні більш високі дози, особливо в умовах різкого зниження функцій дихального і судинорухового центрів. Як аналептик кофеїн значно поступається кордіаміну і бемеграду. Ця дія кофеїну на нервову систему називається центральною, але є периферична – безпосередньо на судини – розширююча. Особливо це стосується судин головного мозку, скелетних м'язів, нирок, серця. Ефект залежить від дози, стану кровообігу: АТ не змінюється під дією кофеїну, якщо він нормальний;

підвищується, якщо був знижений. Судини черевної порожнини звужуються. При дії кофеїну на серце вінцеві судини розширюються, збільшується сила скорочень, поліпшується серцева провідність.

Бемегрид – дихальний аналептик з резорбтивною центральною дією. Особливо ефективний при отруєннях засобами наркотичної дії і барбітуратами.

Етимізол – дихальний аналептик, поєднує властивості дихального аналептика і транквілізатора. Виявляє центральну, резорбтивну дію. Оскільки етимізол стимулює адренкортикотропну функцію гіпофіза, його застосовують як протизапальну і антиалергічну речовину. Крім того, при бронхіальній астмі він має помірну спазмолітичну дію.

Стрихнін – алкалоїд з насіння чилібухи (бловотного горіха), має місцеву, резорбтивну і рефлекторну дію. Місцева дія пов'язана з гірким смаком і подразненням рецепторів язика, підвищенням апетиту. Резорбтивна дія пов'язана з його впливом на ЦНС. Стрихнін стимулює рефлекторну функцію спинного мозку. Довгастий мозок більш чутливий до стрихніну, ніж кора, але при дозах, близьких до токсичних. Препарат стимулює дихальний і судиноруховий центри. У корі головного мозку підвищує активність аналізаторів зору, слуху, смаку, нюху. Під впливом стрихніну збільшується поле зору, гострота зору, аналіз відтінків.

Для стрихніну характерна невелика широта терапевтичної дії. Головні симптоми отруєння спостерігаються з боку спинного мозку. Він є рефлекторною судомною отрутою. Центральне місце займають судоми. Під дією токсичних доз порушується процес реципрокного гальмування м'язів антагоністів. Тому постраждалий приймає позу опістотонуса (голова закинута назад, спина вигнута, витягнуті кінцівки, сардонічна усмішка).

Причиною загибелі є припинення дихання на стадії максимального вдоху.

Нікетамід збуджує прямим і рефлекторним шляхом життєво важливі центри через хеморецептори каротидних клубочків. Прямої дії на серце і судини не має. При глибокому наркозі мало ефективний і навіть посилює наркоз. У зв'язку з тим, що нікетамід є похідним нікотинової кислоти, він має слабку протипелагричну дію.

Камфора – продукт окислення спирту борнеолу. Застосовується також синтетична лівообертаюча камфора, яку добувають з піхтової олії. Природна камфора (правообертаюча) входить до складу ефірної олії камфорного дерева. Рацемічна камфора (із скипидару) використовується для зовнішнього застосування.

Камфора має місцеву, резорбтивну і рефлекторну дії, центральну і периферичну.

Місцева дія: подразнює шкіру (почуття холоду, жару, почервоніння, зменшення болю), що використовується при запаленнях середнього вуха, при ревматизмі, артриті, м'язових болях, подагрі, в дерматології. Місцево камфора діє як слабкий антисептик, протизапальний засіб.

Камфора посилює обмінні процеси у серцевому м'язі, розширює вінцеві судини, підвищує чутливість серця до впливу адреналіну. Внаслідок рефлекторної і прямої дії камфора збуджує судиноруховий і дихальний центри довгастого мозку, особливо при їх пригніченні, камфора виявляє заспокійливу дію при неврозах. Виділяючись з сечою, пригнічує мікрофлору, поліпшує сечовиділення.

Сульфокамфокаїн – препарат, близький до камфори, але більш швидкий за дією. Добре розчинюється у воді. Можна вводити внутрішньовенно.

Вуглекислота – природний стимулятор дихання і кровообігу, міститься в повітрі (0,03%). Для дихання має таке ж значення, як і кисень, тому що збуджує дихальний центр. Останній вуглекислота збуджує безпосередньо і рефлекторно з хеморецепторів судин. Перший механізм має провідне значення. Вуглекислота чинить місцеву, резорбтивну і рефлекторну дії.

Місцева дія: в малих дозах викликає подразнення тканин, у великих – їх некроз. Застосовується в дерматології для виведення бородавок і лікування прокази. Напої, які містять вуглекислоту, викликають помірну гіперемію слизової оболонки шлунка, збільшують секрецію залоз шлунка, поліпшують всмоктування з кишечника. Вуглекислі ванни призводять до рефлекторної зміни діяльності серцевосудинної системи та обміну речовин.

При призначенні CO₂ потрібно завжди пам'ятати, що коли протягом 5-8 хвилин дії CO₂ ефекту немає, то його вже не буде.

Цититон (0,15% розчин алкалоїду цитизину) - рефлекторний стимулятор дихального центру, збуджує Н-холінорецептори каротидних клубочків, тому за механізмом дії є холіноміметиком. Цитизин підвищує АТ (збуджує Н-холінорецептори симпатичних вузлів і надниркових залоз) і може застосовуватися при шоках і колапсах. Вводять препарат у вену повільно. Цитизин входить до складу таблеток «Табекс», які застосовуються для відвикання від паління. При їх застосуванні виникає неприємне відчуття. Збуджує центр дихання короткочасно – «поштовхами».

Таким чином, за силою збуджуючої дії дані препарати розташовані в такій послідовності:

- на дихальний центр: CO₂ – бемеGRID - нікетамід, камфора;
- на судиноруховий центр: нікетамід – бемеGRID - камфора;
- за «пробуджуючим» ефектом: бемеGRID - нікетамід.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
БемеGRID	р-н д/і 0,5%
Етимізол	табл. 0,1, р-н д/і 1,5%
Камфора	р-н д/і 20%
Нікетамід (Кордіамін, Кардіамід)	р-н д/і 25%
Стрихнін	р-н д/і 0,1%
Сульфокамфокаїн	р-н д/і 10%
Цитизин (цититон)	р-н д/і 0,15%

ПСИХОСТИМУЛЯТОРИ

Як відомо, людство переживає сьогодні дивовижний прогрес у науці, техніці. Духовний світ людини значно розширився не тільки за рахунок великих професійних знань, але також за рахунок різноманітної інформації. Однак нервові та емоційні перевантаження не проходять безслідно. З'являється розумове перенапруження, нервовий розлад, психічні захворювання. Психіатр Володимир Леві говорив, що «надмірна інформація схожа на надмірну їжу - від одного та від іншого настає нетравлення» («Охота за думкою»). Мозок має великий запас «потужності», це досить природно,

так як головний мозок, вага якого складає 2,5 % від ваги тіла, використовує 20% енергетичних ресурсів організму. Проте потенційні можливості мозку, на жаль, не безмежні. Тому вчених зацікавив пошук речовин, які вибірково посилюють діяльність мозку. За 50 років пройшла справжня психофармакологічна революція, тому як хімія атакувала мозок дуже активно. З'явилась нова група лікарських речовин: психотонічні або психомоторні стимулятори.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
41	147	1	2,4%	Модафініл (Модіодал)

Препарати

Кофеїн бензоат натрію
Амфетаміну сульфат
Мезокарб
Фепросидину г/х

Механізм дії

За механізмом дії та хімічною структурою психостимулятори розподіляються на фенілалкіламіни (амфетаміну сульфат); похідні сидноніміну (мезокарб, фепросидину г/х); ксантини (кофеїн бензоат натрію).

Механізм дії фенілалкіламінів пов'язаний з їх непрямою адреноміметичною дією: спроможністю у ЦНС вивільняти з гранул пресинаптичних нервових закінчень моноамінні нейромедіатори у ЦНС (більшою мірою норадреналін і дофамін), порушувати їх зворотне захоплювання, а також гальмувати активність MAO як в центральній, так і в периферичній нервовій системі. У ЦНС амфетамін стимулює коркові і стовбурові структури мозку, а також таламус і ядра середнього мозку. Останнє призводить до поліпшення когнітивної функції.

Нейрохімічний механізм стимулюючої дії **кофеїну** ґрунтується на тому, що він пригнічує фермент фосфодіестерази, що призводить до накопичення внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату ц-АМФ (вторинний медіатор), і, як наслідок, посилюються процеси глікогенолізу, стимулюються метаболічні процеси в різних органах і тканинах, у тому числі і у м'язовій тканині та ЦНС. З іншого боку, у механізмі дії кофеїну важливу роль відіграє його здатність зв'язуватись зі специфічними ("пуриновими" або "аденозиновими") рецепторами головного мозку, ендogenousним лігандом, для яких є пуриновий нуклеозид - аденозин. Останній має структурну схожість з кофеїном, але він на відміну від кофеїну зменшує процеси збудження в мозку. Заміщення аденозину кофеїном призводить до стимулювального ефекту. Тривале використання кофеїну призводить до утворення в клітинах мозку нових аденозинових рецепторів, і дія кофеїну поступово зменшується, а при раптовому припиненні введення кофеїну аденозин займає всі доступні рецептори, що може викликати посилення гальмування з явищами втоми, сонливості та депресії. І.П. Павлов довів, що кофеїн посилює і регулює процеси збудження в корі головного мозку.

Сидноніміни головним чином викликають активацію норадренергічних рецепторів головного мозку (периферичних симпатоміметичних ефектів немає). Більш виразно блокують MAO, з чим пов'язана тимолептична дія.

Фармакодинаміка

Фармакодинаміка **психостимуляторів** пов'язана з їх здатністю підвищувати тонус вищих відділів ЦНС, послаблювати або попереджувати розвиток втомлення при інтенсивній і тривалій роботі, на деякий час усувати потребу уві сні. Внаслідок цього зростає фізична та розумова працездатність (підвищується точність виконання роботи, зменшується кількість помилок, поліпшується пам'ять, настрій, впевненість, сприйняття навколишніх сигналів). Однак, треба мати на увазі, що підвищення фізичної та розумової працездатності при застосуванні подібних препаратів досягається за рахунок швидкого і повного використання резервних можливостей організму. Навіть при одноразовому прийманні цих речовин потрібний повноцінний відпочинок для компенсації витрачених енергетичних ресурсів організму.

Кофеїн бензоат натрію, амфетаміну сульфат підвищують АТ.

Мають тимолептичну дію **мезокарб, фепросидину г/х**.

Для **кофеїну** характерні центральний і периферичний компоненти дії. Центральна резорбтивна дія кофеїну проявляється в спадному порядку: кора, головний та спинний мозок. Діючи на кору, кофеїн виявляє психостимулюючу дію. Кофеїн підвищує рефлекторну збудливість спинного мозку, збуджує дихальний і судиноруховий центри. АТ при колаптоїдних станах під впливом кофеїну підвищується, при нормальному АТ суттєвих змін не викликає.

Кардіостимулююча дія, зниження агрегації тромбоцитів, підвищення секреції шлункового соку, помірне посилення діурезу властиві для кофеїну, анорексигенна дія - амфетаміну сульфату.

Психостимулятори послаблюють дію снодійних, наркотичних, седативних і транквілізуючих засобів, алкоголю. Мають "пробуджуючу" дію.

Показання до застосування та взаємозамінність

Для підвищення психічної та фізичної працездатності (усі психостимулятори).

Мігрень - кофеїн бензоат натрію (судини мозку кофеїн спочатку розширює, потім дещо тонізує). Тиск цереброспінальної рідини знижується. Це пояснює ефективність кофеїну у нападах мігрені.

Енурез у дітей - мезокарб, кофеїн бензоат натрію.

Депресія - амфетаміну сульфат, фепросидину г/х.

Патологічна сонливість - амфетаміну сульфат, фепросидину г/х, кофеїн бензоат натрію.

Астенічні стани - мезокарб, фепросидину г/х.

Побічна дія

При тривалому застосуванні амфетаміну сульфат кумулює, до нього розвивається звикання і лікувальна залежність (психічна і фізична).

Мезокарб зазвичай добре переноситься, але при передозуванні можливі підвищення роздратованості, неспокою, іноді - зниження апетиту.

Кофеїн бензоат натрію при тривалому застосуванні може викликати діарею, нудоту, болі в шлунку, головний біль, тахікардію, аритмії (передозування), психічну залежність (теїзм).

При тривалому безконтрольному застосуванні мезокарбу можливі тяжкі нервово-психічні розлади.

Протипоказання

Психостимулятори протипоказані при підвищеній збудженості, безсонні, вираженій гіпертензії і атеросклерозі, при органічних захворюваннях серцево-судинної системи, у людей похилого віку, при глаукомі, фобії, захворюваннях печінки. Їх не призначають дітям до 2-х років.

Фармакобезпека

Психостимулятори несумісні з М-холіноблокаторами, симпатолітиками, пероральними антидіабетичними засобами, антидепресантами, антиаритмічними препаратами.

Кофеїн несумісний з аміазином, бутамідом, вітамінами В₆, РР, бензогексоном, дигітоксином, стрептоцидом.

Амфетаміну сульфат відпускається з такими ж обмеженнями, як наркотичні засоби.

Мезокарб здійснює сильну стимулюючу дію, тому його треба вживати суворо за призначенням, не надто тривало.

У вечірні години всі психостимулятори приймати не бажано, тому як це може порушити сон.

При різкому пригніченні ЦНС психостимулятори приймають у великих дозах.

Після їди приймають мезокарб.

Порівняльна характеристика

Кофеїн бензоат натрію, крім психостимулюючої та аналептичної дії, потенціює дію ненаркотичних анальгетиків та НПЗЗ при головному болю, покращує їх біодоступність. Кофеїн входить до складу комбінованих препаратів, частіше в поєднанні з ненаркотичними анальгетиками (цитрамон, аскофен).

Амфетаміну сульфат - сильний стимулятор ЦНС, потребує індивідуального підбору доз, його вживання в другій половині дня порушує сон. Головним чином застосовують його "пробуджуючу" дію, розслаблює бронхи, розширює зіниці. За хімічною будовою він наближається до ефедрину.

Тривале вживання неприпустиме, оскільки, мобілізуючи резерви організму, він не усуває потребу у відпочинку і відновленні сил. Систематичне вживання призводить до втрати ваги, але через побічні ефекти (ейфорія та пристрасть) не рекомендується при ожирінні.

Мезокарб – менш токсичний, ніж фенамін, не викликає ейфорії, підвищення АТ, більш тривало діє.

Фенпроксидину 2/х – слабший від мезокарбу, виявляє помірну антидепресивну дію.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Амфетаміну сульфат (Апонев- лон , Фенамін)	драже 10 мг
Кофеїн бензоат натрію	р-н д/і 10; 20%, пор., табл. 0,075; 0,1; 0,2
Мезокарб (Сиднокарб)	табл. 5; 10 мг
Фенпроксидину г/х (Сиднофен)	табл. 5 мг

АНТИДЕПРЕСАНТИ

Антидепресанти - лікарські засоби, що здатні усувати депресію, якою щорічно страждають мільйони людей. Depressio - пригнічений психічний стан. Депресія легка (поганий настрій) і важка (туга, погіршення пам'яті, слабкість, тихе мовлення, відсутність емоцій, загальмованість рухів) пов'язані з низьким вмістом у головному мозку моноамінів.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
102	750	10	9,8%	Досулетін (Протиаден), три-міпрамін (Герфонал), пароксетин (Паксил), гіперіцин (Тиринойрин), нефазодон (Серзон), циталопрам (Ципраміл), миртазапін (Ремерон), мілнаципран (Іксел), флуацизин , вілоксазин

Класифікація та препарати

Трициклічні, тетрациклічні*	Інгібітори МАО (незворотні*, зворотні)	Селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну	Рослинні, комбіновані*, інші**
Міансерин* Амітриптилін Доксепін Іміпрамін	Ніаламід* Піразидол Бефол	Сертралін (Золофт) Флуоксетин	Гіперіцин Аміксид* Гіанептін**

Механізм дії

Трициклічні, тетрациклічні антидепресанти невідбірково інгібують зворотне захоплення норадреналіну, дофаміну, серотоніну, збільшуючи їх концентрацію в синаптичній щілині, що посилює їх фізіологічну активність.

Ніаламід незворотно інгібує фермент МАО-А та МАО-Б, внаслідок чого відбувається накопичення нейромедіаторних моноамінів у синаптичній щілині і активація синаптичної передачі. **Піразидол** вибірково зворотно і короткочасно інгібує фермент МАО типу А.

Селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну вибірково інгібують зворотне нейрональне захоплення серотоніну у синап-

тичний щілині, що призводить до його накопичення там і до посилення його дії. Дуже слабо впливають на зворотний захват норадреналіну та допаміну.

Сертралін (золофт) не виявляє стимулювального ефекту, під час його застосування не виникає почуття страху; так само як, на відміну від алпразоламу, сертралін не виявляє седативного ефекту та не призводить до психомоторного збудження.

Рослінні, комбіновані та інші антидепресанти підвищують зворотнє захоплення серотоніну нейронами кори головного мозку і гіпокампі (тіанептин, аміксид), пригнічують активність МАО (гіперіцин).

Фармакодинаміка

Фармакодинаміка препаратів ґрунтується на усуненні депресії: поліпшенні настрою, появі відчуття бадьорості, знятті стійких негативних емоцій, рухового гальмування, почуття туги, пригнічення, безнадії. Поступово з'являється цікавість до навколишнього світу, поліпшується настрій (тимолептична дія), посилюється диференційоване гальмування, здатність закріплювати умовні зв'язки в пам'яті. Препарати підвищують позитивне емоційне забарвлення реакцій.

Ці препарати справляють антидепресивний (сертралін (золофт), усі антидепресанти), холінолітичний (амітриптилін, доксерін, іміпрамін); седативний (міансерин, амітриптилін, доксерін, аміксид); стимулюючий (ніаламід, піразидол, бефол); анксиолітичний (міансерин, доксерін, аміксид, тіанептин), потенціюючий, тимолептичний (сертралін (золофт), усі антидепресанти); анальгетичний (амітриптилін, іміпрамін) ефекти та поліпшують "когнітивні" ("пізнавальні") функції ЦНС (піразидол).

Показання до застосування та взаємозамінність

Сертралін (золофт) застосовують для симптоматичного лікування депресивних станів різної етіології, в тому числі супроводжуваних тривожністю, за наявності та відсутності манії в анамнезі, для лікування посттравматичних стресових і панічних розладів, що супроводжуються або не супроводжуються агорафобією, obsесивно-компульсивних стресових розладів у дорослих і дітей.

Іміпрамін, амітриптилін, бефол, доксерін, флуоксетин використовують при депресивних станах різної етіології, особливо при астено-депресивних станах, які супроводжуються моторною загальмованістю, при психопатіях, неврозах, клімактеричних і реактивних депресіях.

Ніаламід застосовують у психіатрії при інволюційних невротичних депресіях; в неврологічній практиці, іноді - для лікування невралгії трийчастого нерва.

Піразидол ефективний при лікуванні маніакально-депресивних психозів, при депресіях, що супроводжуються тривожно-депресивним компонентом, хворим на алкоголізм, особливо в період абстиненції (піразидол, тіанептин).

У зв'язку з позитивним впливом на когнітивні функції, **піразидол** може використовуватися в комплексній терапії старечих деменцій (хвороба Альцгеймера).

Крім того антидепресанти застосовують при енурезі у дітей (**амітриптилін, імipрамін**), нервовій булімії (**амітриптилін, флуоксетин**), хронічному больовому синдромі (**амітриптилін, імipрамін**).

Гіперіцин частіше вживають при психоастенічних станах.

Побічні ефекти

Ніаламід, піразидол відносно добре сприймаються хворими. В окремих випадках спостерігаються диспептичні явища, зниження систолічного тиску, неспокій, безсоння, головний біль, сухість у роті, затримка випорожнення кишечника.

При застосуванні **імipраміну, доксеріну, амітриптиліну, міансерину, флуоксетину** з'являється головний біль, нудота, запаморочення, пітливість, тахікардія. У зв'язку з холінолітичною дією препаратів можливі порушення акомодатції, сухість у роті, затримка сечовиділення.

При використанні **флуоксетину** можливі також шкірні алергічні реакції.

Сертралін (золофт) може спричинити сухість у роті, підвищену пітливість, запаморочення та тремор, діарею/рідкі випорожнення, диспепсію, нудоту, анорексію, безсоння, сонливість, порушення сексуальної функції (затримка еякуляції).

При застосуванні **тіанептину** – сухість у роті, нудота, анорексія, загальмованість.

При вживанні **гіперіцину** – сенсibilізація.

Протипоказання

Антидепресанти, як правило, не призначають хворим із порушеннями функцій печінки та нирок, при запальних захворюваннях, хворобах кровотворної системи, при декомпенсації серцевої діяльності, вагітності, порушеннях мозкового кровообігу. **Ніаламід** не слід вживати хворим з ажитованими станами.

Сертралін (золофт) не слід використовувати одночасно з інгібіторами MAO або призначати його протягом 14 діб після закінчення лікування ними. Препарат протипоказаний при підвищеній чутливості до сертраліну.

Трициклічні антидепресанти не можна призначати при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози, атонії сечового міхура, вираженому атеросклерозі, інфекційних захворюваннях, активній фазі туберкульозу.

Тіанептин не слід застосовувати при вагітності та дітям віком до 15 років.

Фармакобезпека

Антидепресанти несумісні з антихолінергічними засобами, психостимуляторами, симпатолітиками, холіноміметиками, антикоагулянтами непрямої дії, саліцилатами, бутадіоном, гепарином.

Інгібітори MAO несумісні з седативними, фенотіазинами, М- і Н-холіноблокаторами, пероральними протидіабетичними засобами, наркотичними анальгетиками, нейролептиками, трициклічними антидепресантами, резерпіном, лідокаїном, препаратами шитоподібної залози.

Ніаламід може викликати “сирний синдром”, тому під час лікування слід уникати вживання продуктів, що містять тирамін.

Сертралін не можна вживати з алкоголем, людям, робота яких потребує підвищеної пильності.

Слід дотримуватись обережності у разі одночасного призначення **сертраліну (золофт)** з іншими серотонінергічними засобами, а також при переведенні пацієнтів з тривало діючих препаратів, таких як флуоксетин, на золофт.

Рідко при використанні **сертраліну (золофт)** спостерігались випадки гіпоманії та манії. Не слід призначати сертралін пацієнтам із нестабільною епілепсією, а хворих із контрольованою епілепсією слід ретельно спостерігати під час лікування.

Сертралін (золофт) зв'язується з білками плазми крові, тому необхідно враховувати можливість його взаємодії з іншими препаратами, які також зв'язуються з білками плазми крові.

Амітриптилін несумісний з аміназином, резерпіном, оральними контрацептивами.

Трициклічні антидепресанти несумісні з α - і β -адреноблокаторами, антигістамінними препаратами, інгібіторами МАО, протисудомними, фенотіазинами, салбутамолом.

Препарати не можна комбінувати один з одним або призначати відразу ж після припинення їх вживання. Так, після інгібіторів МАО препарати можна вживати не раніше, ніж через 2-3 тижні.

Перед їдою вживають тіанетпін, після їди - амітриптилін, іміпрамін, ніаламід.

Порівняльна характеристика препаратів

Сертралін (золофт) – препарат нового покоління, застосовують для лікування тяжких депресивних та тривожних станів. Єдиний антидепресант, ефективний при нав'язливих станах у дорослих і дітей, при посттравматичних стресових розладах. Золофт не володіє стимулювальною, седативною та антихолінергічною дією, застосування препарату не призводить до звикання, до збільшення маси тіла. Добре сприймається, має підвищений рівень безпеки. Через відсутність антихолінергічної дії не викликає атонії кишечника, сечового міхура.

Міансерин. Антидепресивна дія супроводжується протитривожним і слабким седативним ефектом. Препарат добре сприймають хворі похилого віку, а також хворі з серцево-судинними захворюваннями, при яких застосування іміпраміну обмежене.

Амітриптилін справляє тимолептичну, холінолітичну і седативну дії (можна призначити перед сном). Він особливо ефективний при тривожно-депресивних станах.

Доксепін має анксиолітичну та седативну дію, не викликає снодійного ефекту. Застосовують при депресивних станах, які супроводжуються стривоженістю.

Іміпрамін відносять до антидепресантів із супутнім стимулюючим ефектом. Застосовують при депресивних станах різної етіології. Іноді препарат призначають при нарколепсії, а дітям – при лікуванні функціонального нічного енурезу.

Ніаламід - представник інгібіторів МАО, справляє, крім антидепресивного, психостимулюючий вплив. Тому його не можна призначати перед сном.

Піразидол не має холінолітичної дії, добре сприймається, залежно від стану хворого має седативну або стимулюючу дію.

Бефол є інгібітором МАО типу А зворотної дії. Ефективний при депресивних синдромах різної етіології.

Флуоксетин за силою антидепресивної дії подібний до трициклічних антидепресантів, але, в порівнянні з останніми, має менш виражену антихолінергічну дію.

Гіперіцин – рослинний препарат, одержаний зі звіробою.

Аміксид – комбінований препарат, до складу якого входять амітриптилін, хлордіазепоксид.

Гіанептін займає проміжне місце між антидепресантами з седативною і стимулюючою дією. Знімає психосоматичні порушення, позитивно діє на зміни характеру і поведінки хворих на хронічний алкоголізм, в період абстиненції не викликає порушень сну, не має кардіотоксичної дії, не виявляє холінолітичних властивостей, не викликає звикання.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Аміксид	табл. 17,5; 35 мг
Амітриптилін (Адеприл, Амізол, Амінеурин, Амітон, Апо-Амітриптилін, Ларозил, Локсаміл, Ново-Триптин, Теперин, Триптанол, Триптизол, Триптил, Елівел)	драже, табл. 10; 25; 75 мг; р-н д/і 1; 1,2%; табл. 0,025
Бефол	табл. 0,01
Гіперіцин (Деприм, Роданол С, Туриневрин)	табл. 75 мг, фільм-табл. 60 мг
Доксепін (Синекван, Спектра)	капс. 10; 25; 50; 75; 100 мг
Іміпрамін (Апо-Іміпрамін, Депринол, Імізин, Імпрамін, Меліпрамін, Прилойган, Примоніл, Гофраніл, Ефуранол)	табл., драже 10; 25 мг; р-н д/і 1,25%
Міансерин (Міансан)	табл. 10; 30 мг
Ніаламід (Ніамід, Нуредаль)	табл. 25 мг
Піразидол (Пірліндол)	табл. 25; 50 мг
Сертралін (Золофт)	табл. вкр. об. 50 мг
Гіанептін (Коаксил)	табл. вкр об. 12,5 мг
Флуоксетин (Апо-Флуоксетин, Депрекс, Окседеп, Портал, Прозак, Флувал, Флуксоніл, Флунаст, Флюдак, Фрамекс)	капс. 10; 20 мг

НООТРОПНІ ЗАСОБИ ТА АКТОПРОТЕКТОРИ

Ноотропні засоби

Ноотропні препарати - метаболічні речовини, які застосовуються для лікування церебральної недостатності, вони є наймолодшою групою серед препаратів, що стимулюють ЦНС. Назва ноотропні від "посе" – мислення, розум і "thorpos" – споріднення.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торго-вельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% понов-лення в групі	
44	214	-	-	-

Класифікація та препарати

Ноотропні засоби		Актопротектори
Пірацетам	Натрію оксibuтират	Бемітил
Пікамілон	Меклофеноксат	
Гамма-аміномасляна кислота	Піридитол	
Пантогам	Фенібут	

Механізм дії

За структурою і характером дії **ноотропні препарати** подібні до гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), і тому їх називають ГАМК-ергічними препаратами. ГАМК є ендogenousним гальмуючим медіатором і бере участь в обмінних процесах головного мозку.

Всі **ноотропи** поліпшують енергетичний і пластичний обмін у ЦНС: активізують утилізацію глюкози мозком, синтез макроергічних речовин, РНК, білків та фосфоліпідів мембран (всі ноотропи).

Меклофеноксат має центральну холіноміметичну дію.

Пірацетам поліпшує засвоєння фосфатидилетаноламіну, фосфатидилхоліну, підвищує активність нуклеофосфатази, стимулює синтез РНК та кровообіг у тканинах мозку.

Піридитол та **меклофеноксат** впливають на інші нейромедіаторні системи мозку (адренергічні, дофамінергічні, серотонінергічні).

Фармакодинаміка

Ноотропні препарати покращують мозковий кровообіг (пірацетам, пікамілон, меклофеноксат, гамма-аміномасляна кислота).

Підвищують стійкість мозку до гіпоксії та агресивних впливів (всі ноотропи).

Усувають порушення пам'яті, активують інтелектуальні та пізнавальні функції, стимулюють процеси навчання (пірацетам, гамма-аміномасляна кислота, піридитол, пантогам, меклофеноксат).

Активують відновлювальні процеси в мозку після черепно-мозкової травми, інсульту, нейроінтоксикації (всі, крім фенібуту, пікамілону, пантогаму).

Мають стрес-протективну (пірацетам), потенціюючу (натрію оксibuтират, піридитол, фенібут, пантогам), психостимулюючу (піридитол, меклофеноксат, бемітил), транквілізуючу (седативну) (натрію оксibuтират, фенібут, пікамілон, пантогам), протисудомну (пікамілон, пантогам), антипаркінсонічну та антидискінетичну дії (фенібут, пікамілон, пантогам).

Протишокова, центральна міорелаксанта, снодійна та наркозна дія (у великих дозах) властива натрію оксibuтирату.

Показання до застосування та взаємозамінність

Черепно-мозкові травми, інсульт, хронічні церебросудинні порушення, атеросклероз (всі, крім фенібуту, пікамилону, пантогаму).

Розумова відсталість у дітей, погіршення пам'яті (пірацетам, гамма-аміномасляна кислота, піридитол, пантогам).

Депресивні стани (пірацетам, гамма-аміномасляна кислота, піридитол).

Старече слабоумство (пірацетам, гамма-аміномасляна кислота, піридитол, меклофеноксат).

Абстиненція, отруєння алкоголем (пірацетам, гамма-аміномасляна кислота, фенібут, пікамилон), наркотичними анальгетиками та барбітуратами (пірацетам).

Неінгальційний наркоз, гіпоксичні стани, відкритокутова глаукома (натрію оксibuтират).

Мігрень (піридитол), хвороба Мен'єра, заїкання, тики у дітей (фенібут).

Профілактика захитування (гамма-аміномасляна кислота, фенібут).

Астенія (пірацетам, піридитол, бемітил, фенібут, меклофеноксат); психози та неврозоподібні стани (всі ноотропи, крім пікамилону, пантогаму).

Епілепсія (пікамилон, пантогам), паркінсонізм у випадку, коли він викликаний ліками (фенібут, пікамилон, пантогам).

Побічні ефекти

При застосуванні *пірацетаму* іноді виникають явища збудження, диспепсичні розлади; у хворих похилого віку іноді спостерігається загострення коронарної недостатності.

Гамма-аміномасляна кислота звичайно добре переноситься, але іноді можливі диспепсичні явища, порушення сну, відчуття жару, коливання АТ.

При швидкому внутрішньовенному введенні *натрію оксibuтирату* можливе рухове збудження, судоми кінцівок та язика.

При перших прийманнях *фенібуту* або при передозуванні може спостерігатися сонливість.

При застосуванні *піридитолу* можливий головний біль, безсоння, дратівливість, у дітей – психомоторне збудження, порушення сну.

Протипоказання

Застосування *пірацетаму* протипоказане при гострій венозній недостатності у дітей з діабетом. Препарат не рекомендується призначати дітям до 1 року, протипоказаний вагітним, при гострій нирковій недостатності.

Натрію оксibuтират протипоказаний при вагітності з гіпертензивним синдромом, гіпокаліємії, міастенії. У зв'язку з седативним ефектом не слід призначати його при неврозах, глаукомі, в денні години особам, робота яких потребує швидкої фізичної та психічної реакції.

Піридитол не треба призначати при вираженому психомоторному збудженні, епілепсії, підвищеній судомній готовності.

Пікамилон – при гострих і хронічних захворюваннях нирок.

Фармакобезпека

У перші дні вживання аміналону можливі коливання АТ. Перед їдою вживається пірацетам, гамма-аміномасляна кислота, а після їди - піридитол, фенібут, пантогам, бемітил.

Порівняльна характеристика

Пірацетам – еталонний ноотропний препарат. Малотоксичний, має адаптаційні властивості, проявляє кардіопротекторну дію.

Гамма-аміномасляна кислота добре переноситься, має помірний психостимулюючий вплив, у випадках підвищеного вмісту глюкози в крові має гіпоглікемічну дію.

Напрію оксibuтират має виражену антигіпоксичну, снодійну і протишокову дії, наркозні властивості, малотоксичний.

Піридитол подібний до антидепресантів зі снодійними властивостями.

Меклофеноксат володіє помірною стимулюючою дією на ЦНС.

Пікамілон можна розглядати як поєднання молекули ГАМК і нікотинової кислоти. Підвищує працездатність при високих фізичних і розумових навантаженнях.

Фенібут поряд з ноотропною дією має транквілізуючу, зменшує напругу, тривогу, покращує сон. Протисудомної активності не має. Можливе використання препарату як заспокоюючого засобу перед хірургічними втручаннями.

Пантогам покращує обмінні процеси, має антигіпоксичну, протисудомну активність, зменшує реакції на больові подразнення. Характеризується короткочасною помірною гіпотензивною дією. Застосовують з профілактичною ціллю разом з нейролептиками для профілактики екстрапірамідних розладів. Можливе використання для дітей.

Актопротектори

Новий клас малотоксичних стимуляторів працездатності, які підвищують резистентність організму до гострого кисневого голодування і впливу температур.

Механізм дії

Актопротектори підвищують в організмі сполучення процесу окислення і фосфорилування, тобто посилюють синтез макроергічних фосфатів при одночасному зниженні потреби в кисні, послаблюють виснаження катехоламінів при фізичних навантаженнях.

Фармакодинаміка

Бемітил виявляє психостимулюючу і антигіпоксичну дії, збільшує працездатність при фізичному навантаженні. Є дані про імуностимулюючу активність препарату.

Показання до застосування

1. Операції на опорно-руховому апараті.
2. Астенічні стани, неврози, після перенесених травм, при яких показана стимуляція фізичних і психічних функцій.
3. Для підвищення працездатності при екстремальних умовах праці.
4. Комплексна терапія деяких інфекційних захворювань.

5. У спортивній медицині для відновлення м'язової активності після інтенсивного фізичного навантаження.

Побічна дія

Бемітил викликає диспепсичні розлади, головний біль, гіперемію шкіри обличчя.

Протипоказання

Препарат протипоказаний при гіпоглікемії.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Бемітил	табл., вкр. об. 0,125; 0,25
Гамма-аміномасляна кислота (Аміналон, Гамалон, Гаманеурин, Міелоген)	табл., капс. 0,25
Меклофеноксат (Адефен)	т 0,25
Натрію оксибутират	р-н д/і 2%
Пантогам	табл., вкр. об. 0,5; 0,25
Пікамілон	табл. 0,01; 0,02; 0,05
Пірацетам (Ноотроп, Ноотропіл, Ой-камід, Стамін, Церебрил)	капс. 0,4, р-н д/і 20%, табл. покр. об. 0,2
Піридитол (Енцефабол, Енербол, Пленуміл)	драже; табл. 0,1; сироп 0,2%
Фенібут	табл. 0,25

АДАПТОГЕНИ

Це препарати рослинного та тваринного походження, які забезпечують тонізуючу дію на ЦНС і функції організму в цілому, підвищують витривалість при фізичних і психічних навантаженнях.

Фармакомаркетинг

<i>Кількість у світі</i>				<i>Перелік нових препаратів</i>
<i>INN</i>	<i>Торговельні марки</i>	<i>Поновлення за INN (останні 5 років)</i>	<i>% поновлення в групі</i>	
22	292	-	-	-

Препарати

Настойка кореня женьшеню	Екстракт елеутерококу
Пантокрин	Екстракт родіоли рідкий
Сапарал	Цитрулін
Настойка аралії	Лимонник китайський
Настойка заманихи	Екстракт левзеї рідкий
	Тоніфіт

Механізм дії

Адаптогени підвищують загальний неспецифічний опір організму шкідливому впливу факторів фізичної, хімічної і біологічної природи. Препарати створюють стан, завдяки якому організм краще адаптується до змін умов навколишнього середовища. Включаються у цикл сечовини; беруть

участь у циклі Кребса; відновлюють гліоконеогенез (цитрулін). Зменшують біохімічні порушення у випадках стресових реакцій, нормалізують функції гіпофіз-адреналової та імунної систем. Активізують синтез РНК і білків, внаслідок чого посилюються відновні процеси.

Фармакодинаміка

Всі адаптогени стимулюють серцево-судинну систему, підвищують розумову, фізичну працездатність та резистентність організму до несприятливих факторів. Цитрулін виводить іони амонію, знижує рівень лактату в крові, тобто корегує метаболічні процеси.

Загальнотонізуючі речовини характеризуються низькою токсичністю, великою широтою терапевтичної дії, м'яким стимулюючим ефектом без виражених симптомів збудження. Сон, як правило, не порушується.

Для досягнення відповідного ефекту їх звичайно призначають на тривалий час. Дія загальнотонізуючих речовин настає непомітно, поліпшується самопочуття, підвищується бадьорість, апетит, працездатність.

Вони не викликають пристрасті і звикання.

Показання до застосування та взаємозамінність

Адаптогени знайшли широке застосування в медицині і передусім для підвищення працездатності здорових людей, які працюють у незвичайних кліматичних умовах (на півночі, в тропіках), при статичних і динамічних навантаженнях у спортсменів, при виробничих навантаженнях на органи чуття (слух, зір) і при деяких функціональних порушеннях цих аналізаторів, а також у людей похилого віку при швидкій статичній втомі.

Препарати цієї групи використовують як засоби профілактики захворювань інфекційної і неінфекційної природи, в період реконвалесценції: настійка кореня женьшеню, пантокрин, екстракт родіоли рідкий, цитрулін).

Особливо широко адаптогени застосовують в неврології для лікування астеничних станів, неврастень (всі адаптогени, крім настоянки аралії та екстракту елеутерококу).

Женьшень з успіхом використовують для дітей з наслідками поліомієліту і значними порушеннями функцій скелетних м'язів.

Крім того, адаптогени приймають при гіпотонії (всі адаптогени, крім цитруліну, тоніфіту і екстракту родіоли рідкого).

Останнім часом препарати взято на озброєння космічною медициною, де вони рекомендуються не тільки для підвищення працездатності в умовах космічного польоту, але і як речовини, що підвищують витривалість космонавтів до дії всіх несприятливих факторів польоту: емоційної напруженості, гіпоксії, радіації, перевантаження, гіпокінезії.

При підвищеній сонливості застосовують настійку кореня женьшеню, екстракт елеутерококу; вегетосудинній дистонії – екстракт родіоли рідкий, тоніфіт; сексуальній астенії – настійку кореня женьшеню, пантокрин, цитрулін, тоніфіт; слабкості серцевого м'яза – пантокрин.

Побічні ефекти

При застосуванні *екстракту родіоли* в окремих випадках можуть спостерігатися збудження, безсоння, головний біль, іноді – гіпертензія.

При вживанні *пантокрину* – головний біль, свербіж шкіри.

Протипоказання

Настойки кореня женьшеню та аралії протипоказані при гіпертонічній хворобі, підвищеній збудливості, безсонні, кровоточивості.

Сапарал протипоказаний при епілепсії, гіперкінезах, підвищеній збудливості, гіпертензії.

Пантокрин не треба приймати при значному підвищенні артеріального тиску, вираженому атеросклерозі, органічних захворюваннях серця, стенокардії, підвищеному зсіданні крові, тяжких формах нефриту, діареї, новоутвореннях.

Фармакобезпека

У **препаратів женьшеню** чітко визначена сезонність дії: вони більш ефективні восени або взимку.

Перед їдою треба вживати настойку кореня женьшеню, пантокрин, настойку аралії, екстракти елеутерококу і родіоли, під час їди – цитрулін, а після їди – сапарал. Препарати не призначають у вечірній час.

* Порівняльна характеристика препаратів

До групи адаптогенів, в основному, належать препарати рослинного походження. До них належать настойки і рідкі екстракти з коріння женьшеню, насіння і листків лимонника китайського, з корінців і листків аралії, заманихи, елеутерококу, левзеї сафлоровидної, родіоли рожевої. Препарати тваринного походження: витяжки з пантів різних видів оленів (пантокрин).

Женьшень на розумову працездатність діє сильніше, ніж фенамін, підвищує м'язову працездатність.

Тоніфіт – збір, що містить 7 лікарських рослин, володіє стимулюючою та адаптогенною дією, підвищує резистентність організму до дії негативних психічних та фізичних факторів. Потенціал лікарських трав дозволяє використовувати препарат для лікування вегетосудинної дистонії, неврастенії, артеріальної гіпотензії, послаблення статевої функції, алкоголізму, а також астенії, зниженої працездатності та апетиту. Володіє спазмолітичною дією.

Родіола рожева («золотий корінь») знімає втомленість, підвищує працездатність.

Екстракт елеутерококу, настойка аралії, стеркулії, сапарал (препарат аралії) принципово не відрізняються від інших адаптогенів.

Пантокрин одержують з пантів плямистого і північного оленя.

Цитруліну малеат. Активною речовиною препарату є амінокислота, яка бере участь у циклі обміну сечовини. Сприяє нормалізації обміну речовин. Показаний при симптоматичному лікуванні функціональної астенії, при перевтомі, в процесі одужання, в період вагітності, після операцій, у людей похилого віку.

Перелік препаратів

INN, (Торгівельна назва)	Форма випуску
Екстракт елеутерококу рідкий	екстракт, фл.
Екстракт родіоли рідкий	екстракт, фл.
Настойка аралії	настойка, фл.
Настойка кореня женьшеню	настойка, фл.
Пантокрин	р-н д/і 0,25%, табл. 0,75
Сапарал	табл. 150 мг
Тоніфіт	пачка 100,0
Цитрулін (Стимол)	р-н per os 50%

2. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПЕРИФЕРИЧНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ

ЛІКИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА АФЕРЕНТНУ ІННЕРВАЦІЮ

МІСЦЕВІ АНЕСТЕТИКИ

Місцеві анестетики - препарати, які викликають оборотну втрату больової та інших видів чутливості при прямому контакті з збудженою мембраною нервових клітин периферичних нервових волокон.

Фармакомаркетинг

INN	Торговельні марки	Кількість у світі		Перелік нових препаратів
		Поновлення за INN (останні 5 років)	% понов- лення в групі	
48	283	6	12,5%	Артикаїн-ЗТ, <i>менівакаїн</i> (Мепі- катон), <i>проксиметакаїн</i> (Алкаїн), <i>бутамбен</i> (Бутезин пікрат), <i>ропівакаїн</i> (Наропин), <i>оксетакаїн</i> , <i>оксибупрокаїн</i> (Інокаїн)

Класифікація та препарати

Складні ефіри		Заміщені аміді ацетанілїду	Комбіновані засоби
Пара-амінобен- зойної кислоти (ПАБК)	Бензофуурокарбо- нної кислоти		
Прокаїн Бензокаїн Тетракаїну г/х	Бензофуурокаїн	Артикаїн Лідокаїн Бупівакаїн Тримекаїну г/х Бумекаїну г/х	Ультракаїн Д-С Павестезин Артикаїн-ЗТ

Механізм дії

Місцеві анестетики за рахунок мембраностабілізуючої дії знижують проникність мембран для іонів Na^+ та K^+ і тим самим перешкоджають виникненню потенціалу дії. Гальмують вивільнення нейромедiatorів і передачу нервових імпульсів крізь синапси, змінюють поверхневий натяг мембранних фосфоліпідів, таким чином закривають кальцієві канали.

На біохімічному рівні препарати порушують окиснювально-відновлювальні процеси в цитозолі, пригнічують активність цитохромоксидаз, дегідрогеназ і цитохрому-С.

Фармакодинаміка

Всі препарати володіють місцевоанестезуючим ефектом. Характеристика основних наведена в таблицях 8 і 9.

Антиаритмічний ефект (прокаїн, артикаїн, лідокаїн, бумекаїну г/х, ультракаїн Д-С).

Гіпотензивний ефект (прокаїн, артикаїн, лідокаїн, всі комбіновані засоби).

Центральний анальгезуючий ефект (бензофуурокаїн),
Спазмолітичний ефект (павестезин).

Таблиця 8

Порівняльна характеристика активності анестетиків

Препарат	Активність при анестезії		
	Поверхневій	Інфільтраційній	Провідниковій
Прокаїн	0,1	1	1
Примекаїн	0,4	3 – 3,5	2,5 – 3,5
Лідокаїн	0,5	2 – 4	2 – 3

Анестезуюча активність наведена в умовних одиницях.

Таблиця 9

Препарат	Проникаюча здатність	Анестезія	Токсичність
Бензокаїн	-	+	+-
Прокаїн	++	+	+-
Лідокаїн	+++	++	++
Тримекаїн	+++	++	+
Бензофуорокаїн	+++	++	+-

Показання до застосування та взаємозамінність

Інфільтраційна анестезія - прокаїн, бензофуорокаїн, всі заміщені аміди ацетаніліду, крім бумекаїну г/х; ультракаїн Д-С, артикаїн-ЗТ.

Термінальна анестезія - складні ефіри ПАБК, крім прокаїну; лідокаїн, бумекаїну г/х.

Провідникова анестезія – прокаїн; всі заміщені аміди ацетаніліду, крім бумекаїну г/х; ультракаїн Д-С, артикаїн-ЗТ.

Спинномозкова анестезія - прокаїн, артикаїн, лідокаїн, бупівакаїн (бупівакаїн-М), тримекаїн, ультракаїн Д-С, артикаїн-ЗТ.

Люмбальна анестезія - артикаїн, ультракаїн Д-С, артикаїн-ЗТ.

Парацервікальна, каудальна, епідуральна, міжреберна анестезії - бупівакаїн (бупівакаїн-М).

Перидуральна - тримекаїну г/х.

Перитоніт, плеврит, панкреатит, ниркова та печінкова коліки - бензофуорокаїн.

Тахіаритмія - лідокаїн.

Гастралгії, спазми непосмугованих м'язів шлунку та кишечника - павестезин.

Стоматологічні втручання – артикаїн-ЗТ, лідокаїн (2%), прокаїн.

Побічна дія

При застосуванні **місцевих анестетиків** можливі шкірні алергічні реакції, загальна слабкість, запаморочення, колапс, шок.

Приймання **тетракаїну** викликає гіперемію, прохідне підвищення внутрішньочного тиску у чутливих хворих, набряк і десквамацію епітелію роговиці, алергічні реакції.

При використанні **артикаїну** відмічається головний біль, диплопія, помутиння в очах.

Місцевоанестезуючі речовини, потрапляючи до системного кровообігу, стимулюють центральну нервову систему, викликають неспокій, тремор, в токсичних дозах – судоми.

Протипоказання

Застосування *місцевих анестетиків* протипоказано при слабкості синусового вузла, при аtriовентрикулярній блокаді, брадикардії, кардіогенному шоку, тяжких захворюваннях печінки.

Артикаїн не можна вводити при виражених порушеннях ритму серця, закритокутової глаукомі; *тетракаїн* – при ерозіях роговиці.

Фармакобезпека

Місцеві анестетики несумісні з М-холіноміметиками, антихолінергічними засобами, серцевими глікозидами, судинорозширюючими (папаверин, теофілін, дибазол), β -адреноблокаторами, хінідином.

Прокаїн несумісний з сульфаніламидами.

Не можна змішувати розчин бензофурокаїну з розчином тіопенталнатрію та іншими розчинами, які мають лужну реакцію.

Складні ефіри ПАБК потрібно обережно призначати хворим з алергією на сульфаніламиди. Також вони знижують активність сульфаніламідних препаратів.

Лідокаїн викликає артеріальну гіпотонію, брадикардію, при передозуванні можливе психомоторне збудження, судоми.

При одночасному застосуванні *бупівакаїну* з окситоцином або ерготаміном можливе різке підвищення АТ і розвиток інсульту.

При використанні *бупівакаїну* слід уникати тривалого контакту з металевими частинами шприца.

При підвищенні дози *бупівакаїну* можливе виникнення судом, пригнічення серцевої діяльності (до зупинки серця).

Можна сповільнити абсорбцію *місцевих анестетиків* за допомогою судинозвужуючих засобів типу адреналіну.

При запальних процесах у тканинах активність *місцевих анестетиків* зменшується.

Антихолінергічні засоби підвищують анестезуючу дію *новокаїну*.

Порівняльна характеристика препаратів

Бензокаїн – один з перших синтетичних місцевих анестетиків. Препарат погано розчиняється у воді, але широко застосовується у вигляді мазей, присипок. Іноді призначається при блюванні вагітних, морській і повітряній хворобі.

Прокаїн характеризується малою токсичністю, великою широтою терапевтичної дії і додатковими фармакологічними властивостями: антиаритмічною, гіпотензивною діями, що дозволяє використовувати його в різних областях медицини.

Бупівакаїн (бупівакаїн-М) забезпечує сильну та тривалу (3-10 годин і більше) анестезію.

Тетракаїн в значній мірі сильніший за прокаїн, але має високу токсичність і застосовується тільки для поверхневої анестезії.

Лідокаїн переноситься краще, ніж тетракаїн, володіє сильною місцевою анестезуючою активністю. Часто призначається як антиаритмічний засіб.

Тримекаїн, бумекаїн за хімічною структурою і фармакологічними властивостями близькі до лідокаїну.

Бензофурокаїн має виражену місцевою анестезуючу дію і володіє центральною анальгезуючою активністю.

Артикаїн виявляє швидку та відносно довгу місцевоанестезуючу дію при інфільтраційній, провідниковій, спинномозковій і лямбальній анестезії. Викликає слабку поверхневу анестезію.

Артикаїн-3Т – комбінований засіб, що містить артикаїн та епінефрин. Дія препарату розвивається швидко (через 1-2 хв.) і триває 45 хвилин. Використовується для інфільтраційної та провідникової анестезії, та у стоматології.

Павестезин містить бензокаїн і папаверину г/х, призначається при гастралгіях, спазмах шлунку та кишечника.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Артикаїн (Супракаїн, Ультракаїн)	р-н д/і 1; 2; 5%
Артикаїн-3Т	р-н д/і 4%
Бензокаїн (Анестезин, Бебідент)	табл. 0,3; аерозоль
Бензофуракаїн	р-н д/і 1%
Бумекаїн (Пиромекаїн)	р-н д/і 1%
Бупівакаїн (Бупівакаїн-М, Анекаїн, Маркаїн, Маркаїн Спінал)	р-н д/і 0,25; 0,5%
Лідокаїн (Аритмал, Ксилодонт, Ксилокаїн, Лігнокаїн, Лідестин, Лідокард, Нурокаїн, Октокаїн)	р-н д/і 0,5; 1; 2%; гель 2%
Павестезин	табл.
Прокаїн (Новокаїн)	р-н д/і 0,25; 0,5; 1; 2%; супоз. рект. 0,1
Тетракаїн	пор., очні плівки
Тримекаїн	р-н д/і 1; 2%
Ультракаїн Д-С	р-н д/і

ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА АФЕРЕНТНУ ІНЕРВАЦІЮ

До лікарських препаратів, які впливають на аферентну інервацію, відносяться речовини, які підвищують або знижують збудливість та провідність аферентних нервових провідників і закінчень, а також які захищають рецептори від подразнення.

Класифікація та препарати

Місцеві анестетики	В'язучі, обволікаючі, антацидні засоби		Адсорбуючі засоби	Ефірні олії та комбіновані засоби*	Гіркоти
	<u>Рослинного походження</u>	<u>Солі металів</u>	Активоване вугілля	Еспол*	Трава
Відхаркувальні -	Дубова кора	Алюмінію фосфат	Карболонг	Меновазин*	полину
	Трава звіробоя	Алломат	Ентеросгель	Валідол	Корінь
	Лист шавлії	Вісмуту субцитрат колоїдний		М'ята перцева	кульбаби
Проносні-Діє.в інших розділах	Квіти ромашки	Гідроокис алюмінію		Насіння гірчиці	Трава зозули
	Трава череди	Альмагель		Лист евкالیпта	готичника
	Супліддя вільхи	Маалокс		Бен-гей*	Кореневище айру
	Танін	Вікаїр			
	Танальбін	Вікалін			
	Ромазулан	Ксероформ			
		Магнію оксид			
		Анацид			
		Ацетат свинцю			

Механізм дії

Засоби, що впливають на аферентну інервацію,

обволікають аферентні нервові закінчення, так як утворюють у воді колоїдні розчини (фосфалюгель, вісмуту субцитрат колоїдний (де-нол), гідроокис алюмінію, альмагель, алюмаг, маалокс, анацид, ентеросгель);

нейтралізують вільну НСІ шлункового соку (фосфалюгель, гідроокис алюмінію, альмагель, алюмаг, маалокс, магнію оксид, анацид);

викликають осадження білків з утворенням альбумінатів, які у вигляді плівки покривають поверхню шкіри чи слизової оболонки (вісмуту субцитрат колоїдний (де-нол), вікаір, вікалін), що знижує подразнюючу дію на аферентні нервові закінчення слизової оболонки ШКТ;

адсорбують хімічні речовини на своїй поверхні (фосфалюгель, маалокс, алюмаг, анацид, адсорбуючі засоби).

Нанесення мазі, що містить метилсаліцилат (бен-гей), на уражені артритом суглоби, призводить до значного зменшення напруження періартикулярних м'язів. Зменшення вираженості спазму м'язів та болу зумовлено також зігрівальним ефектом. Місцеве застосування препарату збільшує кровоток у тканинах внаслідок розширення капілярів, сприяє виведенню з них біологічно активних речовин з подразнювальною дією (молочна кислота), зменшенню вираженості спазму м'язів та збільшенню об'єму рухів у суглобах.

Ефірні олії подразнюють закінчення аферентних нервів, рефлекторно розширюють артеріоли та капіляри.

Гіркоти подразнюють смакові рецептори, рефлекторно збільшують секрецію шлункового соку.

Фармакодинаміка

Для препаратів цієї групи характерні:

- обволікаючий ефект (вісмуту субцитрат колоїдний (де-нол), фосфалюгель, альмагель, алюмаг, маалокс, анацид, ентеросгель);
- адсорбуючий (фосфалюгель, маалокс, анацид, адсорбівні засоби);
- в'язучий (засоби рослинного походження, вікаір, ксероформ, ацетат свинцю);
- слабкий протизапальний (лист шавлії, квіти ромашки, трава череди, ромазулан, вікалін, лист евкаліпта, еспол);
- протизапальний (вісмуту субцитрат колоїдний (де-нол));
- антацидний (всі солі металів, крім гідроокису алюмінію та анациду; активоване вугілля, карбонг);
- потогінний (квіти ромашки);
- гастропротекторний, антибактеріальний (вісмуту субцитрат колоїдний (де-нол));
- місцевоподразнюючий, відволікаючий ефекти (меновазин, насіння гірчиці, еспол, бен-гей);
- анальгезуючий (м'ята перцева, еспол, бен-гей);
- спазмолітичний (валідол, вікалін, вікаір, м'ята перцева);
- седативний (всі ефірні олії);
- антисептичний (насіння гірчиці, лист евкаліпта, еспол);
- гіркоти підвищують апетит, покращують травлення.

Показання до застосування та взаємозамінність

Препарати, що впливають на аферентну інервацію можуть використовуватися для зовнішнього та внутрішнього застосування.

Зовнішньо:

опіки, пролежні, виразки, попрілості, запальні дерматози (всі засоби рослинного походження, крім ромазулану, препаратів гірчиці, есполу);

запальні захворювання зіву, гінгівіти, стоматити (всі засоби рослинного походження, крім трави череди, супліддя вільхи);

невралгії (меновазин, м'ята перцева, еспол);

розтягнення м'язів, вивихи, переломи, гострий артрит, міозит, ревматизм, радикуліт (еспол);

захворювання органів дихання (всі ефірні олії, крім валідолу та м'яти перцевої).

артралгії, міалгії запального генезу, скутість у суглобах, біль у попереково-крижовому відділі хребта, спричиненого розтягненням, забезпечення комфортності тренування, усування м'язової напруги перед та після спортивних змагань (бен-гей).

Внутрішньо:

коліти, ентерити, гастрити, виразкова хвороба (трава звіробою, квіти ромашки, танін, ромазулан, всі солі металів, крім ксероформу та ацетату свинцю);

отруєння алкалоїдами (танін, адсорбівні засоби, крім ентеросгелю);

харчові отруєння (фосфалгогель, всі адсорбівні засоби);

гіперфосфатемія (анацид);

стенокардія, та як заспокійливе (валідол);

порушення апетиту, гастрити зі зниженою кислотністю (всі гіркоти).

Спеціальні сорбенти використовують для видалення токсичних речовин з крові (гемосорбція). В основі гемосорбції лежать процеси адсорбції та абсорбції. З цією метою використовують набір різних смол з підвищеною аніоно- і катіонобмінною ємкістю.

Поряд із гемосорбцією використовують ентеросорбцію (введення сорбенту в травний канал), що забезпечує дезінтоксикацію ксенобіотиків та ендогенних токсинів.

Побічна дія

При застосуванні препаратів алюмінію можливі запори, а – препаратів, що містять вісмут, вугілля активоване виникає забарвлення калу в темний колір.

При використанні вікаліну, вікаїру, магнію окис – послаблюючий ефект.

Вісмуту субцитрат викликає нудоту, блювання.

При прийманні валідолу може виникати легка нудота, слюзотеча, запаморочення.

При використанні адсорбуючих засобів – запор, діарея, збіднення організму вітамінами, гормонами, жирами, білками.

Місцеве подразнення шкіри, алергічні реакції – бен-гей.

Протипоказання

Не слід призначати *танін* у вигляді клізм (при тріщинах прямої кишки можливе утворення тромбів).

Препарати алюмінію, вісмуту субцитрат протипоказані при порушеннях функції нирок.

Адсорбуючі засоби протипоказані при виразкових ураженнях ШКТ, шлункових кровотечах.

Гірчичники (сім'я гірчиці) не слід застосовувати при пошкодженні шкіри, гноячкових захворюваннях, нейродерміті, екземи, псоріазі.

Гіркоти протипоказані при підвищеній шлунковій секреції, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, рефлюкс-езофагіті.

Відволікаючі засоби не слід застосовувати при порушенні цілості шкіри та на слизові оболонки.

Протипоказання *бен-гею* – рани, подразнення шкіри у місці нанесення препарату, підвищена чутливість до його компонентів, вік до 12 років.

Фармакобезпека

Антациди не слід поєднувати з НПЗЗ, діуретиками, антибіотиками, ізоніазидом, фторхінолонами та солями заліза.

Не дозволяється використовувати *бен-гей* разом зі зігрівальними компресами. Слід уникати потрапляння препарату в очі та на слизові оболонки.

Перед їдою приймають альмагель, вісмуту субцитрат та всі гіркоти (за 15-20 хвилин); після їди приймають маалокс, алюмаг, фосфалюгель, вікаір, вікалін, магнію оксид, анацид.

Порівняльна характеристика препаратів

Кора дуба застосовується як в'яжучий засіб у вигляді водного відвару для полоскання при запальних процесах у ротовій порожнині. Іноді призначають зовнішньо при опіках.

Трава звіробою застосовується місцево у вигляді настойки для змачування ясен і полоскання роту, а також внутрішньо як в'яжучий засіб при колітах і проносах.

Квіти ромашки застосовуються у вигляді чаю або настою. Мають протизапальні, деякі антиалергічні властивості, сприяють прискоренню процесів регенерації.

Супліддя вільхи – в'яжучий засіб при гострих і хронічних ентеритах і колітах.

Танін внутрішньо не застосовується, тому що взаємодіє з білками слизової оболонки шлунка, але ним промивають шлунок при отруєнні солями алкалоїдів і важких металів.

Трава череди приймається у вигляді настою у педіатричній практиці для ванн при діатезах; іноді внутрішньо при простудних захворюваннях.

Гідроокис алюмінію широко застосовується як антацидний засіб при захворюваннях ШКТ. Входять до складу багатьох комбінованих антацидних препаратів – *маалокс, анацид, альмагель*.

Алюмінію фосфат (фосфалюгель) призначають у вигляді колоїдного гелю за 30 хвилин до їди. Має в'яжучі властивості, ефективний при інтоксикаціях. Можна застосовувати під час вагітності та лактації.

Алюмаг – збалансований препарат з однаковими кількостями гідрооксидів магнію та алюмінію (по 0,2) – для запобігання проносів та запорів. Швидко нейтралізує шлунковий сік, а завдяки утворенню гелю в шлунку

проявляє адсорбуючу, обволікальну та знеболювальну дію. Аломаг можна застосовувати в лікувальних та профілактичних цілях при виразковій хворобі та гіперацидному гастриті, а також епізодично – при необхідності побороти відрижки, жого та болю в шлунку. Майже не справляє системного впливу у зв'язку з мінімальним всмоктуванням у ШКТ.

Вікалін, вікаїр - комбіновані препарати, мають антацидну, в'язучу, проносну, протизапальну, а також спазмолітичну дію.

Вісмуту субцитрат колоїдний (де-нол) виявляє антацидну і цитопротекторну дію. Має також антисептичну дію та бактерицидну на *Helicobacter pylori*. Де-нол стимулює синтез PGE_2 , що підвищує утворення слизу та карбонатів, у вигляді колоїдної маси розподіляється по поверхні слизової оболонки шлунка, обволікає парієтальні клітини.

Магнію оксид. Його дія не супроводжується вторинною гіперсекрецією. Виявляє легкий проносний ефект.

Ацетат свинцю застосовується зовнішньо у вигляді водних розчинів як в'язучий засіб при запальних захворюваннях шкіри та слизових оболонок.

Вугілля активоване, карболонг у зв'язку з адсорбуючими властивостями зменшують ефективність лікарських засобів при одночасному застосуванні.

М'ята перцева вміщує не менш 1% ефірної олії, до складу якої входить ментол. Має помірну спазмолітичну, жовчогінну, легку седативну і знеболюючу дію. Входить до складу багатьох препаратів.

Ментол отримують з м'ятної олії, а також синтетичним шляхом. Входить до складу багатьох препаратів (**меновазин**).

Валідол за дією близький до ментолу.

Лист евкаліпта містить ефірну олію, яка виявляє стимулюючу дію на рецептори слизових оболонок. Має також слабку місцеву протизапальну антисептичну дію.

Еспол – комбінований засіб для місцевого застосування, містить екстракт перцю стручкового, димексид, ефірні олії. Поряд з місцевоподразнюючою, відволікаючою дією покращує місцевий кровообіг, рофіку тканин.

Бен-гей – комбінований засіб, до складу якого входять метилсаліцилат та ментол, має виражену анальгезуючу (відволікальну) та розігрівальну дію, використовується для місцевого застосування при м'язовому та суглобовому болю. У формі спортивного бальзаму використовується для усунення м'язової напруги перед та після спортивних занять. У формі мазі – для усунення больового синдрому при міалгії та артралгії.

Трава полину входить до складу чаїв для збудження апетиту.

Корені кульбаби застосовуються для збудження апетиту, а також як жовчогінний засіб.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Аїру кореневище	пакет
Аломаг	табл., сусп. per os
Алюмінію гідроокись (Альгедрат)	ор. гель 8,8
Алюмінію фосфат (Фосфалюгель)	ор. гель 8,8; 16,0
Анацид	сусп. per os
Бен-гей	мазь, спорт. бальзам туб. 35,0
Вікаїр	табл.
Вікалін	табл.

Вісмуту субцитрат колоїдний (Де-нол)	табл. 0,12
Вугілля активоване (Карбактин, Карболен)	пор; табл. 0,25; 0,5
Дубова кора	пакет
Евкالیпта прутиподібного лист	наст.
Ентеросгель	гель в пак.
Еспол	мазь, туб.
Карболонг	пор. per os
Ксероформ	пор.
Кульбаби коріння	пакет
Лист шавлії	пакет
М'яти перцевої лист	пакет
Маалокс	сусп. per os 15 мл
Магнію оксид (Біоекстра Магній 200 Форте)	табл. "плп" 0,4
Меновазин	нар. р-н
Ментол в ментилізовалераті (Валідол, Валікор)	капс. 0,05; 0,1
Полину трава	пакет
Ромазулан	р-н
Ромашки квіти	пакет
Свінцю ацетат	р-н 0,25; 0,5 %
Сім'я гірчиці (Гірчичник)	пакет
Супліддя вільхи	пакет
Танін	пор. в пак.
Трава звіробою	наст. спирт. 40 %
Трава череди	пакет
Фосфалюгель	гель, пак. 16,0

ВІДХАРКУВАЛЬНІ ТА ПРОТИКАШЛЬОВІ ЗАСОБИ

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
85	966	7	8,2%	Алтемікс, дорназа альфа (Пульмо-зим), димеморфан (Дастозин), пен-токсиверин (Седотусин), декстро-меторфан (Алекс Робитусин), бен-броперин (Пектипронт), леводро-пропизин (Левопронт)

Класифікація та препарати

Засоби, що стимулюють відхаркування		Муколітики	Протикашльові засоби	
Рефлекторної та резорбтивної дії		Монокомпонентні Комбіновані*	Центральної дії нар-котичні та ненаркотичні*	Периферич-ної дії**
Трава термопсису	Корінь алтеї*	Амброксол	Кодеїну фосфат	
Корінь кияток	Мукалтин*	Алтемікс*	Преноксдіазин**	
Корінь солодки	Листя подо-рожника	Ацетилцистеїн	Димеморфан	
Корінь оману*	Пертусин*	Бромгексин	Дименоксадолу г/х	
Трава сухощіву	Терпінгідрат	Карбоцистеїн	Глауцину г/х *	
багнового*		Месна	Бутамірат *	
Ментоклар*	Натрію бензоат*	Солутан*	Оксаладин *	

Бронхофіт	Бронхікум* Евкабал*	Пронілід** Пентоксиверин** Тусин пліос*

Механізм дії

Засоби, що стимулюють відхаркування, виявляють рефлекторну (усі препарати) й резорбтивну (алтемікс, корінь оману, трава сухоцвіту багнового, ментоклар, корінь алтеї, мукалтин, пертусин, терпінгідрат, натрію бензоат) дію на бронхи й бронхіальні залози. Відхаркувальний ефект їх пов'язаний з подразненням слизової оболонки шлунка, звідки імпульси передаються через еферентні волокна до залоз і м'язів бронхів, внаслідок чого посилюється секреція бронхіальних залоз, миготіння епітелію, перистальтика бронхіол. Харкотиння розріджується і прискорюється його виділення. Обволікаючи слизову оболонку, рідкий секрет захищає її від подразнення, це сприяє зменшенню кашлю та запального процесу.

Муколітики стимулюють утворення сурфактанту (амброксол (амброксол-ЗТ), бромгексин). Легеневий сурфактант (антиателектазний чинник) вистилає у вигляді тонкої плівки внутрішню поверхню легенів; він забезпечує стабільність альвеолярних клітин у процесі дихання, захищає їх від несприятливих чинників, сприяє регулюванню реологічних властивостей бронхолегеневого секрету, покращує його "ковзання" по епітелію та полегшує виділення харкотиння з дихальних шляхів.

Активують гідролізуючі ферменти (що зменшує в'язкість мокрот), підсилюють мукоциліарний транспорт харкотиння. Ацетилцистеїн завдяки сульфгідрильним групам розриває дисульфідні зв'язки кислих глікозамінідів харкотиння, що призводить до зменшення в'язкості слизу. Амброксол (амброксол - ЗТ), бромексин нормалізують співвідношення серозного та слизового компонентів бронхіального секрету, активізують секрецію бронхіальних залоз і миготливого епітелію та сприяють видаленню слизового секрету.

Протикашльові засоби пригнічують кашльовий центр (кодеїну фосфат, димеорфан, дименоксадолу г/х, глауцин, бутамірат, тусин пліос, оксаладин, кодефемол); блокують аферентні рецептори трахеї, бронхів і тканини легенів (преноксдіазин (лібексин), пронілід, пентоксиверин).

Фармакодинаміка

Засоби, що стимулюють відхаркування, виявляють відхаркувальний (усі препарати), муколітичний (алтемікс, амброксол (амброксол-ЗТ), корінь оману, трава сухоцвіту багнового, ментоклар, корінь алтеї, мукалтин, пертусин, терпінгідрат, натрію бензоат), обволікаючий (корінь алтеї), слабкий протизапальний (бронхофіт, корінь китятка, корінь солодки, корінь оману, ментоклар, корінь алтеї), спазмолітичний та антимікробний (алтемікс, бронхофіт) ефекти.

Поряд з підвищенням секреції бронхіальних залоз ці засоби мають протимікробну дію, розширюють бронхи.

Муколітики оказують такі ефекти: муколітичний, відхаркувальний (усі препарати); слабкий протикашльовий (амброксол-ЗТ); бронхолітичний (солутан, евкабал); антибактеріальний, протизапальний (алтемікс, бронхікум, евкабал).

Протикашльові засоби виявляють протикашльовий (усі препарати), слабкий місцевоанестезуючий (преноксдіазин (лібексин), пронілід, пентоксиверин), протизапальний (бутамірат, преноксдіазин (лібексин)), відхарку-

вальний (бутамірат, тусин плюс), бронхолітичний (бутамірат, пренексдіазин (лібексин), пентоксиверин, кодефемол), анальгезуючий (кодеїну фосфат, дименоксадолу г/х, кодефемол), слабкий седативний (димеморфан), адренолітичний (глауцин), дезінфікуючий (пронілід) ефекти.

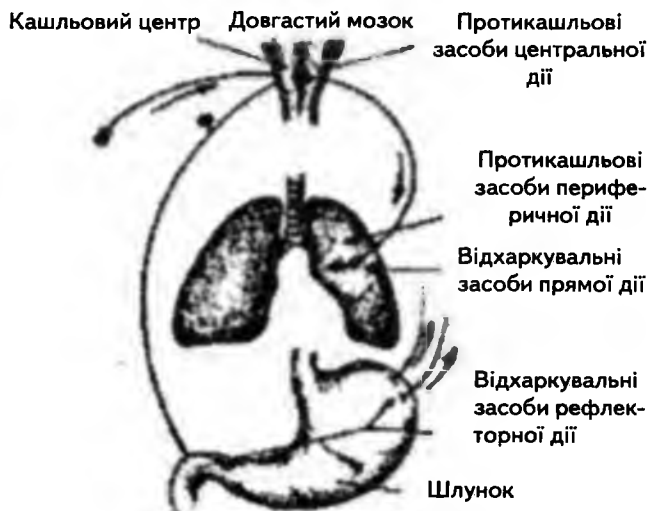


Рис. 10 Локалізація дії речовин, які впливають на кашель.

Показання до застосування та взаємозамінність

Відхаркувальні та протикашльові засоби входять до складу комплексної терапії при запальних захворюваннях дихальних шляхів: при гострих та хронічних трахеїтах, бронхітах та пневмоніях (усі препарати).

Головним показанням для препаратів центральної дії є тривалий сухий кашель при хронічних запальних процесах дихальних шляхів, коли кашель не має продуктивного характеру.

Дослідження антитоксичної функції печінки (терпінгідрат), муковісцидоз (амброксол-3Т).

Побічні ефекти

При застосуванні *муколітичних засобів та засобів, які стимулюють відхаркування*, можливе виникнення диспепсичних явищ, алергічних реакцій, при внутрішньовенному введенні можлива артеріальна гіпотензія.

При застосуванні *глауцину* – запаморочення, нудота, може спостерігатися легка гіпотензивна дія.

При систематичному застосуванні *кодеїну фосфату* – запори, підвищення тону бронхів, пригнічення дихального центру, порушення евакуації мокротиння. До кодеїну розвивається лікарська залежність.

Протипоказання

Муколітичні засоби та засоби, які стимулюють відхаркування, протипоказані у I триместрі вагітності.

Глауцин не можна призначати при зниженому артеріальному тиску та інфаркті міокарда, дітям віком менше 1 року.

Кодеїну фосфат протипоказаний для застосування дітям, яким за віком менше 6 місяців, а також хворим на аденому передміхурової залози.

Протипоказані при захворюваннях шлунка: *трава термониси, корінь китяток, корінь солодки, корінь оману, трава сухоцвіту багнового, корінь алтеї, мукалтин, листя подорожника, пертусин, терпінгідрат.*

Фармакобезпека

Розчин ацетилцистеїну не слід поєднувати в одному шприці з розчинами антибіотиків.

Після приймання ацетилцистеїну пеніциліни, цефалоспорины й тетрацикліни слід вживати не раніше, ніж через дві години.

Кодеїну фосфат не слід приймати одночасно з метотрексатом.

У випадках тривалого застосування кодеїну фосфату разом з ослабленим кашлем зменшується легенева вентиляція (пригнічення дихального центру), виникає пристрасть.

Амброксол та **бромгексин** несумісні з лужними розчинами, а також з препаратами, що містять кодеїн.

Солутан містить ефедрин і може викликати тахіаритмію.

Перед їдою слід приймати корінь оману. Після їди приймають корінь алтеї, солутан, глауцин.

Порівняльна характеристика препаратів

Алтемікс – комбінований препарат, що містить натрію гідрокарбонат, амонію хлорид, натрію бензоат, олію анисову та екстракт кореня алтеї. Препарат призначають у вигляді сиропу для лікування гострих та хронічних захворювань дихальних шляхів.

Бронхофіт – відхаркувальний та протикашльовий комбінований засіб рослинного походження (містить 12 лікарських рослин) володіє також протизапальним, спазмолітичним, бактерицидним та загальнозміцнюючим ефектами, що робить його незамінним при лікуванні бронхолегеневої патології, яка супроводжується утворенням в'язкої мокротини, кашлем і бронхоспазмом.

Амброксол (амброксол-3Т) за хімічною будовою близький до бромгексину. Стимулює синтез сурфактанту і тому має виразний відхаркувальний ефект. Амброксол-3Т у формі сиропу є оптимальним для лікування гострих та хронічних захворювань органів дихання у дітей (бронхіальна астма, астматоїдний бронхіт).

Трава термониси у великих дозах виявляє блювотну дію.

Корінь солодки, корінь оману крім відхаркувальної володіють протизапальною і противиразковою дією.

Трава сухоцвіту багнового є діючим компонентом протикашльового препарату ледин.

Корінь алтеї застосовується як відхаркувальний і протизапальний засіб.

Мукалтин – зручна форма застосування в порівнянні з коренем алтеї.

Пертусин застосовується як відхаркувальний і пом'якшувальний засіб при бронхіті та інших захворюваннях верхніх дихальних шляхів, у дітей – при коклюші.

Натрію бензоат часто сполучають з іншими відхаркувальними засобами.

Ацетилцистеїн - ефективний муколітичний препарат, має велику різноманітність форм випуску.

Карбоцистеїн за структурою та дією схожий з ацетилцистеїном, ефективний при внутрішньому прийманні.

Бромгексин виявляє муколітичну, відхаркувальну і слабку протикашльову дію. Добре переноситься.

Месна є антидотом акролеїну – метаболіта алкілувальних протитупхлинних засобів.

Евкабал – муколітичний препарат рослинного походження, випускається у вигляді бальзаму, крапель, сиропу від кашлю.

Бронхікум – комбінований рослинний препарат з відхаркувальною, протикашльовою і бронхолітичною дією.

Кодеїну фосфат допускається до застосування для дітей, яким за віком більше 6 місяців.

Преноксдіазин (лібексин) за протикашльовою дією не поступається кодеїну, не викликає пристрасті, не пригнічує дихальний центр; володіє також місцевонаестезуючою, протизапальною і спазмолітичною активністю.

Глауцину хл є алкалоїдом мачку жовтого родини макових, на відміну від кодеїну не пригнічує дихальний центр, не викликає гальмуючого впливу на моторику кишечника, не викликає звикання і пристрасті. Дітям не протипоказаний, має адреноблокуючі властивості, тому не рекомендується при зниженому артеріальному тиску.

Бутамірат застосовується при гострому та хронічному кашлі, крім протикашльової володіє помірною бронхорозширюючою, відхаркувальною і протизапальною дією.

Окселадин гальмує центральну ланку кашльового рефлексу; дихальний центр не пригнічує, не викликає сонливості, не впливає на моторику кишок.

Пентоксиверин за структурою та дією близький до окселадину.

Лібексин - синтетичний препарат з місцевонаестезуючими і спазмолітичними властивостями. Не поступається за протикашльовою дією кодеїну гідрохлориду, але не пригнічує дихання і не викликає залежності.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Амброксол (Амбросол-ЗТ, Абролен, Амбробене, Бронхопронт, Дігноброксол, Медовент, Краплі Бронховерн, Лазолван, Мукорбон, Фервекс від кашлю)	сироп 100 мл; ампл. 15; 75 мг/мл; супоз. 0,15; 0,3 мг; табл. 30 мг; крап. per os 7.5 мг/мл
Алтемікс	сироп 100 мл
Ацетилцистеїн (АЦЦ, Берломук, Мукобене, Мукоміст, Тусиком, Флуімуцил)	табл. 0,1; ампл. 0,1 г/мл; аер. 0,2 г/мл
Бромгексин (Бісолназал Плюс, Бісольвон, Солвекс, Флегамін, Солвін)	ампл. 2 мг/мл; табл. 8 мг; сироп 0,8 мг/мл; драже 4; 12 мг
Бронхікум	краплі; гель, емульс., зов. р-н, паст.
Бронхофіт	лечка, 100,0
Бутамірат (Інгусин, Стоптусин, Синекод)	крап. per os 0,2 %; драже 10; 20 мг; сироп 1,5 мг/мл
Глауцин (Глаувент, Тусидил)	сироп 1 мг/мл; драже 0,01; 0,04
Димеморфан (Дастозин)	капс. 0,02

Дименоксало́лу гідрохлорид (Естоцин)	табл. 0,015; 0,03; 0,06; сироп 2 мг/мл
Евкабал	табл. 0,5; емульсія; краплі; сироп
Карбоцистеїн (Бронхоклар, Бронхокод, Дрил відхаркуючий, Мукодин, Мукопронт, Мукосол, Ринатіол, Флювік, Естивал)	сироп 2; 5%; капс. 0,375
Содеїну фосфат	табл. 0,03
Корінь алтеї	пакет, настойка, сироп
Корінь солодки	пакет 50,0
Листя подорожника великого	пакет
Ментоклар	інг.р-н 5,52 г/фл.
Месна (Містаброн, Уромітексан)	інг.р-н 20 %; р-н д/і 0,1 г/мл
Мукалтин	табл. 0,05
Натрію бензоат	пор.
Окселадин (Пакселадин, Пектусин, Тусупрекс, Тусимол)	табл., вкр.об. 10; 20 мг; сироп 2 мг/мл
Оману кореневище та корені різані	пакет 50,0
Пентоксиверин (Седотусин)	драже 25 мг; суп.рект. 20 мг
Пертусин	сироп
Преноксдіазин (Лібексин)	табл. 0,1
Пронілід	
Солутан	краплі
Герпінгідрат	табл. 0,25
Грава сухоцвіту багнового	пакет
Грава термопсису ланцетного	пакет 50,0

ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПЕРИФЕРИЧНІ НЕЙРО-МЕДІАТОРНІ ПРОЦЕСИ (на еферентну нервову систему)

Серед ліків, які вибірково діють на різні відділи нервової системи, є такі, за допомогою яких можна регулювати діяльність ЦНС (пригнічуючи і збуджуючи ЦНС), є також ліки, які впливають на один із периферичних відділів нервової системи – еферентний відділ.

Еферентний відділ, репрезентований нервами - "виконавцями" (центробоїжними), відрізняється від аферентного відділу, який включає чутливі нерви (центростремікі нерви) (Рис. 11).

Еферентний відділ представлений руховими (соматичними) і вегетативними (автономними) нервами. Останні поділяються на парасимпатичні та симпатичні нерви (Рис. 12).

Вегетативні нерви перериваються в гангліях. Ганглії (скупчення нейронів) - розмножувальний апарат, завдяки якому ЦНС забезпечує регуляцію всього організму. Структурна одиниця нервової тканини - нейрон стикається з іншим нейроном у синапсі ("змикати") - місці контакту двох нейронів. (Рис. 13).

У синапсі є такі утворення:

1. **Пресинаптична мембрана** (це закінчення аксона). Вона містить медіатор (посередник), який утворюється в мітохондріях нейрона і накопчується у везикулах у неактивному стані.

За сучасними даними, синаптична передача збудження в центральній і периферичній нервовій системі та нервово-м'язових синапсах відбувається з участю ендогенних хімічних речовин - нейромедіаторів (нейрансмітерів).

Центральна нервова система

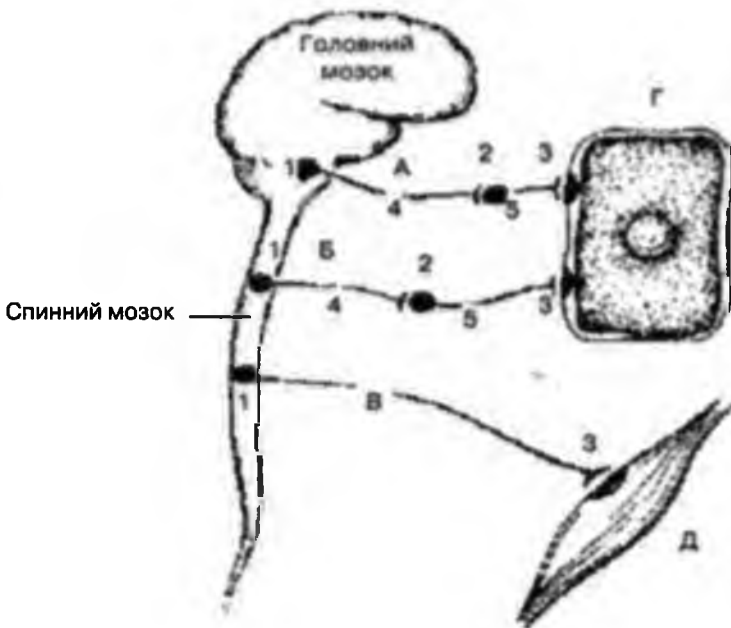


Рис. 11 Схема еферентної іннервації:

1 – ядро першого нейрона; 2 – ганглії; 3 – синапс; 4 – прегангліонарне волокно; 5 – постгангліонарне волокно; А – парасимпатичний нерв; Б – симпатичний нерв; В – руховий (соматичний) нерв; Г – клітини виконавчих органів (гладенького м'яза або секреторного епітелію залоз); Д – клітина посмугованого м'яза.

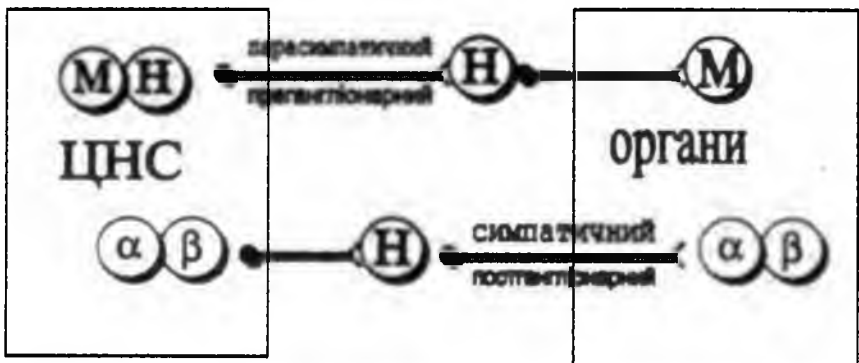


Рис. 12 Структура вегетативних нервів

М, Н – МІН - холінорецептори

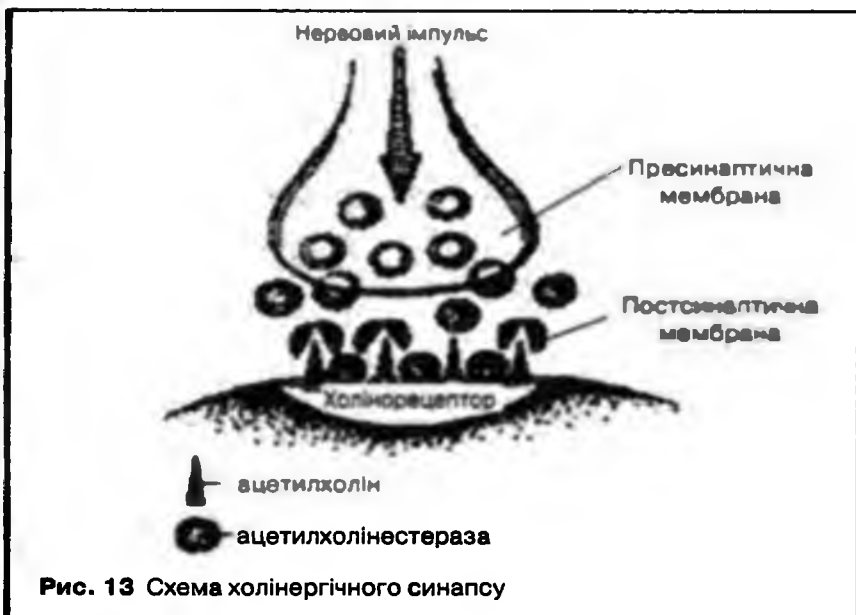
α | β - адренорецептори

До числа цих речовин належать ацетилхолін, норадреналін, дофамін, ГАМК та ін. У передачі збудження в закінченнях периферичних нервів основну нейромедіаторну роль відіграють ацетилхолін і норадреналін.

2. **Постсинаптична мембрана** (закінчення дендрита або поверхність клітини робочого органа) містить холінорецептори (ХР) або адренорецептори (АР), чутливі до медіатору, а також катіони (Na^+ і K^+) та аніони (Cl^- , органічні кислоти), які утворюють різницю потенціалів на постсинаптичній мембрані.

3. У **синаптичній щілині** знаходяться ферменти: холінестераза, яка інгібує ацетилхолін (АХ), MAO і КОМТ, інгібуючі норадреналін та адреналін.

Для того, щоб нервовий імпульс передавався з одного нейрона на інший (або на робочий орган), синапс має побувати в трьох станах: **поляризації - деполяризації - реполяризації**.



Поляризація (стан спокою) - характеризується знаходженням медіатору у везикулах у неактивному стані, рецептори постсинаптичної мембрани не збуджені, і вона не пропускає іони Na^+ і K^+ .

Деполяризація - медіатор квантами "викидається" у синаптичну щілину, за мілісекунди досягає рецепторів, збуджуючи їх. Внаслідок цього виникають конформаційні зміни молекул рецептора і йонні канали постсинаптичних мембран відкриваються, і відбувається дуже короткочасне різке збільшення проникності постсинаптичних мембран для йонів натрію, які мігрують у середину клітини, а йони калію, проникають у позаклітинне середовище. Починає діяти постсинаптичний потенціал (потенціал дії). Він генерує нервовий імпульс, який поширюється нервом, або потенціоспецифічну реакцію клітин ефекторного органа.

Реполяризація - фермент руйнує медіатор, частина останнього захоплюється пресинаптичною мембраною. Усе повертається назад, у стан спокою.

Медіатор ацетилхолін збуджує М- і Н-холінорецептори, а синапси й нерви, де передача нервового імпульсу відбувається за допомогою ацетилхоліну, називаються холінергічними. До холінергічних нервів відносяться в основному рухові, парасимпатичні та прегангліонарні симпатичні нерви. До адренергічних - постгангліонарні симпатичні нерви.

М-холінорецептори та адренорецептори знаходяться в основному в органах, Н-холінорецептори - у скелетних м'язах і гангліях, каротидному синусі, мозковій речовині надниркових залоз. М-, Н-холінорецептори та адренорецептори є також у ЦНС.

Нормальну функцію парасимпатичних і симпатичних нервів забезпечують медіатори ацетилхолін і норадреналін. Ліки, дія яких подібна або протилежна цим медіаторам, називаються речовинами медіаторної дії. Вони широко застосовуються для фармакологічної корекції порушень функцій багатьох органів.

Великий їх асортимент, різноманітність фармакологічних ефектів і показань до застосування визначають серйозність ставлення до їх вивчення.

Класифікація препаратів медіаторної дії

I. Холінергічні препарати діляться на:

1. Холіноміметики (прямі) - як ацетилхолін, вони збуджують холінорецептори.

2. Антихолінестеразні (непрямі холіноміметики) - інактивують холінестеразу.

III. Антихолінергічні (дія протилежна ацетилхоліну - вони блокують холінорецептори і роблять їх нечутливими до ацетилхоліну).

Вони діляться на:

2. М-холіноблокатори;

3. Н-холіноблокатори (гангліоблокатори та міорелаксанти).

III. Адренергічні (дія їх подібна норадреналіну й адреналіну).

IV. Антиадренергічні, протилежні адренергічним.

Таким чином, існує велика кількість речовин, які вибірково впливають на синаптичну передачу нервового імпульсу:

- одна група ліків впливає на пресинаптичні утворення (прискорює синтез медіатору, його вивільнення з везикул або затримує його виділення);

- інша група - ферменти, що руйнують медіатор, тобто діють у синаптичній щілині;

- інші групи ліків діють на постсинаптичні утворення (збуджуючи або пригнічуючи холіно- та адренорецептори).

Отже, синапс, завдяки хімічній передачі збудження, є місцем вибіркової дії фармакологічно активної речовини.

Місце дії більшості ліків – постсинаптична мембрана.

Порівнюючи механізм дії і класифікацію цих ліків, умовно можна вважати, що при введенні холінергічних ліків в організм переважають ефекти, пов'язані зі збудженням парасимпатичних нервів, а при введенні адренергічних-симпатичних нервів.

Для зручності запам'ятовування фармакодинаміки ліків медіаторної дії треба знати, що відбувається в основних органах при збудженні парасимпатичних або симпатичних нервів (Табл. 10).

Вплив парасимпатичної та симпатичної нервової системи на функцію органів

Орган	Ефекти при збудженні нервів	
	парасимпатичних	симпатичних
Око	Звуження зіниць, пониження внутрішньоочного тиску, спазм акомодациї	Розширення зіниць, підвищення внутрішньоочного тиску, параліч акомодациї
Залози (слинні)	Підсилення функції	Зниження функції
Бронхи	Спазм бронхів	Розширення бронхів
Серце	Уповільнення ритму – брадикардія, зменшення сили скорочень, уповільнення проведення імпульсу в провідній системі серця	Збільшення ритму (тахікардія), підвищення сили скорочень, збільшення потреби міокарда в кисні. Прискорення проведення імпульсу
ШКТ	Підсилення перистальтики	Уповільнення перистальтики
Пряма кишка	Підсилення тону	Зниження тону
Сечовий міхур	Підсилення сечовиділення	Зниження сечовиділення
Матка	Підсилення скорочувальної активності та тону міометрія	Зниження скорочувальної активності і тону
Судини	Розширення, зниження артеріального тиску (АТ)	Спазм, підвищення АТ
Сфінктери	Розслаблення сфінктерів	Спазм сфінктерів

ХОЛІНОМІМЕТИКИ

Препарати цієї групи здійснюють збуджуючу дію на різні види холінорецепторів.

Фармакомаркетинг

INN	Торговельні марки	Кількість у світі		Перелік нових препаратів
		Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
25	192	-	-	-

Класифікація та препарати

У залежності від того, на який вид холінорецепторів проявляється дія, усі холіноміметики діляться на:

- М-холіноміметики;
- Н-холіноміметики;
- М-Н-холіноміметики;

М-Н-холіноміметики	М-холіноміметики	Н-холіноміметики
Ацетилхолін	Пілокарпін	Цититон
Карбахолін	Ацеклідін	Лобелін

Бронхи 	M – звуження β2 – розширення	Скелетні м'язи 	Іннервуються соматичними нервами
Серце 	M – ↓ЧСС ↓ССС β1 – ↑ЧСС ↑ССС β2 – розширення коронарних судин	печінка 	β1 – ↑розпад глікогену β3 – ↑розпад жирів
судини 	M – розширення β2 – розширення α1 – звуження α2 – розширення		M – ↑тонус, скорочення α2 – ↑скорочення β2 – ↓скорочення
ШКТ 	M – ↑тонус, секреція HCL, перистальтика α – ↓ β2 – ↓	Міхура 	β2 – ↑секреція реніну ↓тонус сечового міхура M – ↑тонус тіла сечового міхура
Око 	M – звуження зіниць α1 – розширення зіниць	хроміфіна тканина надниркових залоз 	H – ↑ виділення адреналіну в кров

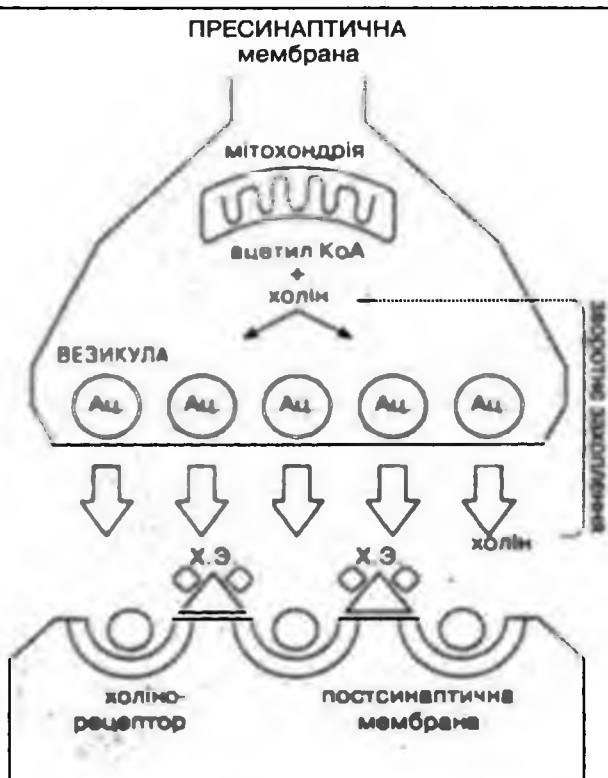
Рис. 14 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ З БОКУ ОРГАНІВ І ТКАНИН У ВІДПОВІДЬ НА СТИМУЛЯЦІЮ ХОЛІНО- ТА АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

Механізм дії

Холінорецептори – це генетично детерміновані мобільні ліпопротеїдні, білкові чи глікопротеїдні молекули. Холінорецептори постійно руйнуються і знову ресинтезуються. Тривалість існування холінорецептора становить близько семи днів. Крім двох основних типів, мускаринового і нікотинного, існує декілька їх підтипів. Внутрішньоклітинними посередниками (месенджерами) у формуванні ре-

акції на збудження холінорецептора є цГМФ, Ca^{2+} , Na^+ , K^+ . Вони тісно пов'язані з аденілатциклазою, кальцієвими, натрієвими чи калієвими каналами.

М-холіноміметики збуджують М-холінорецептори; **Н-холіноміметики** – Н-холінорецептори, тоді як **М-Н-холіноміметики** збуджують як М-, так і Н-холінорецептори. У скоротливому механізмі гладком'язових волокон при збудженні холінорецепторів відіграє роль також активація зв'язаного при збудженні холінорецепторів внутрішньоклітинного Ca^{2+} , мембранної гуанілатциклази і зростання кількості внутрішньоклітинного медіатору – циклічного 3,5-гуанозинмонофосфату (цГМФ).



Фармакодинаміка

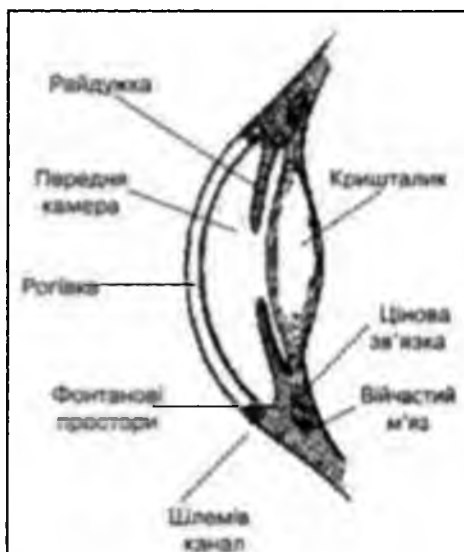


Рис. 16 Схема будови ока.

При введенні їх в організмі переважають ефекти, пов'язані зі збудженням парасимпатичних нервів. Найбільший практичний інтерес викликає дія М-холіноміметиків на око. Внаслідок місцевої дії на око вони знижують внутрішньоочний тиск, викликають міоз і спазм акомодатії. (Рис. 1).

Механізм цих змін полягає в збудженні холінорецепторів і скороченні внутрішніх м'язів ока, які одержують парасимпатичну іннервацію. Так, за рахунок скорочення м'яза райдужки звужується зіниця (міоз). Відтік рідини з передньої камери поліпшується завдяки відкриттю фонтанового простору, який лежить в основі райдужки і шлемового каналу.

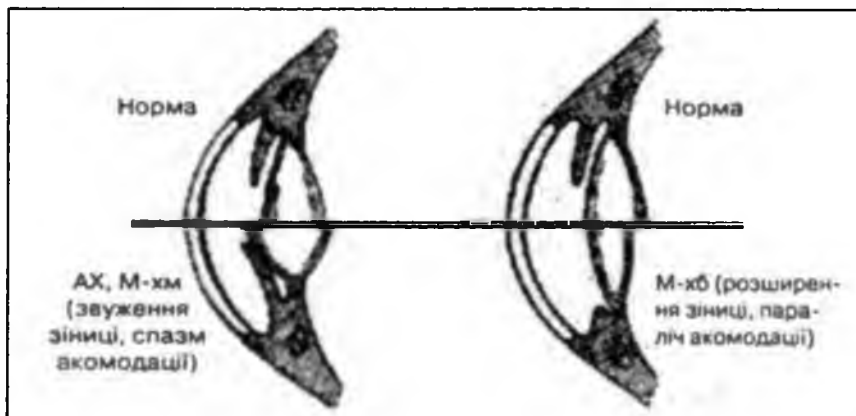


Рис. 17 Схема дії на око антихолінергічних (АХ), М-холіноміметичних (М-хм) і М-холіноблокуючих (М-хб) речовин.

Внутрішній тиск ока знижується сильно і надовго. Скорочення цилиарного м'яза ока супроводжується його потовщенням і переміщенням черевця м'яза (до якого прикріплюється цинова зв'язка) ближче до кришталика. Внаслідок розслаблення циновної зв'язки капсула кришталика не розтягується, і він в силу своєї еластичності набуває більш випуклої форми. Око встановлюється на близьке бачення (спазм акомодатії).

Як наслідок резорбтивної дії холіноміметиків спостерігається бронхоспазм, брадикардія (навіть, може бути зупинка серця), підвищення тону

в непосмугованих м'язів шлунково-кишкового тракту, матки, жовчного і сечового міхура, підвищується секреція слинних, бронхіальних, шлунково-кишкових та потових залоз.

Ацетилхолін виконує також метаболічну функцію як місцевий гормон, наприклад, в неіннервованих структурах плаценти й у війчастих септеліодитах.

Таким чином, *М-холіноміметики* підвищують тонус кишечника, м'яза сечового міхура, матки, бронхів, знижують внутрішньоочний тиск, розширюють периферичні судини.

Н-холіноміметики рефлекторно стимулюють центр дихання.

Виникає тахікардія та артеріальна гіпертензія як ознаки збудження ацетилхоліном Н-холінорецепторів симпатичних вузлів, хромафінних клітин мозкової речовини надниркових залоз і хеморецепторів сонного клубочка.

Показання до застосування та взаємозамінність

При глаукомі застосовують карбахолін і всі М-холіноміметики (місцева дія).

При атонії кишечника, сечового міхура приймають М-Н-холіноміметики, ацеклідін.

При рефлекторній зупинці дихання застосовуються Н-холіноміметики.

При слабкості пологової діяльності призначають ацеклідін.

При ендартерії інколи використовують ацетилхолін.

Для рентгенодіагностики захворювань шлунка, кишечника застосовують ацеклідін, ацетилхолін.

Побічна дія

При великих дозах холіноміметиків можуть спостерігатися брадикардія, зниження артеріального тиску, посилення саливації, бронхоспазм.

При застосуванні карбахоліну іноді з'являється відчуття спраги, слинотечі, нудоти.

При введенні розчину ацеклідину в кон'юнктивальний мішок може з'явитися невелике подразнення кон'юнктиви.

Протипоказання

М-холіноміметики протипоказані при бронхіальній астмі, при тяжких захворюваннях серця, вагітності, епілепсії, гіперкінезах.

Фармакобезпека

Холіноміметики несумісні з антипаркінсонічними, протисудомними, антидепресантами, антиаритмічними, нейролептиками, антигістамінними, β -адреноблокаторами, глюкокортикостероїдами, аміноглікозидами, місцевими анестетиками.

Ацетилхолін несумісний з мезатоном.

Введення у вену ацетилхоліну неможливе тому, що може бути різке зниження артеріального тиску та зупинка серця.

Порівняльна характеристика препаратів

М-Н-холіноміметики

Ацетилхолін не стійкий і швидко омилується в тканинах завдяки дії холінестерази. Його швидке руйнування має важливе фізіологічне значен-

ня, оскільки цим забезпечується гнучкість нервової регуляції функцій органів.

Як лікарський засіб ацетилхолін широкого застосування не має. При прийманні внутрішньо препарат неефективний через те, що швидко гідролізується ацетилхолінестеразою. При введенні парентерально дає швидкий, різкий, але нетривалий ефект. Як і інші четвертинні сполуки, ацетилхолін погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і не справляє суттєвого впливу на ЦНС. Інколи користуються ацетилхоліном як судинорозширювальним засобом при спазмах периферичних судин.

Карбахолін за хімічною будовою і фармакологічними властивостями близький до ацетилхоліну, але більш активний і проявляє більш тривалу дію, оскільки не гідролізується холінестеразою. Стійкість препарату дозволяє користуватися ним не лише для парентерального введення, але і для приймання внутрішньо.

М-холіноміметики

Пілокарпін - алкалоїд, який отримують із *Pilocarpus Iaborandi*, що росте в Бразилії. Використовується лише місцева дія – при глаукомі.

Ацеклідін стимулює переважно М-холінорецептори кишечника, сечового міхура, матки. Міоз і зниження внутрішньоочного тиску виражені більше, ніж після введення пілокарпіну. У хірургічній і акушерсько-гінекологічній практиці використовують для попередження та усунення післяопераційної атонії мускулатури шлунково-кишкового тракту й сечового міхура, при пониженні тонуусу і субінволюції матки, для зупинки крововиливів у післяпологовий період. Ацеклідін - цінний фармакологічний засіб для рентгенологічного дослідження стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки.

Н-холіноміметики

Лобелін і цититон за механізмом дії відносяться до цієї групи, а за фармакодинамікою до рефлекторних дихальних analeптиків.

Практично використовується лише їх здатність збуджувати Н-холінорецептори каротидних синусів і таким чином рефлекторно стимулювати роботу дихального центру. Стимулювальний ефект їх дуже сильний, але короточасний (2-5 хвилин при внутрішньовенному введенні). Основними показаннями до застосування лобеліну та цититону є отруєння вуглецю оксидом, морфіном, аспіксія новонароджених.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Ацеклідін	р-н д/і 0.2 %, крап. 2% - 1,0
Ацетилхолін (Ацетилхоліну хлорид)	пор.д/і 0.2 г, а. 0,1; 0,2
Карбахолін (Ізопто-Карбахол)	Крап.оч. 0.015; 0.03 г/мл, пор.
Лобелін (Лобеліну гідрохлорид)	р-н д/і 1 %
Пілокарпін (Ізопто-карпін, Офтан)	крап.оч. 1; 2; 4 %; гель 40 мг/г; н. р-н
Пілокарпін 1%, Пілогель, Саладжен)	1%; табл. 5 мг.
Цититон	а. 0,15%-1,0

АНТИХОЛІНЕСТЕРАЗНІ ПРЕПАРАТИ

Холінестерази – це неоднорідні ферменти. У сірій речовині великого мозку, еритроцитах, у плаценті і в холінергічних синапсах міститься справжня холінестераза. У плазмі крові, білій речовині головного мозку й у

тканинах інших органів міститься несправжня псевдохолінестераза. Функція обох видів холінестерази є різною: ацетилхолінестераза, що розташована у пресинаптичних мембранах холінергічних синапсів, здійснює гідроліз медіаторного ацетилхоліну, а псевдохолінестераза інактивує ацетилхолін крові.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
24	162	-	-	-

Класифікація та препарати

Зворотної дії	Незворотної дії
Фізостигмін Галантамін Неостигміну метилсульфат Амбенонію г/х Піридостигміну бромід Дистигміну бромід	Армін

Механізм дії

Механізм дії подібних препаратів полягає в блокаді холінестерази (справжньої і удаваної) - ферменту, який руйнує ацетилхолін. Внаслідок цього медіатор кумулюється в холінергічних синапсах, ефект його стає посиленням і подовженням. Оскільки ацетилхолін є єдиним медіатором М- і Н- холінорецепторів, ті і інші у випадку призначення антихолінестеразних засобів збуджуються одночасно. Інгібування холінестерази може мати різний характер. Деякі речовини викликають тимчасове, зворотне пригнічення активності ферменту. Ефект їх відносно короточасний, після припинення взаємодії з ферментом активність його знову відновлюється. Інші речовини утворюють з ферментом міцний комплекс (викликають його фосфорилювання) і, якщо не застосовуються спеціальні реактиватори, то активність ферменту не відновлюється. Нормальний процес гідролізу ацетилхоліну почнеться знову тільки тоді, коли відбудеться біосинтез нової холінестерази. Тому дія цих препаратів є стійкою, незворотною.

Фармакодинаміка

При введенні препаратів в організм переважають ефекти збудження парасимпатичних нервів, і вони багато в чому схожі на ефекти, що їх викликають ацетилхолін і холіноміметичні речовини. Для більшості антихолінестеразних препаратів характерна перевага М-холіноміметичних властивостей: міоз, пониження внутрішньочного тиску, брадикардія, підвищення тону бронхів, посилення секреції бронхіальних, слинних, потових, шлункових залоз, підвищення тону та перистальтики кишечника та ін. Для меншої кількості препаратів характерне переважання Н-холіноміметичних ефектів: підвищення м'язової активності до судом, різка гіпертензія, збудження ЦНС. Вони полегшують проведення збудження в нервово-м'язових синапсах і відновлюють нервово-м'язову провідність.

Таким чином можна зробити висновок, що:

антихолінергестеразні препарати зворотної дії покращують нерво-во-м'язову провідність, підвищують тонус кишечника, м'язів сечового міхура, матки, бронхів, а такі препарати як фізостигмін, неостигміну метилсульфат знижують внутрішньоочний тиск, розширюють периферичні судини.

Антихолінергестеразні препарати незворотної дії знижують внутрішньоочний тиск, викликають міоз та спазм акомодациї.

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Залишкові явища після поліомієліту та крововиливу мозку, дитячі церебральні паралічі, неврити, міастенія. При останньому захворюванні, яке характеризується прогресуючою м'язовою слабкістю, внаслідок порушень передачі імпульсів у нервово-м'язових синапсах, антихолінергестеразні засоби проявляють симптоматичний ефект, відновлюючи м'язову активність (всі антихолінергестеразні препарати зворотної дії).
2. Глаукома (фізостигмін, неостигміну метилсульфат). Виражений симптоматичний ефект дає місцеве застосування антихолінергестеразних речовин у поєднанні з М-холіноміметиками.
3. Залишкові явища м'язового розслаблення після використання курареподібних засобів у хірургії (фізостигмін, галантамін, неостигміну метилсульфат).
4. Парез і параліч кишечника (частіше після операції черевної порожнини), атонія сечового міхура (фізостигмін, галантамін, неостигміну метилсульфат, дистигмін). Але перевага віддається неостигміну метилсульфату, який вводиться під шкіру малими дозами (по 0,25-0,3 мл ампульного розчину) через 30-60 хвилин, до появи перистальтики. Якщо дозволяє стан хворого, цей препарат можна призначати в таблетках.
5. При слабкості пологової діяльності (неостигміну метилсульфат).
6. Як антидот при отруєннях міорелаксантами, м-холіноблокаторами (фізостигмін, галантамін, неостигміну метилсульфат).
7. Для рентгенодіагностики захворювань шлунка, кишечника (галантамін).

Побічна дія

При застосуванні антихолінергестеразних засобів, особливо у великих дозах, можуть спостерігатися побічні явища, які пов'язані з гіперактивністю холінергічних процесів – посилення саливації, бронхоспазму, спазму м'язів кишечника і сечового міхура, уповільнення серцевих скорочень і порушення ритму серця, судомні реакції.

При застосуванні арміну в окремих випадках можливе подразнення слизових оболонок ока.

Протипоказання

Антихолінергестеразні засоби протипоказані при епілепсії, гіперкінезах, бронхіальній астмі, стенокардії, брадикардії, серцевих блокадах.

Фармакобезпека

Антихолінергестеразні засоби несумісні з місцевими анестетиками, протіепілептичними, протипаркінсонічними, нейролептиками, трициклічними антидепресантами, антиаритмічними, β -адреноблокаторами.

Неостигміну метилсульфат несумісний з тразикором, дифеніном, ізадрином.

Відсутність ефекту при введенні антихолінестеразних засобів зворотної дії може бути наслідком передозування.

Перед їдою приймають такі препарати як неостигміну метилсульфат дистигміну бромід, а після їди - амбенонію г/х.

Порівняльна характеристика препаратів

Антихолінестеразні препарати зворотної дії

Фізостигмін - алкалоїд, який діє при глаукомі сильніше, ніж евокарпін. У великих дозах фізостигмін може безпосередньо збуджувати холінорецептори.

Галантамін - алкалоїд, уперше виділений з бульб проліска Воронова. Полегшує проведення збудження в нервово-м'язових синапсах і відновлює нервово-м'язову провідність. При введенні розчину галантаміну в кон'юнктивальний мішок може спостерігатись тимчасове набрякання кон'юнктиви.

Неостигміну метилсульфат має сильну зворотну антихолінестеразну активність. За периферичними ефектами близький до фізостигміну і галантаміну, є антагоністом антидеполяризуючих курареподібних препаратів.

Амбенонію г/х за характером дії подібний до неостигміну метилсульфату, але більш активний і діє більш тривало.

Піридостигміну бромід у порівнянні з неостигміном метилсульфатом дещо менш активний і застосовується у більших дозах, але діє більш тривало.

Антихолінестеразні препарати незворотної дії

Здебільшого препарати цієї групи є фосфороорганічними сполуками (ФОС). Застосовуються вони тільки для місцевої дії при глаукомі, оскільки отруйні для організму. У зв'язку з сильною і тривалою дією вони знайшли використання як міотичні та протиглаукомні засоби.

До них відноситься армін. У нерозбавленому вигляді армін дуже отруйний.

При роботі з ним слід уникати попадання його на шкіру, слизові оболонки й всередину.

При отруєннях цими речовинами застосовують специфічні антидоти (реактиватори холінестерази) і холінолітичні препарати (атропін, метацин та ін.).

Реактиватори холінестерази

Хоча фосфороорганічні сполуки і розглядаються як інгібітори холінестерази незворотної дії (з практичної точки зору це дійсно так), але незворотність їх зв'язування з ферментом не є абсолютною. Дуже повільно в межах тижнів відбувається спонтанний гідроліз фосфориллизованого ферменту з визволенням його активного центру у зв'язку з залишком ФОС.

Реактиватори холінестерази можуть використовуватися для профілактики та лікування отруєнь ФОС (інсектициди, фосфорорганічні речовини та інші).

Внаслідок швидкої реактивації холінестерази відновлюється її властивість гідролізувати ацетилхолін. У терапії отруєнь їх обов'язково комбінують з холінолітиками, які до того ж діють значно швидше. Вцілому реактиватори холінестерази набагато надійніші при їх профілактичному застосуванні. На фоні вже розвинутого отруєння вони дають слабший ефект.

До реактиваторів холінестерази відносяться дипіроксим, ізонітрозин. За останні роки з'явилися також діетиксим, алотиксим.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Амбенонію хлорид (Оксазил)	табл. 1; 5 мг; офтальм. р-н 0,005; 0,01%
Армін	краплі оч. 0,01%
Галантамін (Нівалін)	р-н д/і 0,5; 0,25; 1; 2,5; 5; 10%; табл. 1; 5 мг
Дистигміну бромід (Убретид)	р-н д/і 0,5; 1 мг/мл; табл. 5 мг
Неостигміну метилсульфат (Миостигмін, Неозерин, Пол- стигмін, Прозерин, Про- стигмін, Синтостигмін)	табл. 15 мг; р-н д/і 0,05%
Піридостигміну бромід (Калімін, Местинон, Регонол)	драже, табл. 10; 60 мг; р-р д/и 1; 5 мг/мл
Фізостигмін (Антиліріум, Ан- тихоліну, Фізостин, Езерину саліцилат)	р-н д/і 1 мг/мл

М-ХОЛІНОБЛОКАТОРИ

Фармакомаркетинг

<i>Кількість у світі</i>				<i>Перелік нових препаратів</i>
<i>INN</i>	<i>Торговельні марки</i>	<i>Поновлення за INN (останні 5 років)</i>	<i>% поновлення в групі</i>	
67	242	-	-	-

Класифікація та препарати

Атропіну сульфат	Пірензепін
Гоматропіну гідробромід	Іпратропій бромід
Скополаміну г/х	Тропікамід
Платифіліну гідротартрат	Бутилскополаміну бромід
Адифенін	Апрофен
Метацину йодид	Бесалол

М-холінолітики поділяються на третинні (атропін, скополамін, платифілін, гоматропін та інш.) та четвертинні (метацин, пірензепін, іпратропій бромід та інш.); на рослинного (атропін, гоматропін, скополамін, платифілін) та синтетичного (адифенін, метацин, пірензепін, іпратропій бромід, тропікамід, бутилскополаміну бромід) походження.

Механізм дії

Препарати цієї групи зворотно вибірково блокують М-холінорецептори органів і припиняють передачу імпульсів з закінчень постгангліонарних парасимпатичних нервів на клітини органів-виконавців. Вони усувають мускаринові ефекти ендогенного та введенного зовні ацетилхоліну шляхом конкуренції з ним за М-холінорецептори.

Після пригнічення М-холінорецепторів (інактивація парасимпатичної іннервації) переважає симпатична іннервація.

Класичним представником М-холіноблокаторів є атропіну сульфат. Антагонізм між атропіном і ацетилхоліном конкурентний, тобто взаємодія цих речовин з М-холінорецептором знаходиться в прямій залежності від концентрації препарату та медіатора в рецепторній зоні (більше того, антагонізм між атропіном і ацетилхоліном односторонній, тобто ефекти ацетилхоліну усуваються атропіном, а не навпаки).

Останніми роками в зв'язку з ідентифікацією підтипів М-холінорецепторів (M_1 - M_3) почався пошук фармакологічних препаратів, що вибірково діють на різні підтипи М-холінорецепторів. До таких недавно винайдених лікарських засобів належить пірензепін, що вибірково блокує M_1 -холінорецептори слизової оболонки шлунка.

Фармакодинаміка

Атропіну сульфат, гоматропіну гідробромід, скополаміну гідрохлорид, платифіліну гідротартрат, тропікамід, бесалол викликають розширення зіниці (мідріаз), підвищення внутрішньоочного тиску, параліч акомодатії.

Таблиця 11

Порівняльна характеристика М-холінолітиків

Ефекти	Атропін	Гоматропін	Скополамін	Платифілін	Метацин
Розширення зіниці	7-10 днів	1-2 дні	3-5 днів	3-5 год	
Розширення бронхів	8-12 днів	1-2 дні	5-7 днів	5-6 год	
Спазмолітична дія на жовчо- та сечовивідні шляхи	+++		++	++	++++
Послаблення вестибулярних порушень	+++		++	++	+++
	++		+++	+	

Усі М-холіноблокатори пригнічують секрецію залоз, сприяють розслабленню непосмугованої мускулатури органів, які перебувають у стані спазму.

Атропіну сульфат, гоматропіну гідробромід, скополаміну гідрохлорид, платифіліну гідротартрат, адифенін викликають тахікардію.

Пірензепін володіє гастропротекторною дією, бесалол - антисептичною дією.

Атропіну сульфат, гоматропіну гідробромід, скополаміну гідрохлорид, платифіліну гідротартрат, адифенін, апрофен, бесалол виявляють центральну холінолітичну дію.

Платифілін виявляє спазмолітичну (папавериноподібну) дію, розширює артеріальні судини, знижує АТ.

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Діагностика захворювань очей (атропіну сульфат, гоматропіну гідробромід, скополаміну г/х, платифіліну гідротартрат, тропікамід);
2. Запальні захворювання очей (атропіну сульфат, скополаміну гідрохлорид);

3. Підбір лінз (атропіну сульфат, гоматропіну гідробромід, платифіліну гідротартрат, тропікамід);
4. Виразкова хвороба шлунка, гіперацидний гастрит (атропіну сульфат, платифіліну гідротартрат, адифенін, метацину йодид, пірензепін, бутилскополаміну бромід, апрофен, бесалол);
5. Премедикація (атропіну сульфат, скополаміну гідробромід, метацину йодид);
6. Бронхіальна астма (атропіну сульфат, скополаміну гідробромід, платифіліну гідротартрат, метацину йодид, іпратропій бромід);
7. Коліки: кишкові, печінкові, ниркові (атропіну сульфат, скополаміну гідрохлорид, платифіліну гідротартрат, адифенін, метацину йодид, бутилскополаміну бромід, апрофен, бесалол);
8. Загроза передчасних пологів (метацину йодид);
9. Ендартеріїт (адифенін, апрофен);
10. Спазми судин головного мозку та коронарних судин (апрофен);
11. Зупинка серця, брадикардія, передозування холіноміметиків та антихолінестеразних препаратів (атропіну сульфат);
12. Морська хвороба, хвороба Паркінсона (скополаміну гідрохлорид).
13. Гіпертонічна хвороба (платифіліну гідротартрат).

Побічна дія

Інтотоксикація атропіном дуже характерна та має такі ознаки: суха шкіра, підвищення температури, широкі зіниці, далекезорість, сухість у роті, тахікардія, ускладнене сечовиділення, атонія кишечника, галюцинації, рухове збудження, що може перейти до судом та коми.

При застосуванні адифеніну можливе виникнення відчуття сп'яніння, запаморочення, порушення акомодациї.

Специфічним антидотом при отруєнні атропіном та його аналогами є фізостигмін.

Протипоказання

М-холіноблокатори протипоказані при глаукомі.

Платифілін протипоказаний при органічних захворюваннях печінки та нирок; іпратропій бромід - при вагітності.

Адифенін не можна застосовувати водіям транспорту та особам, що виконують роботу, яка потребує швидких психічних та фізичних реакцій.

Фармакобезпека

М-холіноблокатори несумісні з психостимуляторами, інгібіторами MAO, блювотними засобами, кофеїном, препаратами наперстянки, клофеліном.

Атропіну сульфат несумісний зі снодійними, морфіном, магнію сульфатом, ацетилсаліциловою кислотою, дибазолом, ацетилхоліном.

Розчин атропіну для ін'єкцій 0,1%, в очних краплях - 1%.

Перед їдою приймають атропіну сульфат, платифіліну гідротартрат, метацину йодид, пірензепін, бутилскополаміну бромід, після їди – адифенін.

Порівняльна характеристика препаратів

Атропіну сульфат є еталонним препаратом у групі М-холіноблокаторів. Він міститься в таких рослинах, як беладона, скополія, дурман, блекота.

Найчутливішими до нього є секреторні органи і гладкі м'язи шлунка, кишок, жовчних шляхів, сечового міхура, особливо при спазмах.

Атропін володіє центральною та периферичною холінолітичною дією. При місцевому застосуванні на око атропін розширює зіниці (мідріаз) на 5-7 днів внаслідок усунення холінергічних впливів на крутвий м'яз райдужки очей. Зір встановлюється на дальню точку бачення (параліч акомодациї) (Рис. 2.).

Гоматропін гідробромід менш активний, ніж атропін. Використовують тільки в офтальмологічній практиці для розширення зіниці на 15-20 год.

Скополаміну гідрохлорид – алкалоїд, що міститься разом з пропіном у беладоні, скополії, дурмані, блекоті. Як і атропін, володіє центральною та периферичною холінолітичною дією. Дія його менш тривала, ніж у атропіну. На відміну від атропіну викликає седативний та снодійний ефект. Викликає помітне психомоторне збудження і потенціює депривуючий вплив наркотичних анальгетиків, снодійних і засобів для наркозу. Застосовують для лікування паркінсонізму. Входить до складу таблеток «Аерон», які використовують для профілактики та лікування морської та повітряної хвороби.

Платифіліну гідротартрат – алкалоїд, що міститься у жовтозіллі широколистому. За дією подібний до атропіну, але менш активний. На ЦНС справляє седативну дію. Пригнічує судиноруховий центр. Його дія на око менш тривала (5-6 год), ніж дія гоматропіну та атропіну. Входить до складу «Теофіліну», «Пальофіну». Головним чином застосовують при спастичних станах органів і судин.

Адифенін окрім спазмолітичної активності справляє місцевоанестезуючу дію. При застосуванні препарату спостерігається запаморочення, посилення ефектів снодійних засобів, наркотичних анальгетиків і засобів для наркозу.

Бутилскополаміну бромід – синтетичне похідне скополаміну. Володіє вираженою спазмолітичною дією на непосмутовані м'язи внутрішніх органів.

Апрофен активніший, ніж адифенін, за периферичною холінолітичною дією. У порівнянні з платифіліном і спазмолітином сильніше розширює коронарні судини. Підсилює скорочувальну функцію матки та підвищує її тонус.

Таблетки «Бесалол» містять фенілсаліцилат та екстракт беладони, мають спазмолітичну, холінолітичну та антисептичну активність.

Метацину йодид – периферичний холінолітик, не проходить через ГЕБ. Діє сильніше за атропін і спазмолітин.

Пірензепін є представником нової підгрупи антихолінергічних засобів – специфічний блокатор M_1 -холінорецепторів. На відміну від атропіну цей препарат вибірково пригнічує секрецію залоз шлунка, соляної кислоти та пепсиногену. Не справляє істотного блокуючого впливу на M_2 -холінорецептори слинних залоз, серця та гладких м'язів ока.

Іпратроній бромід здебільшого блокує M_2 -холінорецептори бронхів та слизової оболонки носа. Застосовується у вигляді аерозолі при хронічних обструктивних бронхітах і бронхоастматичних станах, хронічних пневмоніях.

Назальний спрей «Атровент» застосовують при ринітах різної етіології.

Тропікамід викликає мідріаз на 2-4 години, використовують в офтальмології для діагностичного дослідження очного дна та визначення рефракції.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Адифенін (Спазмолітин)	р-н д/і 1%; табл. 25 мг
Апрофен	р-н д/і 0,01; 0,02 г/мл; табл. 25 мг
Атропіну сульфат (Атромед)	краплі очні 10 мг/мл
Бесалол	драже
Бутилскополаміну бромід (Бускопан, Спазмобрю, Спазмоліт, Хіосцин-Н, Еспа-Бутил)	драже 10 мг; р-н д/і 20 мг/мл; супоз. Рект. 7,5; 10 мг; табл., вкр.об. 10 мг
Гоматропіну гідробромід	краплі очні 0,25%
Іпратропій бромід (Арутропід, Атровент, Вагос, Ітроп, Ринатек)	аер. інг. доз. 0,05; 0,03%; аер. 0,06%; р-н д/і 0,5 мг/мл; табл. 10 мг
Метацину йодид	р-н д/і 0,1%; табл. 2 мг
Пірензепін (Абринак, Гастрил, Гастроzem, Гастромен, Гастропін, Дуогастрал, Пірен, Улькосан)	р-н д/і 5; 10 мг/мл; табл. 25; 50 мг
Платифіліну гідротартрат	р-н д/і 2 мг/мл
Скополамін (Бускулізін, Ксиподерм ТТС)	р-н д/і 2%; ТТС 1,5 мг
Тропікамід (Мідріацил, Мідрум)	краплі очні 0,5; 1%

Н-ХОЛІНОБЛОКАТОРИ

Н-холінорецептори знаходяться у гангліях вегетативної нервової системи, скелетних м'язях, хромофінній тканині надниркових залоз, каротидних клубочках. Тому Н-холіноблокатори неоднорідні: частина з них блокує Н-холінорецептори у гангліях, друга група препаратів блокує ці рецептори у скелетних м'язях. Перші називаються гангліоблокаторами та застосовуються для припинення проведення імпульсів крізь вегетативні ганглії, інші – міорелаксантами або курареподібними засобами та використовуються для розслаблення скелетних м'язів.

Гангліоблокатори лише у дуже високих концентраціях мають блокуючу дію на Н-холінорецептори скелетних м'язів, а міорелаксанти тільки у дуже високих концентраціях виявляють гангліоблокуючу дію.

Більшість гангліоблокаторів і міорелаксантів містять у молекулі два четвертинних атома азоту, що забезпечує їх взаємодію з Н-холінорецепторами.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
Гангліоблокатори				
41	145	-	-	-
Міорелаксанти				
46	182	-	-	-

Гангліоблокатори

Класифікація та препарати

Четвертинні амонієві сполуки	Не містять четвертинного атома азоту
Гексаметонію бензосульфонат Азаметонію бромід Димеколіну йодид Трепірію йодид	Пемпідину тозилат Пахікарпіну гідройодид

1. Четвертинні амонієві сполуки (гексаметонію бензосульфонат, димеколіну йодид, азаметонію бромід) погано всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, активні при парентеральному введенні і за своєю дією сильніші за інші групи гангліоблокаторів.
2. Не містять четвертинні атоми азоту пахікарпіну гідройодид, пемпідину тозилат. Вони добре всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, активні при пероральному застосуванні.

Механізм дії

Гангліоблокатори блокують Н-холінорецептори вегетативних гангліїв і викликають «фармакологічну денервацію» органів. Гангліоблокатори за хімічною структурою схожі на ацетилхолін. За рахунок катіонного угруповання вони зв'язуються з аніонним центром Н-холінорецепторних гангліїв, і в клітинах останніх не виникає постсинаптичного потенціалу у відповідь на ефекторні імпульси. Внаслідок конкурентного антагонізму з ацетилхоліном за Н-холінорецептори гангліїв препарати блокують ці рецептори та переривають проведення нервового імпульсу через ганглії, хоча ацетилхолін продовжує виділятися на прегангліонарних ділянках парасимпатичних та симпатичних нервів. Блокуюча дія гангліоблокаторів розповсюджується і на Н-холінорецептори каротидних клубочків, надниркових залоз, ЦНС, але в значно меншій мірі, ніж на ганглії.

Однак М-холінорецептори органів не заблоковані, на них гангліоблокатори не діють. Тому М-холінолітики, антихолінестеразні засоби діють на організм на фоні введення гангліоблокаторів.

Фармакодинаміка

В результаті блокади гангліїв *судинозвужувальних симпатичних нервів* виникає розширення судин та зниження АТ. Падінню АТ сприяє і те, що препарати блокують Н-холінорецептори мозкового шару надниркових залоз, у результаті цього зменшується вміст адреналіну в крові.

Розширюючи периферичні судини, гангліоблокатори поліпшують кровопостачання та мікроциркуляцію в судинах кінцівок. Кров депонується на периферії, її зворот до камер серця знижується, розвантажується мале коло кровообігу, зменшується гідростатичний тиск у судинах легенів і мозку, а також поліпшуються умови роботи серця за рахунок зниження переднавантаження на міокард, особливо при гострій серцевій недостатності.

Гангліоблокатори полегшують викид крові з серця в артеріальне русло, зменшують постнавантаження на міокард.

Гангліоблокуючі засоби припиняють проведення збудження і через *парасимпатичні ганглії*. Тому вони викликають в організмі фармакологічні ефекти, аналогічні ефектам М-холінолітиків. Блокуючи ганглії блу-

каючого нерва, препарати зменшують секрецію шлункового соку, послаблюють моторику та тонус органів ШКТ, виявляють бронхорозширювальну і спазмолітичну дію, нормалізують порушену трофіку тканин.

На М-холінорецептори гангліоблокатори не виявляють блокуючої дії. Навпаки, після їх дії збудливість М-холінорецепторів органів підвищується. Вірогідно, таким підвищенням чутливості М-холінорецепторів матки до ендogenous ацетилхоліну пояснюється посилення її скоротливої активності та підвищення тонусу при дії *пахікарпіну*. Крім цього, на фоні використання гангліоблокаторів, на думку деяких авторів, підвищення тонусу міометрія обумовлене впливом гормональної системи.

Показання до застосування та взаємозамінність

Створення препаратів, вибірково блокуючих передачу імпульсу через ганглії вегетативної нервової системи, є важливим досягненням сучасної фармакології. При деяких патологічних станах організму вегетативна інервация може несприятливо впливати на діяльність внутрішніх органів. У таких випадках гангліоблокуючі препарати мають позитивне терапевтичне значення, що приводить ті чи інші органи в стан відносного спокою. Гангліоблокуючі препарати, що припиняють передачу збудження в гангліях, діють за принципом роз'єднання нервових центрів та ефektorних органів.

Основними показаннями для застосування гангліоблокаторів є:

Гіпертонічна хвороба, гіпертонічний криз (всі гангліоблокатори).

Набряк мозку, легень (азаметонію бромід).

Ендартеріт (всі гангліоблокатори, крім трепірію йодиду).

Керована артеріальна гіпотонія (гексаметонію бензосульфат, азаметонію бромід, трепірію йодид).

Виразкова хвороба шлунка (гексаметонію бензосульфат, димеколіну йодид, пемпідину тозилат).

Бронхіальна астма (гексаметонію бензосульфат, азаметонію бромід).

Коліки (азаметонію бромід).

Стимуляція пологової діяльності (пахікарпіну гідройодид).

Холестит (димеколіну йодид).

Еклампсія (азаметонію бромід, трепірію йодид).

Побічна дія

Істотним недоліком гангліоблокаторів є поширення їх дії на передачу імпульса по всіх вегетативних гангліях і, внаслідок цього, порушення нормальної нервової регуляції органів та тканин. Останнє викликає тахікардію, параліч акомодаци та розширення зіниць, підвищення внутрішньоочного тиску, сухість у роті, запаморочення, атонію кишечника, сечового міхура з анурією, розвиток ортостатичного колапсу. Розвиток ортостатичного колапсу пояснюється тим, що депонування крові у венах кінцівок і органів супроводжується зниженням артеріального тиску в судинах мозку. Під час зміни положення тіла під дією сили тяжіння кров перерозподіляється і надходить до нижчерозташованих ділянок тіла, відбувається знекровлення мозку, хворий втрачає свідомість. Для профілактики цих ускладнень рекомендують після введення препарату полежати 1,5-2 години.

При тривалому прийманні гангліоблокаторів до них розвивається звикання.

Гексаметонію бензосульфат має здатність до кумуляції.

Протипоказання

Гангліоблокатори протипоказані при інфаркті міокарда в гострій стадії, вираженій гіпотензії, шоку, ураженнях нирок і печінки, тромбозах, дегенеративних змінах ЦНС, глаукомі, вагітності, атеросклерозі.

Фармакобезпека

1. Н-холіноблокатори несумісні з інгібіторами MAO, антихолінестеразними засобами.
2. Н-холіноблокатори не слід поєднувати в одному шприці з розчинами барбітуратів.
3. Бензогексоній несумісний з мезатоном, кофеїном, бендазолом.
4. До бензогексонію розвивається звикання.
5. Усі гангліоблокатори можуть викликати ортостатичний колапс.
Перед їдою приймають гексаметонію бензосульфонат, димеколіну йодид, пахікарпіну гідройодид.

Порівняльна характеристика препаратів

Таблиця 12

Характеристика гангліоблокаторів

Препарати	Всмоктування зі шлунково-кишкового тракту	Шляхи введення	Тривалість дії
<i>короткої дії</i>			
Трепирію йодид (Гігроній)	-	у вену	15-25 хв.
<i>середньої тривалості дії</i>			
Азаметонію бромід (Пентамій)	-	у вену у м'яз	1-2 год.
Гексаметонію бензосульфонат (Бензогексоній)	±	у вену у м'яз усередину	2-4 год.
<i>тривалої дії</i>			
Пемпідину тозилат (Пірилен)	+++	усередину	8-12 год.

Гексаметонію бензосульфонат наділений сильною гангліоблокуючою активністю, викликає значне розширення дрібних артерій, капілярів, уповільнення кровотоку. При внутрішньовенному введенні АТ знижується через 2-5 хвилин, ефект зберігається більше 3 годин. Знижується систолічний викид крові та ударний об'єм серця за рахунок зниження венозного повернення крові до серця, знижується периферичний судинний опір. Швидко знижується маса циркулюючої крові, тому в перші 2 години після введення препарату виникає ортостатична гіпотонія.

Азаметонію бромід за фармакологічними властивостями близький до гексаметонію бензосульфонату, але менш активний і має меншу тривалість дії. Застосовується при всіх показаннях, характерних для гангліоблокаторів, а також при цистоскопії у чоловіків.

Димеколіну йодид більш активний, ніж гексаметонію бензосульфонат, при захворюваннях, які супроводжуються спазмами гладких м'язів органів та периферичних судин. Стимулює м'язи матки як окситоцин.

Трепірію йодид викликає короточасну гангліоблокуючу дію, тому що легко руйнується. Застосовується в анестезіології для керованої гіпотонії, при гіпертонічних кризах тільки внутрішньовенно.

Пемпідину тозилат за активністю аналогічний гексаметонію бензосульфону та димеколіну йодиду, але менш токсичний і виявляє більш тривалу дію (6-10 годин). Проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. М'яка дія препарату дозволяє використовувати його для лікування хворих похилого віку з церебральним і коронарним атеросклерозом.

Пахікарпін гідройодид менш активний, ніж інші препарати, але легко всмоктується з ШКТ, не викликає підвищення артеріального тиску, тому може призначатися особам, які страждають гіпертонічною хворобою.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Азаметонію бромід (Пентамін)	р-н д/л 0,05 г/мл
Гексаметонію бензосульфону (Бензогексоній)	р-н д/л 0,025 г/мл; табл. 0,1; 0,25
Димеколіну йодид (Димеколін)	табл. вкр. об. 0,025; 0,05
Пахікарпін гідройодид	р-н д/л 3 %; табл. 0,1
Пемпідину тозилат (Пірилен)	табл. 0,005
Трепірію йодид (Гіпроній)	пор. д/л 0,1

Міорелаксанти

Родоначалником цієї групи вважають кураре – стрільну отруту південноамериканських індіців, яка являє собою суміш екстрактів з декількох видів тропічних рослин. Хімічний склад різних видів кураре неоднаковий, але головною діючою речовиною кураре є алкалоїд тубокурарин.

Класифікація та препарати

<i>Деполяризуючі</i>	<i>Недеполяризуючі</i>
Суксаметонію йодид	Векуронію бромід Диплацин Тубокурарину хлорид Меліктин Піпекуронію бромід

Механізм дії

За механізмом дії міорелаксанти поділяються на:

1. Міорелаксанти антидеполяризуючої (недеполяризуючої) дії

Препарати цієї групи за типом конкурентного антагонізму з ацетилхоліном блокують Н-холінорецептори в постсинаптичній мембрані нервово-м'язового синапсу та не допускають виникнення стану деполяризації і збудження м'язового волокна. Антагонізм їх з ацетилхоліном носить взаємний характер. Штучно підвищуючи кількість ацетилхоліну в області рецепторного поля, можна вирішити конкуренцію на користь медіатора, який послаблює взаємодію міорелаксантів з Н-холінорецепторами та поновлює нервово-м'язову передачу. Тому фармакологічними антагоністами цих сполук є антихолінестеразні засоби.

2. Міорелаксанти деполяризуючої дії (летокураре).

Велика структурна подібність препаратів цієї групи до ацетилхоліну дозволяє вступати у природну взаємодію з Н-холінорецепторами, що викликає тривалу деполаризацію мембрани і порушує проведення збудження з нерва на м'язи.

Фармакодинаміка

Міорелаксантам властива тотальна релаксація скелетних м'язів. Препарати виявляють дію на різні групи скелетних м'язів у певній послідовності. Спочатку виникає м'язова слабкість з наступним розвитком в'язлого паралічу дрібних м'язів обличчя, шиї, пальців рук і ніг. У хворих з'являється ністагм, диплопія, змазаність мови. Потім послідовно виключаються м'язи кінцівок, тулуба, міжреберні м'язи і останніми – м'язи діафрагми. Смерть настає від гіпоксії (механічної асфіксії). Свідомість і чутливість не порушуються.

Відновлення тону м'язів відбувається у зворотному порядку: першою «включається» діафрагма, а останніми – дрібні м'язи. Збудливість та скоротливість м'язів зберігається.

У терапевтичних дозах препарати не виявляють вираженої дії на ЦНС, серцево-судинну систему та обмін речовин.

За тривалістю дії міорелаксанти поділяються на препарати:

- короткої дії (5-10 хвилин) – суksamетонію йодид;
- середньої дії (20-30 хвилин) – векуронію бромід;
- тривалої дії – тубокурарину хлорид.

Показання до застосування та взаємозамінність

Кероване дихання та релаксація при наркозі, полегшення репозиції кісткових уламків, вправлення вивихів (усі міорелаксанти).

Гіперкінези (меліктин).

Інтубація трахеї (суksamетонію йодид, диплацин, меліктин).

Для зневоднення очного яблука (диплацин).

Паркінсонізм (меліктин).

Побічна дія

Всі недеполяризуючі міорелаксанти – гістамінолібератори, тому можуть викликати псевдоалергічні реакції, особливо бронхоспазм.

Іноді через 10-12 год після введення суksamетонію йодиду може виникнути біль у м'язах.

Протипоказання

Міорелаксанти не застосовуються при міастенії, у ранні строки вагітності.

Меліктин не слід приймати при порушеннях функції печінки та нирок, декомпенсації серцевої діяльності.

Суksamетонію йодид протипоказаний дітям грудного віку і при глаукомі (можливе різке підвищення внутрішньоочного тиску).

Фармакобезпека

Міорелаксанти треба вводити тільки після інтубації хворого та введення на штучне кероване апаратне дихання.

Міорелаксанти несумісні з адреноміметиками, гепарином, строфантином, гормонами кори надниркових залоз, наркотичними анальгетиками.

Ефект міорелаксантів можна припинити препаратами калію або антихолінестеразними засобами, які сприяють накопиченню медіаторного ацетилхоліну.

Засоби для інгаляційного наркозу (ефір), антибіотики (аміноглікози-ди, амфотерицин В, поліміксин В, лінкоміцин), аймалін, хінідин, фурсемід, кислота етакринова, діазепам підвищують нервово-м'язову блокаду, викликаючи тубокурарин-хлоридом.

Тубокурарин-йодид зменшує чутливість міокарда до катехоламінів.

Антихолінестеразні засоби, що сприяють накопиченню ендogenous ацетилхоліну, потенціюють дію легкокураре.

Нервово-м'язову блокаду деполяризуючого типу можна знизити ефедрином або кокарбоксилазою, які прискорюють реполяризацію постсинаптичних мембран.

Антихолінестеразні засоби, новокаїн, новокаїнамід, хінідин, антибіотики (аміноглікозиди, амфотерицин В) потенціюють дію дитиліну.

Порівняльна характеристика препаратів

Суксаметонію йодид – міорелаксant швидкої, але короткої дії. За хімічної структурию являє собою подвійну молекулу ацетилхоліну. Завдяки короткочасній релаксуючій дії зручний для інтубації хворих. Відносно мала стійкість дитиліну забезпечує добре контрольовану і легко керовану міорелаксацію.

Векуронію бромід застосовують при різних хірургічних втручаннях, у тому числі при операціях на серці.

Диплацин за силою курареподібної дії поступається d-тубокурарину. Має велику широту терапевтичної дії, не викликає ларинго- та бронхоспазму. У великих дозах може підвищувати АТ.

Тубокурарину хлорид – алкалоїд, який до сьогоднішнього дня залишається одним з кращих міорелаксантів.

Препарат блокує переважно Н-холінорецептори скелетних м'язів, а у великих дозах і Н-холінорецептори вегетативних гангліїв. Внаслідок цього при швидкому його введенні спостерігається зниження АТ. Сприяє вивільненню гістаміну з тканин, що може призвести до бронхоспазму, підвищеній саливації, підсиленій секреції залоз шлунка. Вводять його, як і більшість міорелаксантів, тільки після інтубації хворого та переводу на штучне кероване апаратне дихання.

Меліктин – алкалоїд, відрізняється від попередніх препаратів здатністю всмоктуватися в ШКТ. Не викликає тотального розслаблення всієї скелетної мускулатури, дихальні м'язи зберігають свою активність. Застосовується при хворобі Паркінсона та захворюваннях, які супроводжуються підвищенням м'язового тону та розладом рухових функцій.

Піпекуронію бромід за структурою близький до векуронію броміду, препарат середньої тривалості дії, наділений малою кумулятивною здатністю.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Векуронію бромід (Норкурон)	ліоф.пор.д/і 0,004
Диплацин	р-н д/і 2 %
Меліктин	табл. 0,02
Піпекуронію бромід (Ардуан)	пор.д/і 2 мг/мл
Суксаметонію йодид (Дитилін)	р-н д/і 2%
Тубокурарину хлорид	р-н д/і 0,01 г/мл

ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПЕРИФЕРИЧНІ

АДРЕНЕРГІЧНІ ПРОЦЕСИ

Спрямована дія лікарських засобів на адренергічні структури сприяє або їх активації, або гальмуванню, що дозволяє регулювати в потрібному напрямку стан тонусу судин, артеріальний тиск, величину серцевого викиду, просвіт бронхів, вуглеводний обмін.

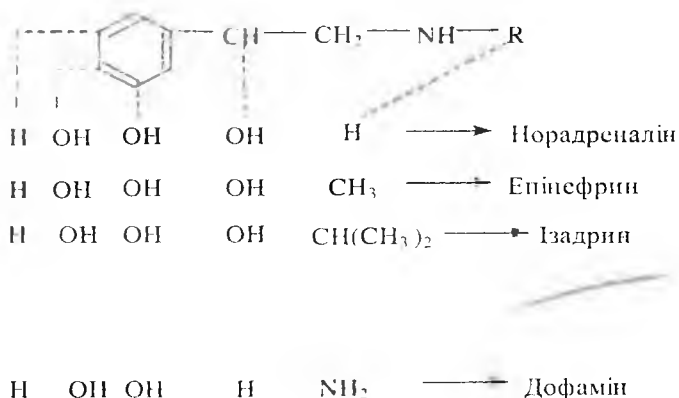
Широке використання препаратів цієї групи для ліквідації термінальних станів (шоку, колапсу, важкого бронхоспазму, анафілаксії, гіпоглікемічної коми), висока вибіркковість їхньої дії вимагає від провізора та лікаря знань номенклатурні, принципів дозування, уміння розбиратися в механізмах дії, особливостях фармакодинаміки, вирішувати питання раціонального використання і взаємозаміни адренергічних засобів.

АДРЕНЕРГІЧНІ ЗАСОБИ (АДРЕНОМІМЕТИКИ)

Вихідними продуктами для синтезу адреналіну і норадреналіну є дві амінокислоти - фенілаланін і тирозин (Рис.18). Синтез катехоламінів проходить у цитоплазмі нейронів. Дофамін, який утворився внаслідок синтезу, поглинається спеціальними гранулами, у яких відбувається його перетворення в медіатор - норадреналін. У хромафінній тканині надниркових залоз внаслідок введення метильної групи з норадреналіну утворюється адреналін. Таким чином, у нервовій тканині (симпатичні волокна, ЦНС) процес утворення катехоламінів відбувається лише до стадії норадреналіну, тоді як у мозковому шарі надниркових залоз синтезується, здебільшого, адреналін (понад 90%) і невелика кількість норадреналіну (схема 1). Інактивація норадреналіну і адреналіну проходить, головним чином, за допомогою двох ферментів катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) і моноаміноксидази (MAO). Норадреналін, адреналін, дофамін є катехоламінами, оскільки в 3 і 4 положеннях ароматичного кільця мають оксигрупи.

Як і холінорецептори, рецептори, що реагують з катехоламінами, неоднорідні.

Норадреналін активує, в основному, α -рецептори, адреналін - ті й інші (β - сильніше), а ізопропілнорадреналін (ізадрин) - тільки β_1 - та β_2 -рецептори.



Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
26	282	7	26%	Формотерол (Форадил), ібопамін (Ескандин), ізоксупрін (Дувадилан), каберголін (Достинекс), хінаголід (Норпролак), бамбутерол (Бамбек), лофексидин (Бритлофекс), тетризолін (Тизин, Візин), Нокспрей

Класифікація

Препарати цієї групи збуджують адренорецептори. У залежності від впливу на той чи інший тип рецепторів адреноміметики поділяються на:

α_1 -адреноміметики (комбіновані*)	α_2 -адреноміметики	β_1 -адреноміметики та β_2 -адреноміметики	$\beta_1 + \beta_2$ -адреноміметики	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ -адреноміметики, стимулятор дофамінових рецепторів
Норадреналін Фенілефрину г/х Тетризолін (Візин, Тизин) Ксилометазолін Оксиметазолін Нокспрей*	Гуанфацин Клонідин	Добутамін Фенотерол Сальбутамол Тербуталін Кленбутерол Сальметерол	Ізопреналін Орципреналіну сульфат	Епінефрин Ефедрину г/х Допамін

Механізм дії

Усі препарати цієї групи подразнюють різні типи адренорецепторів (Рис. 19).

Так, **α_1 -адреноміметики** стимулюють α_1 -адренорецептори судин; **α_2 -адреноміметики** - α_2 -адренорецептори судинорухового центру та симпатичних волокон; **β_1 -адреноміметики** - β_1 -адренорецептори міокарда;

β_2 -адреноміметики діють на β_2 -адренорецептори бронхів та матки; **$\beta_1 + \beta_2$ -адреноміметики** - на $\beta_1 + \beta_2$ -адренорецептори бронхів, матки та міокарда; **$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ -адреноміметики** активізують $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ -адренорецептори, а **стимулятор дофамінових рецепторів** збуджує дофамінові рецептори.

Тетризолін - симпатоміметичний засіб для застосування в офтальмології та отоларінгології, який стимулює α_1 -адренорецептори, практично не впливаючи (або виявляючи слабку дію) на β -адренорецептори. Як симпатоміметичний амін тетризолін виявляє судинозвужувальну дію і, таким чином, зменшує набряк тканин та ексудацію.

Механізм дії катехоламінів на серце, а також на вуглеводний і жировий обмін пов'язаний з їхньою активуючою дією на фермент

аденілатциклази. Цей фермент каталізує утворення з АТФ циклічного 3,5-аденозинмонофосфату (3,5-АМФ). Останній переводить неактивну форму фосфорилази в активну. Фосфорилаза забезпечує швидкий глікогеноліз, необхідний для забезпечення енергією посиленних серцевих скорочень. Іншою функцією 3,5-АМФ є підвищення пропускну здатності мембран м'язових волокон для кальцію, який і зумовлює позитивний інотропний ефект.

Фармакодинаміка

Адреноміметичні засоби справляють в органах ті ж ефекти, які спостерігаються при подразненні постгангліонарних симпатичних нервів. Найбільше практичне значення має дія адреноміметиків на серцево-судинну систему, тонус непосмугованих м'язів бронхів і обмін речовин.

Слід мати на увазі, що в багатьох органах та тканинах є різні типи адренорецепторів. З активацією α_1 -адренорецепторів, в основному, пов'язані збуджуючі ефекти катехоламінів, тоді як з активацією β -адренорецепторів – гальмівні (виключаючи серце).

Фізіологічна роль пресинаптичних α_2 -адренорецепторів полягає в їх участі в системі зворотного негативного зв'язку, який регулює вивільнення норадреналіну. При збудженні α_2 -адренорецепторів гальмується вивільнення норадреналіну. Стимуляція цих рецепторів викликає агрегацію тромбоцитів.

α_2 -адренорецептори збуджуються, в основному, **адреналіном**, який циркулює в крові.

Судинозвужувальна дія катехоламінів на різні судини неоднорідна. Вона виявляється, в першу чергу, на периферійних судинах. Внаслідок периферійного

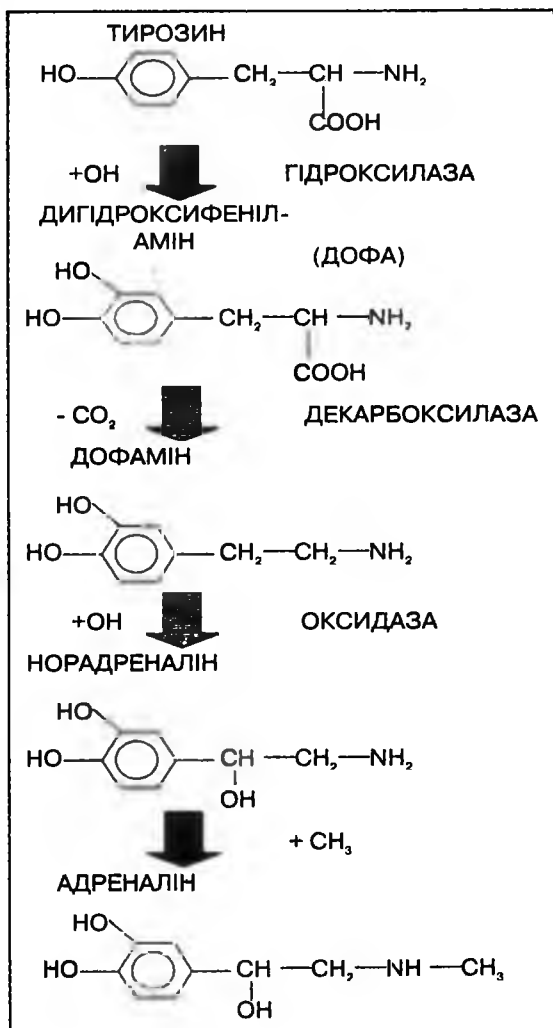


Рис. 18 Синтез норадреналіну та адреналіну.

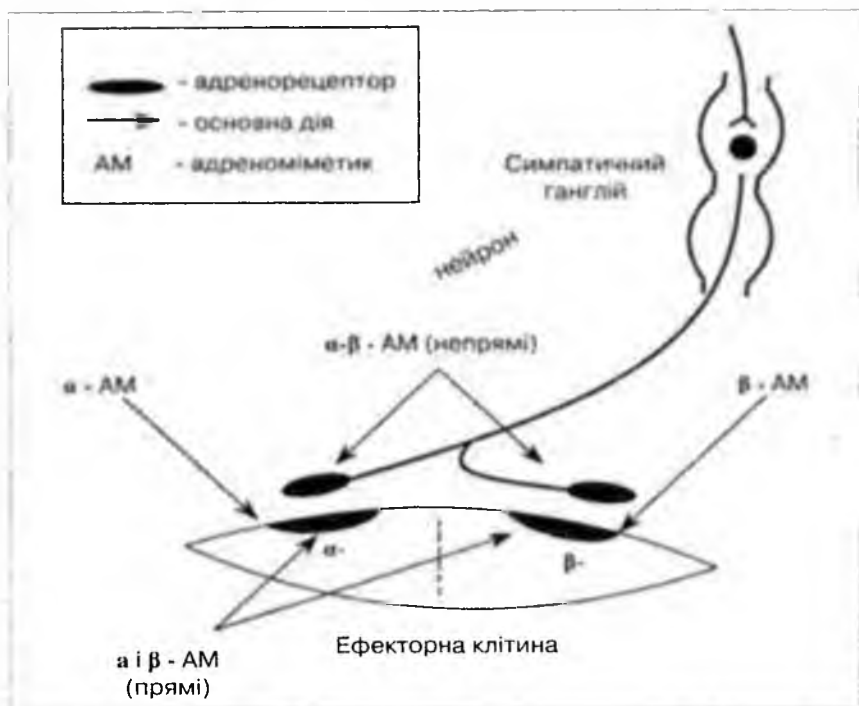


Рис. 19 Локалізація дії адренергічних препаратів.

спазму судин тканинний кровотік знижується, об'єм активно циркулюючої крові зменшується, відбувається так звана "централізація" кровообігу. Така централізація кровообігу може бути корисною у випадках колапсу, коли погіршується кровопостачання життєво важливих органів.

У цілому, судини малого кола кровообігу слабше реагують на катехоламіни, ніж судини великого кола. Судини серця і мозку (через β_2 -адренорецептори) відповідають на вплив катехоламінів розширенням, що сприяє поліпшенню живлення мозку і серця (Рис. 20).

Там, де переважають β_2 -адренорецептори, адреналін має судинорозширювальну дію, тоді як норадреналін практично звужує усі судини, крім вільцевих, у яких переважають β_2 -адренорецептори. Оскільки загальний об'єм судин скелетних м'язів, які розширює адреналін, достатньо великий, діастолічний тиск при призначенні цього засобу, звичайно, знижується, а систолічний тиск крові, навпаки, підвищується, внаслідок різкого підсилення роботи серця. На відміну від адреналіну, норадреналін - один з найбільш активних і надійних судинозвужуючих засобів. Норадреналін розглядають як крайній з адреноміметиків для лікування гострих гіпотоній.

Таким чином, якщо адреналін підвищує артеріальний тиск (систолічний) в основному за рахунок підсилення роботи серця, то норадреналін - за рахунок звуження судин.

Адреналін чинить стимулюючу дію безпосередньо на серце. У серці знаходяться β_1 -адренорецептори, тому ізольоване серце відповідає на дію адренергічних речовин різким посиленням і прискоренням скорочень. Адреналін використовують тільки при зупинці серця як засіб швидкої допомоги.

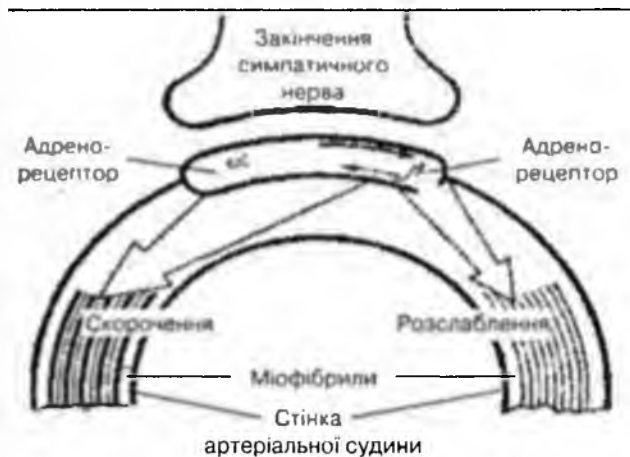


Рис. 20 Схема функціональної взаємодії α і β адренорецепторів між собою та їх вплив на гладку мускулатуру артеріальної стінки.

При введенні адреналіну у вену настає прискорення пульсу, але при подальшому підвищенні артеріального тиску кількість серцевих скорочень зменшується. Брадикардія зумовлена зростанням АТ, наслідком чого є подразнення барорецепторів дуги аорти і рефлекторне збудження центрів блукаючих

нервів. Позитивному інотропному ефектові адреноміметиків сприяє також зростання концентрації цАМФ та збільшення Ca^{2+} у кардіоміоцитах. Серце в таких умовах опиняється під одночасною дією двох протилежних впливів: стимулюючого прямого і гальмівного рефлекторного, що може викликати серцеві аритмії. Таке зростання роботи серця потребує збільшеного забезпечення міокарда киснем: підвищується потреба в ньому. У випадках кардіогенного шоку, в основі якого лежить ішемія міокарда, адреналін зменшує потребу міокарда в кисні та поглиблює ішемію.

Адреналін знижує, норадреналін практично не впливає на тонус непосмугованих м'язів бронхів, зменшує гострий набряк їх слизової оболонки, а також м'язів матки.

Адреналін підвищує обмін речовин, сприяє ліполізу. Також чітко проявляється дія адреналіну на вуглеводний обмін. Він різко посилює розщеплення глікогену до глюкози. Разом із глюкозою вживається інколи як речовина ісвідкладної терапії при передозуванні інсуліну. Норадреналін майже не впливає на вуглеводний обмін. У клітинах жирової тканини адреналін активує β_3 -адренорецептори, стимулює ліполіз, внаслідок чого в крові зростає вміст вільних жирних кислот. (Табл. 13).

До адреноміметичних засобів непрямої дії належить **ефедрин**. Позбавлений, на відміну від адреналіну, фенолових гідроксилів, ефедрин не реагує з адренорецепторами. Таким чином, він збуджує адренорецептори не прямо, а через медіатор – норадреналін. Ефедрин викликає ефекти, що виникають внаслідок стимуляції симпатичних нервів. На обмін вуглеводів і ліпідів ефедрин суттєво не впливає. Проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, ефедрин збуджує ЦНС і може викликати стан ейфорії.

Таблиця 13

Типова локалізація адренорецепторів і зміни функцій органів, що спостерігаються при їх стимуляції

Органи	Тип рецептора	Зміна функцій при стимуляції рецептора
Гладка мускулатура судин шкіри, слизових оболонок, брижі, органів черевної порожнини	α_1	Звуження судин
Пресинаптична мембрана, судино-руховий центр, судини	α_2	Розширення судин
М'яз, що розширює зіницю	α_1	Мідріаз (розширення зіниці)
Серце	β_1	Збільшення сили і частоти скорочень, провідності, автоматизму
Бронхіальні м'язи	β_2	Розслаблення бронхів
Гладка мускулатура судин скелетних м'язів	β_1	Розширення судин
Судини:		
-коронарні	α_1	Звуження судин
	β_1	Розширення судин
-легеневі	α_1	Звуження судин
	β_2	Розширення судин
-ниркові	α_1	Звуження судин
	β_1	Розширення судин
Гладка мускулатура шлунково-кишкового тракту:		
- стінки	α_2 β_2	Зниження тонуусу, перистальтики
- сфінктери	α_1	Підвищення тонуусу
Гладка мускулатура сечового міхура:		
- стінки	β_2	Розслаблення
- сфінктера	α_1	Скорочення
Печінка	β_2 , β_3	Розкладання глікогену (глікогеноліз)
Гладка мускулатура матки	α_1	Посилення тонуусу міометрія
	β_2	Зменшення тонуусу міометрія

Таким чином, можна зробити висновок, що:

- α_1 -адреноміметики викликають звуження судин, підвищення АТ;
- α_2 -адреноміметики справляють гіпотензивний ефект, тобто знижують судинозвужувальні імпульси з ЦНС (гальмується виділення норадреналіну та збудженість судинорухового центру);
- β_1 -адреноміметики викликають кардіостимулюючий ефект;
- β_2 -адреноміметики дають бронхолітичний та токолітичний ефекти;
- $\beta_1 + \beta_2$ -адреноміметики мають кардіостимулюючу та бронхолітичну дію;

α , β , β -адреноміметики викликають кардіостимулюючий ефект; а деякі з них, наприклад, епінефрин та ефедрин підвищують тонус скелетної мускулатури, активують процеси глікогенолізу та ліполізу, дають бронхолітичний та гіпертензивний ефекти. Ефедрин має також "пробуджуючу" цю.

стимулятор дофамінових рецепторів - препарат допамін, спричиняє ваюконстрикторний ефект.

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Найбільш надійний ефект при гіпотонії різного походження (колапс, шок, передозування гангліолітиків, отруєння з пригніченням судинорухового центру) досягається при внутрішньовенному крапельному введенні розчинів норадреналіну, фенілефрину г/х, ефедрину г/х. При інших видах шоку (геморагічному, травматичному) їх застосування протипоказане через збільшення мікроциркуляції в органах і тканинах.

2. При зупинці серця за допомогою довгої голки в порожнину лівого шлуночка вводять 0,5-0,7 ампульного розчину адреналіну (краще розвести в 80 мл фізіологічного розчину). Застосування кардіостимулюючого ефекту обмежене через небезпеку виникнення аритмій. Також при зупинці серця можливе використання добутаміну.

3. Бронхіальна астма. У періоди загострень симптоматична терапія може здійснюватися ефедрином. Усунення нападу досягається інгаляцією розчинами ізопреналіну або епінефрину (за допомогою кишенькового інгалятора), підшкірним введенням розчину адреналіну чи ефедрину або призначенням таблеток ізадрину під язик. Можливе також використання орципреналіну сульфату, сальметеролу та ізопреналіну.

4. Адренергічні препарати вживають при анафілактичному шоку, алергічному набряку та інших алергічних реакціях. При кардіогенному шоку, брадіаритмії використовують орципреналіну сульфат та ізопреналін.

5. При гіпоглікемічній комі використовують епінефрин.

6. При запальних захворюваннях слизових оболонок носа (риніт, фарингіт, синусит, сінна гарячка), а також при проведенні риноскопії або лікувальних процедур - тетризолін (тизин), ксилометазолін, оксиметазолін та нокспрей.

7. При набряку та гіперемії слизової оболонки та кон'юнктиви при подразненні очей, наприклад, внаслідок дії диму, пилу, хлорованої води, алергічних запальних реакціях типу сінної гарячки та у разі підвищеної чутливості до пилку рослин; для зменшення печіння, подразнення, свербежу, болю та слізотечі – тетризолін (візін).

8. Для продовження часу дії і зменшення токсичності місцевих анестетиків при провідниковій і термінальній анестезії використовують епінефрин, фенілефрину г/х або ефедрину г/х. Норадреналін вживати не можна, оскільки він викликає некроз через сильний спазм дрібних судин.

9. При загрозі передчасних пологів використовують фенотерол, салбутамол та тербуталін.

10. При гіпертонічній хворобі застосовують гуанфацин, клонідин.

Побічна дія

При застосуванні **епінефрину** можливе відчуття неспокою, головний біль, тремор.

При введенні **норадреналіну** під шкіру або в м'язи існує небезпека розвитку некрозів.

При застосуванні ***β*-адреностимуляторів** можлива нудота, тремор рук, сухість у роті.

Ксиметазолін, оксиметазолін, тетризолін (тизин), нокспрей викликають сухість у носі.

Тривале застосування ***візину*** може викликати подразнення кон'юнктиви, відчуття різі, печіння, реактивної гіперемії, затуманення зору або в поодиноких випадках – мідріаз. Іноді можуть виникати системні симптоміметичні ефекти.

Протипоказання

Адреноміметики резорбтивної дії протипоказані при хворобах серця, склерозі мозкових і коронарних судин, гіпертонічній хворобі, гіпертиреозі й діабеті. Ці протипоказання не є абсолютними. Якщо за наявності одного з них у хворого розвинеться небезпечна гіпотонія, адреноміметики вживати потрібно, але за їх дією повинен здійснюватись особливо ретельний контроль.

Тетризолін (візін) не можна використовувати при глаукомі, у дітей до 2-х років, у разі підвищеної чутливості до компонентів препарату.

Тетризолін (тизин) – при підвищеній чутливості до тетризоліну, атрофічному риніті, у дітей до 2-х років.

Оксиметазолін не слід використовувати у комплексі з іншими судинозвужуючими засобами та інгібіторами MAO.

Введення ***норадреналіну*** при фторотановому і циклопропановому наркозах протипоказане.

Не рекомендується застосування ***β*-адреноміметиків** у перші три місяці вагітності та перед пологами.

Застосування ***добутаміну*** протипоказане при ідіопатичному гіпертрофічному субаортальному стенозі.

Фармакобезпека

Токсичні ефекти ***адреноміметиків*** пов'язані з їх вираженою вазоконстрикторною дією і небезпечним підвищенням кров'яного тиску. Це може викликати перевантаження міокарда і гостру серцеву слабкість з розвитком набряку легенів. У хворих на атеросклероз різке підвищення кров'яного тиску може призвести до інсульту. Адреноміметики не можна розглядати як засоби для лікування серцевої недостатності, тому що вони підвищують потребу міокарда в кисні та наділені кардіостимулюючою, а не кардіогонічною дією.

Адренергічні препарати не застосовують при травматичному шоку, викликаному крововтратою, тривалому колапсі, оскільки в цих станах уже є компенсаторний (рефлекторний) спазм судин. Останній під дією цих препаратів може посилитися та викликати ішемію (некроз) в органах.

***α*-адреноміметики** несумісні з антидіабетичними пероральними засобами, антикоагулянтами непрямої дії, седативними, серцевими глікозидами, симптомоміметиками, сульфаніламидами.

***β*-адреноміметики** несумісні з антиаритмічними, пероральними антидіабетичними засобами, антикоагулянтами непрямої дії, протисудомними, седативними, серцевими глікозидами, сульфаніламидами, з іншими бронхолітиками з групи адреноміметиків, інгібіторами MAO, *β*-адреноблокаторами, препаратами кальцію, вітаміном D, мінералокортикостероїдами.

α - β -адреноміметики несумісні з пероральними антидіабетичними засобами, антикоагулянтами непрямої дії, седативними, серцевими глікозидами, симпатолітиками, сульфаніламидами, діуретиками, інсулінами, міорелаксантами, іншими бронхолітиками з групи адреноміметиків, інгібіторами MAO, β -адреноблокаторами, препаратами кальцію, вітаміном D, мінералокортикостероїдами.

Епінефрин несумісний з аміназином, пеніциліном, еуфіліном, фенобарбіталом, седуксеном, натрію бромідом, дигітоксеном, дикумарином, дибазолом, галоперидолом.

Виникненню аритмії сприяє викликана **епінефрином** підвищена потреба міокарда в кисні. Небезпека виникнення аритмії обмежує застосування адреналіну для боротьби з судинним колапсом.

Фенілефрину α х несумісний з ацетилхоліном, бутамідом, бензогексонієм, фенобарбіталом, дигітоксеном, дикумарином, магнію сульфатом, стрептоцидом, седуксеном, натрію бромідом.

Ізопреналін несумісний з бутамідом, фенобарбіталом, дигітоксеном, дикумарином, стрептоцидом, седуксеном, дифеніном, прозеріном.

Ксилометазолін не призначають при хронічному нежитті.

Тривале застосування **тизину** може викликати вторинний набряк слизової носа.

Не рекомендується змішувати очні краплі **візін** з будь-якими іншими краплями.

Якщо протягом 72 год стан не поліпшується або подразнення чи почервоніння зберігається чи збільшується, слід припинити застосування **візину**.

Пацієнтам з важкими захворюваннями серцево-судинної системи (ІХС, АГ), феохромоцитомою, порушенням обміну речовин (гіпертиреоз, цукровий діабет), а також хворим, які отримують інгібітори MAO чи інші препарати, здатні підвищити АТ, **тетризолін (візін, тизин)** слід призначати лише у тому разі, коли можлива користь від його застосування переважає потенційний ризик. Хворим із глаукомою застосовувати препарат можна тільки за призначенням лікаря та під його наглядом. Дуже часто використання може спричинити гіперемію кон'юнктиви. Застосовувати **тетризолін** у період вагітності та годування груддю можна лише у тому разі, коли потенціальна користь внаслідок його використання перевищує можливий ризик.

Тизин застосовують за необхідності, але не частіше ніж 1 раз на 4 години. Його не слід застосовувати більше 3-5 днів; повторне застосування можливе тільки через кілька днів.

Комбіноване застосування **тизину** з інгібіторами MAO або з трициклічними антидепресантами може призводити до підвищення АТ, що зумовлено судинозвужуючою дією препарату.

Розчин **добутаміну** несумісний в одному шприці з 5% розчином бікарбонату натрію або іншим лужним розчином.

Ефедрин не слід застосовувати перед сном. Препарат спричиняє наркотичну залежність. Повторне застосування ефедрину призводить до вичерпання запасів медіатора і ослаблення його ефектів. Використання його обмежує тахіфілаксія.

Порівняльна характеристика

α , β -адреноміметики

Епінефрин одержують з надниркових залоз забитої худоби. Судинозвужувальний ефект чітко виявляється при його місцевій дії на тканини

(високі концентрації). При нанесенні розчину адреналіну на слизові оболонки вони відразу бліднуть, що зумовлюється спазмом судин. Резорбтивний дія епінефрину на судини залежить від способу введення його в організм. При підшкірному введенні епінефрину всмоктування відбувається довго внаслідок того, що на місці ін'єкції виникає спазм судин. При такому способі введення ліків у крові утворюється невелика концентрація епінефрину, на яку реагують лише β_2 -адренорецептори, і тому виникає судинорозширювальний ефект. При внутрішньовенному введенні епінефрину його дія на α_1 -адренорецептори судин проявляється повністю. Внаслідок цього настає виражене звуження судин шкіри і органів черевної порожнини, що веде до підвищення АТ.

Ефедрин - алкалоїд, який міститься в різних видах ефедри, за хімічною структурою і фармакологічною дією близький до епінефрину, однак є непрямим адреноміметиком. За силою дії значно поступається епінефрину, але на відміну від епінефрину, ефедрин - стійка сполука, не розщеплюється шлунковим соком, зберігає свою активність після введення перорально, діє в десять разів довше, ніж епінефрин. Збуджує ЦНС подібно до фенаміну. У великих дозах викликає психічне і рухове збудження. Збуджує дихальний центр.

На відміну від епінефрину, ефедрин застосовують при міастенії, нарколепсії, отруєннях снодійними та наркозними, при енурезі (робить чутливим сон); застосовують тільки за призначенням лікаря. Входить до складу "Новодрину", "Солутану", "Ефатину".

Дофамін формально можна віднести до α , β -адреноміметиків, оскільки він активує адренорецептори ($\beta_1 > \alpha_1$). У зв'язку з цим дофамін розширює судини кишечника, нирок, серця, підвищує скоротливість міокарда, збільшує систолічний і хвилинний об'єм крові, не змінюючи її частоти скорочень, ні потреби в кисні міокарда. Поєднання цих ефектів дає змогу використовувати дофамін при кардіогенному та інших видах шоку.

α_1 -адреноміметики

Норадреналін у порівнянні з адреналіном має більш виражену судинозвужувальну дію. Діє на α_1 -адренорецептори вже в початковій концентрації, в 1,5 рази сильніше за адреналін підвищує тонус судин і АТ. Норадреналін вводять лише внутрішньовенно через небезпеку розвитку некрозу тканин внаслідок судинозвужувальної дії.

Фенілефрину $2 \times$ є стимулятором α -адренорецепторів. У порівнянні з норадреналіном і адреналіном підвищує АТ менш різко, але діє довше, оскільки не руйнує КОМТ (не є катехоламіном).

Тетризолін (тизин) має судинозвужувальну, протинабрякову та антиексудативну дію, що призводить до звуження дрібних артеріол, зменшення набряку слизової оболонки носових ходів та зниження ексудації. При місцевому застосуванні практично не резорбується, тому не має побічних ефектів, властивих іншим адреноміметикам. Ефект при використанні препарату розвивається дуже швидко (1 хвилина) і діє протягом 8 годин.

Тетризолін (візін) справляє судинозвужувальну, протинабрякову та антиексудативну дію при закапуванні в кон'юнктивальний мішок ока без розвитку мідріазу або феномену рикошета у вигляді реактивної гіперемії. Ефект при використанні візину розвивається через декілька хвилин і триває до 4 годин. Використання препарату сприяє зменшенню печіння, подразнення, свербіжу, болу та сльозотечі.

Ксилометазолін викликає більш тривале звуження периферичних судин. Застосовують, головним чином, при гострих ринітах, гайморитах, алергічних кон'юнктивітах. Не рекомендується при хронічному нежиті вживати понад п'ять днів (некроз слизової оболонки).

Оксиметазолін - α_1 -адреноміметик з тривалістю судинозвужуючої дії 10-12 год. Використовується в ЛОР-практиці.

Нокспрей – судинозвужуючий препарат, що містить оксиметазолін, ментол, камфору та інші. Використовується при алергічних ринітах, синуситах, гайморитах, фронтитах, евстахіїтах, середньому отиті, при проведенні риноскопії та інших маніпуляціях у назофарингіальній зоні. Препарат призначається дітям (після 6 років) та дорослим не більше ніж на 7 дів.

β -адреноміметики

Ізопреналін, збуджуючи β_1 - і β_2 -адренорецептори, розширює бронхи, викликає тахікардію, збільшує серцевий викид, знижує АТ, підвищує потребу міокарда в кисні, послаблює тонус матки. Широко застосовується при бронхіальній астмі і інколи при кардіогенному шоку, порушеннях атриовентрикулярної провідності.

Орципреналіну сульфат вибірково збуджує β_2 -адренорецептори, не викликає тахікардії, не змінює АТ.

Фенотерол - замітник орципреналіну, більш тривалої дії. Під назвою Партусистен застосовується для послаблення скорочувальної активності та тонусу матки при загрозі передчасних пологів.

Сальбутамол збуджує β_2 -адренорецептори, у лікувальних дозах не викликає тахікардії та змін артеріального тиску. У вигляді сиропу застосовується у педіатричній практиці.

Добутамін збуджує тільки β_1 -адренорецептори. Застосовують при декомпенсації серця, пов'язаній з органічними захворюваннями серця або з хірургічним втручанням на серці. Призначають тільки дорослим.

Тербуталін за фармакологічною дією близький до сальбутамолу.

Кленбутерол за структурою та за дією близький до сальбутамолу та тербуталіну. При внутрішньому прийманні швидко всмоктується, при інгаляції викликає швидкий та тривалий терапевтичний ефект (близько 12 годин).

Сальметерол – селективний β_2 -адреностимулятор, володіє пролонгованою дією, тому використовується 1 раз на добу.

Таблиця 14

Сила і тривалість дії адреноміметиків на рецептори

Агоністи	Адренорецептори			Тривалість
	α_1	β_1	β_2	
Допамін	++	++	+	++
Епінефрин	+++	++++	+++	+
Ефедрин	+	+++	++	+
Ізопреналін	-	++	++	++
Кленбутерол	-	-	+++	++++
Норадреналін	++++	+	+	+
Орципреналін	-	+	+++	++++
Сальбутамол	-	+	+++	++++
Сальметерол	-	++	++	+++
Тербуталін	-	+	+++	++++
Тетризолін	+++	-	-	++

Таблиця 15

Порівняльна характеристика основних адреноміметиків

Поклониси	Епінефрин	Норадреналін	Дофамін	Ефедрин	Фенілефрину гідрохлорид	Добутамін	Сальбутамол	Ізопреналін
Судознотужувальна (пресорна) дія*	1	2	0,5	0,02	0,05-0,1	-	-	-
Тривалість пресорної дії*	1	2	2	7-10	3-5	-	-	-
Артеріальний тиск	Підвищує	Підвищує	Підвищує	Підвищує	Підвищує	-	Знижує	Знижує
Частота серцевих скорочень	Такікардія	Брадикардія	Помірна такікардія	Такікардія	Брадикардія	Слабка такікардія	Слабка такікардія	Такікардія
Скорочувальність мускулатури	+++	++	++	++	-	++	+	+++
Бронхорозширювальна дія	+++	+	+	++	-	-	+++	++++
Вплив на вуглеводний обмін	++++	+	+	++	-	-	++	+++

Позначення: - відсутність ефекту; + - слабкий; ++ - помірний; +++ - сильний; ++++ - максимальний; * - ефект епінефрину взято за одиницю

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Гуанфацин (Естулік)	табл. 0,5; 1; 2 мг
Добутамін (Добужект, Добутрекс)	конц. д/інф. 0,05 г/мл; ліоф. пор. д/і 0,25
Допамін (Допаміну гідрохлорид, Допастат, Дофамін, Інтропін, Тензамін)	р-н д/інф. 0,01 г/мл; р-н д/і 0,5 %
Епінефрин (Адреналіну гідротартрат, Адреналіну гідрохлорид)	крап. оч. 1 %; р-н д/і 1; 1,8 мг/мл
Ефедрину гідрохлорид	р-н д/і 1; 2; 3; 5%; табл. 2; 3; 10 мг
Ізопреналін (Ізадрин, Новодрин)	табл. 0,005
Кленбутерол (Вентипульмін, Кленасма, Контраспазмін, Спіропент)	табл. 0,02 мг; сироп 0,001 мг/мл
Клонідин (Бапресан, Барклід, Гемітон, Капapresан, Клофелін, Хлофазолін)	табл. 0,075; 0,1; 0,2; 0,3 мг; р-н д/і 0,1; 0,075; 0,15 мг/мл; крап. оч. 0,125; 0,25; 0,5 %
Ксилометазолін (Длянос, Галазолін, Десконазал, Ксилобене, Назенспрей, Окуклія, Отривін, Синутаб, Фармазолін-Н)	гель 0,05; 0,1 %; крап. 0,05; 0,1 %; наз. аер. 0,1 %
Норадреналін (Адренор, Нор-Ексадрин, Норадрек)	р-н д/і 1; 2 мг/мл
Нокспрей	аер., фл.
Оксиметазолін (Африн, Леконіл, Називін, Назол, Фазин)	крап. 0,25; 0,5 мг/мл; наз. аер. 0,05 %
Орципреналіну сульфат (Алупент, Астмопент, Новаспазмол)	аер. інг. доз. 0,75 мг/д.; табл. 0,02; р-н д/і 0,5 мг/мл
Сальбутамол (Алопрол, Аеролін, Астмал, Бронховалас, Вентолін, Саламол, Сальбувент, Сальбупарт, Ековент)	табл. 2; 4; 8 мг; р-н д/і 1 мг/мл; інг. р-н 1; 5 мг/мл; інг. пор. 200; 400 мкг/д.; сироп 0,4 мг/мл
Сальметерол (Азрол, Сальметер, Серевент)	аер. інг. доз. 25; 50 мкг/д.
Тербуталін (Арубендол, Бриканил, Тербул)	аер. інг. доз. 0,25 мг/д.; інг. р-н 0,01 г/мл; р-н д/і 0,5 мг/мл; табл. 2,5; 5 мг; капс. 7,5 мг
Тетризолін (Тизин)	наз. р-н 0,1; 0,05 %
Тетризолін (Візин)	крап. оч. 0,05 %
Фенотерол (Беротек, Партусистен, Фтагірол)	аер. інг. доз. 0,2 мг/д.; табл. 5 мг; р-н д/і 50 мкг/мл

АНТИАДРЕНЕРГІЧНІ ЗАСОБИ

Фармакомаркетинг

INN	Торговельні марки	Кількість у світі		Перелік нових препаратів
		Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
62	790	11	17,7%	Пенбутолол (Бетапресин), бетаксолोल (Локрен, Бетоптик), бісопролол (Конкор), карведилол (Кредекс, Дилатренд), левобунолол (Бетаган), індорамін (Доралезе), картеолол (Картрол), небіволол (Небілет), тера- зозин (Корнам, Хайтрин), альфузозин (Дальфаз, Даль- фаз СР), тамсулозин (Омнік)

Класифікація та препарати

Всі антиадренергічні засоби розподіляють на дві основні групи:
адреноблокатори
симпатолітики

Відповідно з наявністю двох видів адренорецепторів адреноблокатори підрозділяють на α - і β -адреноблокатори.

Адреноблокатори				Симпатолітики
$\alpha_1 + \alpha_2$; α_1^* -, α_{1A} - і α_2^{**} -адреноблокатори	β_1 -адрено- блокатори	$\beta_1 + \beta_2$ - адренобло- катори	Гібридні $\alpha + \beta$ -адренобло- катори	
Доксазозин* (Кардура) Альфузозин* Тамсулозин Йохімбін** Теразозин* Празозин* Піроксан Фентоламін Дигідроерготамін Ніцерголін	Атенолол Бетаксолोल Метопролол Ацебутолол Талінолол	Пропранолол Окспренолол Соталол Піндолол Надолол	Лабеталол Проксодолол ~~Карведилол~~	Резерпін

α_1 -адреноблокатори поділяються на 2 групи:
 α_{1A} -адреноблокатори (тамсулозин (омнік)) та α_{1B} -адреноблокатори (докса-
 зозин (кардура), празозин, теразозин)

Механізм дії

Препарати цієї групи виявляють блокуючу дію на різні види адрено-
 рецепторів:

$\alpha_1 + \alpha_2$ - і α_2 -адреноблокатори блокують α_1 , α_2 -
 адренорецептори, перешкоджаючи їхньому зв'язку з катехоламінами;

β_1 -адреноблокатори відповідно блокують β_1 -адренорецептори;
 $\beta_1 + \beta_2$ -адреноблокатори діють на обидва види β_1 та β_2 -
 адренорецептори;

гібридні $\alpha + \beta$ -адреноблокатори мають блокуючу дію як на α -, так і на β -адренорецептори.

Механізм дії **доксазозину (кардура)** у хворих с ДГПЗ зумовлений селективною блокадою постсинаптичних α_1 -адренорецепторів, які знаходяться у судинах, стромі та капсулі передміхурової залози та у шийці сечового міхура. Доксазозин (кардура) є сильним блокатором підтипу α_{1A} -адренорецепторів, які складають біля 70% усіх підтипів рецепторів передміхурової залози. Саме цим пояснюється його ефективність у пацієнтів з ДГПЗ.

Симпатолітики не мають прямої блокуючої дії на адренорецептори, але вони зменшують запаси норадреналіну в пресинаптичній мембрані.

Фармакодинаміка

α -адреноблокатори зменшують або цілком припиняють симпатичний судинозвужувальний вплив. Тому у фармакодинаміці α -адреноблокаторів головними є судинорозширювальна (особливо артеріол і прекапілярів), гіпотензивна дії. Внаслідок цього поліпшується кровопостачання мозку, шкіри, слизових оболонок.

Судинний тонус при введенні **α -адреноблокаторів** суттєво не змінюється. Значною мірою послаблюється лише судинозвужувальна дія циркулюючого в крові адреналіну, тому що α -адреноблокатори легше блокують дію адреналіну і значно важче (в токсичних дозах) – норадреналіну.

β -адреноблокатори характеризуються трьома видами дії – антиангінальною, антиаритмічною, антигіпертензивною.

Антиангінальна дія пов'язана зі зніманням позитивних інотропного та хронотропного ефектів катехоламінів (зниження частоти та сили серцевих скорочень). Це, в свою чергу, усуває конфлікт між забезпеченням серця киснем і необхідністю в ньому міокарда. Знижуючи потребу в кисні, β -адреноблокатори зменшують ступінь ішемії міокарда, виявляючи таким чином ефективність при ішемічній хворобі серця.

Антиаритмічна дія пов'язана зі зниженням збудження та автоматизму провідної системи серця, оскільки препарати блокують β -адренорецептори синусового вузла.

Антигіпертензивний ефект пов'язаний зі зменшенням серцевого викиду та активності ренінагіпертензивної системи. Опір периферичних судин під дією β -адреноблокаторів може рефлекторно збільшуватися через зменшення серцевого викиду. Антигіпертензивній дії β -адреноблокаторів сприяє зумовлена ними блокада адренорецепторів нефрона, внаслідок чого зменшується надходження у кров реніну й утворення ангіотензину II (Схема 1).

β -адреноблокатори відрізняються не тільки спроможністю блокувати β_1 - та β_2 -адренорецептори, але наявністю чи відсутністю мембраностабілізуючої або внутрішньої симпатоміметичної активності.

Мембраностабілізуючою активністю наділені **пропранолол, окспренолол, піндолол**. Вона полягає у зменшенні проникності мембрани для іонів натрію, калію і не пов'язана з блокуванням β -адренорецепторів.

Внутрішню симпатоміметичну активність мають **піндолол, окспренолол**. Ця властивість полягає у здатності цих препаратів взаємодіяти з адренорецепторами, активувати їх, викликати невеликий адреноміметичний ефект, але одночасно запобігати реакції цих самих рецепторів на медіатор нервового імпульсу чи адреноміметичні препарати. Внутрішня симпатоміметична активність запобігає розвитку повного блоку β -адренорецепторів і пов'язаних з цим ускладнень.

Під дією симпатолітиків тонус судин знижується, зменшуються рефлекторні реакції серцево-судинної системи на різні стимули, артеріальний тиск знижується, особливо якщо він був підвищений. Найважливішим у дії симпатолітиків є їхній вплив на серцево-судинну систему, зокрема, гіпотензивний ефект, заради якого їх застосовують для лікування гіпертонічної хвороби.

Таким чином, **α -адреноблокатори**, крім йохімбіну, тамсулозину, викликають розширення периферичних судин і гіпотензивний ефект. Такі препарати, як *тамсулозин (омнік)*, *теразозин*, *доксазозин (кардура)*, *альфузозин (дальфаз, дальфаз СР)* знижують тонус гладкої мускулатури простатичної частини уретри, а йохімбін покращує кровопостачання органів малого таза та підвищує потенцію. **β_1 - та $\beta_1 + \beta_2$ -адреноблокатори** викликають антиангінальний, антиаритмічний та антигіпертензивний ефекти.

Гібридні $\alpha + \beta$ -адреноблокатори наділені антиангінальним, антиаритмічним і гіпотензивним ефектами, а також розширюють периферичні судини, а проксодолол знижує внутрішньоочний тиск.

Симпатолітики мають гіпотензивний ефект та розширюють периферичні судини.

Показання до застосування та взаємозамінність

- ГХ (всі антиадренергічні засоби, крім йохімбіну, тамсулозину (омнік), соталолу);
- ГХС (β -адреноблокатори, проксодолол);
- гіпертонічний криз (піроксан, фентоламін, гібридні $\alpha + \beta$ -адреноблокатори);
- хронічна серцева недостатність (теразозин);
- психогенна імпотенція, атонія сечового міхура (йохімбін);
- аденома простати (доксазозин (кардура), тамсулозин (омнік), альфузозин (дальфаз, дальфаз СР), теразозин);
- симптоматичне лікування дизурії при аденомі простати (альфузозин (дальфаз, дальфаз СР));
- облітеруючий ендартеріїт, хвороба Рейно, трофічні розлади (виразки, що погано загоюються, пролежні, відмороження) (празозин, доксазозин (кардура), піроксан, фентоламін, дигідроерготамін);
- мігрень (дигідроерготамін, ніцерголін);
- діагностика феохромоцитом (фентоламін);
- морфінна та алкогольна абстиненція (піроксан);
- тахіаритмія (β -адреноблокатори, проксодолол);
- глаукома (проксодолол);
- морська хвороба (піроксан);
- шкірний свербіж (піроксан).

Специфічними показниками до призначення α -адренолітиків є феохромоцитома – гормонально активна пухлина мозкового шару надниркових залоз. Для неї характерне миттєве підвищення АТ, жорстка тахікардія та інші симптоми зайвої секреції адреналіну. Оскільки в генезі кризів при цьому захворюванні на відміну від гіпертонії бере участь лише адреналін, а не норадреналін, α -адренолітики є активними речовинами при лікуванні та діагностиці феохромоцитом.

Симпатолітики застосовують при гіпертонічній хворобі.

Побічна дія

При застосуванні **α -адреноблокаторів** (крім доксазозину (кардура)) можлива ортостатична гіпотензія, рідко - колапс.

При використанні **доксазозину (кардура)** найчастіше спостерігаються постуральні ефекти, запаморочення, головний біль, стомлюваність, загальне нездужання, набряки, астения, сонливість, нудота, риніт.

При застосуванні **β -адреноблокаторів** можливий бронхоспазм, підвищення периферичного судинного опору, синусова брадикардія, артеріальна гіпотензія, серцева недостатність, ангіоспазм.

Після швидкої відміни **β -адреноблокаторів** протягом декількох діб може розвиватись синдром «позбавлення».

Празозин, теразозин можуть викликати почастішання сечовипускання.

При прийманні великих доз **дигідроерготаміну** можуть розвиватися похолодшення шкіри, тромбози.

При застосуванні **резерпіну** серйозними побічними ефектами, обумовленими центральною дією препарату, є депресія, екстрапірамідні розлади, зниження статевої потенції у чоловіків, порушення менструального циклу у жінок, сонливість, запаморочення внаслідок активації парасимпатичної нервової системи. Можливі також виразка шлунка, брадикардія, міоз, бронхоспазм.

Протипоказання

α -адреноблокатори (крім доксазозину (кардура)) протипоказані при вираженому склерозі коронарних артерій та артерій головного мозку, серцевій недостатності.

Доксазозин (кардура) – при підвищеній чутливості до хіназолінів.

β -адреноблокатори - при застійній серцевій недостатності, бронхоспазмі, тяжких депресіях, інсулінотерапії.

Симпатолітики протипоказані при тяжкій серцевій недостатності, нефросклерозі, вираженому церебральному атеросклерозі, виразковій хворобі шлунка та 12-палої кишки, епілепсії, паркінсонізмі, депресії, феохромоцитомі.

Фармакобезпека

α -адреноблокатори несумісні з трициклічними антидепресантами.

β -адреноблокатори несумісні з наркотичними анальгетиками, інгібіторами холінергастери, трициклічними антидепресантами.

α - β -адреноблокатори несумісні з серцевими глікозидами.

Симпатолітики несумісні з інгібіторами МАО, гормонами кори надниркових залоз, трициклічними антидепресантами, серцевими глікозидами, психостимуляторами.

Ацебутолол не можна поєднувати з антиаритмічними препаратами, хінідином, галогенвмісними засобами для наркозу, препаратами, що містять гідроокис алюмінію.

Пропранолол не можна приймати одночасно з транквілізаторами і нейролептиками, ерготаміном.

Оксспренолол несумісний з дигітоксеном, прозерином, промедолом, стрептоцидом, мезатоном, кофείном, хлороводневою кислотою, ізадрином, дифеніном.

У хворих на цукровий діабет **β -адреноблокатори** посилюють і подовжують викликану інсуліном гіпоглікемію.

Застосовують ***β-адреноблокатори*** для лікування хворих на ішемічну хворобу серця обережно, враховуючи пригнічення *β-адреноблокаторами* скоротливої функції серця, яка при інфаркті міокарда вже знижена.

α-адреноблокатори і ***симпатолітики*** можуть спричинити ортостатичний колапс.

Піроксан зменшує свербіж, прояви абстиненції та морської хвороби. Для ***окспреналалу*** є характерним "синдром відміни".

Доксазозин (кардура) не виявляє негативного впливу на метаболізм, його можна застосовувати у хворих на БА, цукровий діабет, подагру та в осіб похилого віку, а також у пацієнтів з серцевою недостатністю.

Використання ***доксазозину (кардура)*** під час вагітності та лактації можливе лише за умов, коли потенційна користь перевищує можливий ризик. Слід також урахувати, що під час прийому препарату (особливо на початку лікування) може знижуватись здатність керувати транспортними засобами та працювати з потенційно небезпечними механізмами.

Гіпотензивний ефект ***октадину*** починається на 2-4 день.

Перед їдою приймають ніцерголін; після їди: - тамсулозин (омнік), фентоламін, атенолол (атенолол-ЗТ), резерпін.

Порівняльна характеристика препаратів α-адреноблокатори

Доксазозин (кардура) - селективний уроефективний *α₁-адреноблокатор*. Кардура швидко зменшує обструктивні та іритативні симптоми ДГПЗ, покращуючи при цьому показники уродинаміки у 66-71% хворих. У разі застосування препарату 1 раз на добу клінічно значущий гіпотензивний ефект зберігається протягом 24 год. АТ знижується поступово: максимальний ефект розвивається, як правило, через 2-6 годин після застосування препарату. У хворих на АГ АТ під час лікування доксазозином однаковий у положенні лежачи і стоячи. На відміну від неселективних блокаторів *α₁-адренорецепторів*, при тривалому лікуванні доксазозином толерантність до препарату не розвивається. Під час терапії рідко спостерігаються підвищення активності реніну плазми крові і тахікардія. Доксазозин позитивно впливає на ліпідний профіль крові, значно знижує індекс атерогенності, вміст загальних ТГ і загального ХС. У зв'язку з цим, він має перевагу перед діуретиками та блокаторами *β-адренорецепторів*, які негативно впливають на зазначені параметри. Враховуючи встановлений зв'язок АГ і порушень ліпідного обміну з ІХС, сприятлива дія доксазозину одночасно на АТ і рівень атерогенних ліпідів сприяє зниженню ризику розвитку ІХС. Лікування кардурою призводить до регресії гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, пригнічення агрегації тромбоцитів та підвищення активності тканинного активатора плазміногену. Крім того, доксазозин поліпшує чутливість периферичних тканин до інсуліну у хворих з її порушенням.

Тамсулозин (омнік) вибірково та конкурентно блокує постсинаптичні *α_{1A}-адренорецептори*, які знаходяться у простаті, уретрі, шийці сечового міхура, що призводить до зниження їхнього тону та покращення відходження сечі. Одночасно зменшуються симптоми обструкції та подразнення, що пов'язані з аденомою простати. Оскільки здатність препарату впливати на *α_{1A}-адренорецептори* в 20 разів вище, ніж його здатність взаємодіяти з *α_{1B}-адренорецепторами* (які локалізовані в стінці судин), то тамсулозин є простатоспецифічним препаратом, практично не змінює рівень АТ як у хворих з нормальним вихідним АТ, так і у хворих на

гіпертензію. Застосовують препарат при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. Не потребує підбору дози, застосовують 1 раз на добу.

Альфүзозин (дальфаз, дальфаз СР) - селективний α_1 -адреноблокатор, який вибірково блокує рецептори в ділянці трикутника сечового міхура, уретри та передміхурової залози. Препарат знижує внутрішньоуретральний тиск та полегшує сечовиділення. Знижує тонус гладких м'язів артерій і вен, зменшує ЗПОС та системний АТ.

Нахімбін - алкалоїд, селективно блокує центральні та периферичні α_2 -адренорецептори та покращує кровопостачання органів малого таза при порушеннях ерекції, підвищує потенцію. Застосовують при психогенній імпотенції, чоловічому клімаксі, атонії сечового міхура.

Празозин. Особливістю даного препарату є його вибірковий вплив на судинні постсинаптичні α_1 -адренорецептори, що відрізняє його від фентоламіну та інших α -адреноблокаторів, які блокують одночасно α_1 та α_2 -адренорецептори кровоносних судин. Характерною для дії празозину є периферична вазодилатація: має одночасно артеріо- та венорозширювальну дію. Застосовують при різних формах артеріальної гіпертензії, а також для лікування застійної серцевої недостатності.

Теразозин блокує α_{1B} -рецептори артеріальних судин, викликає їхнє розширення, зменшення ЗПОС та зниження АТ. Препарат знижує постнавантаження на серце, має також гіполіпідемічну дію. Крім того, наближає до норми сечовипускання у хворих на аденому передміхурової залози.

Піроксан, крім звичайних властивостей, що характерні для α -адреноблокаторів, наділений седативною, протисвербіжною та снодійною діями. Тому його застосовують, крім звичайних показань, при сверблячих дерматитах, безсонні, лікуванні абстинентного синдрому, для профілактики морської хвороби.

Фентоламін - еталонний α_1 - та α_2 -адреноблокатор з короткочасним гіпотензивним ефектом.

Дигідроергтамін - дигідрований алкалоїд ріжок. Наділений слабкою утеротонічною дією, «заспокійливим» ефектом на судиноруховий центр. Широко застосовується при мігрені.

Ніцерголін за хімічною структурою є аналогом алкалоїдів ріжок. Крім α -адреноблокуючої дії він наділений спазмолітичною активністю, особливо вираженою по відношенню до судин мозку та периферичних судин.

β-адреноблокатори

Атенолол (атенолол-31) є кардіоселективним β_1 -адреноблокатором. Внутрішньою симпатоміметичною активністю не наділений. Відрізняється тривалістю дії. Може призначатись хворим зі схильністю до бронхоспазму та спазму периферичних судин з меншим ризиком, ніж неселективні β -адреноблокатори. Препарат викликає брадикардію.

Метопролол за дією близький до атенололу, однак призначають його 2-3 рази на день. Не рекомендують хворим з бронхоспастичними явищами.

Ацебутолол - препарат нового покоління, селективний β_1 -адреноблокатор. Наділений внутрішньою симпатоміметичною та мембраностабілізуючою активністю. Мало впливає на ЦНС на відміну від інших препаратів даної групи.

Талінолол - кардіоселективний β_1 -адреноблокатор. Не викликає бронхоспазму. Обережно призначати вагітним.

Пропранолол - еталонний $\beta_{1,2}$ -адреноблокатор. Відміна препарату повинна проводитись поступово.

Окспренолол менше притічує міокард, але викликає бронхоспазм.

Піндолол є замінником окспренололу.

Надолол є невибірковим β -адреноблокатором, однак на відміну від інших препаратів не знижує нирковий кровотік і швидкість клубочкової фільтрації. У зв'язку з тривалим ефектом може використовуватись 1 раз (іноді 2 рази) на добу.

Соталол - неселективний β -адреноблокатор, який має виражений антиаритмічний ефект. Основним показанням для нього є аритмія (тахікардія).

Бетаксолол (локрен) - β -адреноблокатор без внутрішньої симпатоміметичної активності. Володіє гіпотензивною дією, попереджає підвищення АТ, не пригнічує серцеву діяльність, не впливає на метаболізм вуглеводів та ліпідів, не знижує екскрецію натрію. У високих дозах володіє слабо вираженою мембраностабілізуючою дією.

Гібридні ($\alpha + \beta$)-адреноблокатори

До цієї групи належать такі препарати, як лабеталол та проксодолол.

Поєднання β -адреноблокуючої та периферичної судинорозширювальної дії забезпечує виражений антигіпертензивний ефект **лабеталолу**.

Проксодолол, на відміну від лабеталолу, має антиішемічну та антиаритмічну дію, знижує (при інстиляції в кон'юнктивальний мішок) ВОТ. Його використовують при ІХС, аритміях, ГХ кризах, відкрито- та закритокутовій формі глаукоми.

Симпатолітики

Резерпін – алкалоїд раувольфії, який має центральну (активує тонус блукаючого нерва) та периферичну (виснажує запаси норадреналіну в надниркових залозах і симпатичних закінченнях нервів) дію. Препарат послаблює нейрогенний та ендокринний контроль над судинним тонусом, що призводить до поступового (8 – 10 днів) зниження АТ.

Виражена седативна дія резерпіну також сприяє послабленню тонізуючих впливів ЦНС на судини. Гіпотензивний ефект після закінчення приймання препарату триває декілька тижнів.

Резерпін показаний для комплексної фармакотерапії усіх форм гіпертонічної хвороби, особливо у людей похилого віку.

Для усунення гіпертонічних кризів резерпін вводять внутрішньовенно 2 – 4 рази на добу.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Альфузозин (Дальфаз, Дальфаз СР)	табл. 0,005; 0,01
Атенолол (Атенолол-ЗТ, Апо-Атенол, Атен, Атенобене, Атеносан, Аткардил, Блокотен, Дигнобета, Катенол, Ормідол, Пренормін, Теноблок, Тензинор, Унілок, Фалітонзин, Хайпотен)	табл. 0,05; 0,025; 0,1
Ацебутолол (Ацекор, Молсон, Сектраль)	табл. 0,2; 0,4
Бетаксолол (Локрен)	табл. 20 мг
Дигідроерготаміну мезилат (Адегон, Дигідергот назальний спрей, Дитамін, Клавігренин, Ергогам)	капс. 2,5; 5 мг; аер. 0,5 мг/д.; р-н д/і 1 мг/мл; кап. per os 2 мг/мл; капс. 5 мг
Доксазозин (Кардура)	табл. 1; 2; 4; 8 мг
Йохімбіну гідрохлорид (Йохімбекс-Гармонія)	капс., табл. 5 мг
Лабеталол (Альбетол)	р-н д/і 1 %; табл. 0,1

Метопролол (Беталок, Вазокардин, Корвітол, Лопресор, Метогексал, Метокард, Спесикор, Егілок)	р-н д/і 1 мг/мл; табл. 0,05; 0,1; 0,2; 0,25; 0,5; драже 0,05; 0,1
Надолол (Апо-Надол, Бетадол, Коргард, Надол, Солдол)	табл. 0,04; 0,08; 0,16
Ніцерголін (Дурацербол, Ніцелін, Руцелін, Серміон, Ерготоп)	капс. 5 мг; ліоф.пор.д/і 5 мг; табл.вкр.об. 10; 20; 30 мг; пор.д/і 4 мг
Експренолол (Каптол, Корлекс, Слоу-Тразикор, Гевакор)	табл. 0,04; 0,08; 0,16; пор.д/і 2 мг
Піндолол (Апо-Піндол, Віскен, Калвіскен, Піндомекс, Пінлок)	табл. 0,005; 0,01; 0,015; р-н д/і 0,02%; р-р per os 5 мг/мл
Піроксан (Піроксан)	табл. 0,15; р-н д/і 1%
Лразозин (Адверзутен, Алпрес, Гіпоназе, Депразолін, Мініпрес, Польпресин, Пратсіол)	табл. 0,5; 1; 2; 10 мг
Проксодолол	краплі очні 10 мг/мл
Пропранолол (Анаприлін, Бетакеп, Індерал, Ново-Пранол, Обзидан, Пропранобене, Пропранур)	табл. 0,01; 0,02; 0,04; 0,08; 0,12; 0,16; р-н д/і 2,5 мг/мл; капс. 0,04; 0,12
Резерпін (Брозерпін, Раупасил, Рауседан, Сандрил, Серпазил)	табл. 0,1; 0,25; 1 мг; р-н д/і 1 мг/мл
Соталол (Гілукур, Дароб, Сотакс, Соталекс, Тахіталол)	табл. 0,08; 0,16; р-н д/і 0,01 г/мл
Галінолол (Корданум)	драже 0,05; 0,1; р-н д/і 0,002 г/мл
Тамсулозин (Омнік)	капс. 0,4 мг
Теразозин (Корнам, Хайтрин)	табл. 1; 2; 5; 10 мг
Фентоламін (Регітин, Фентоламіну гідрохлорид)	р-н д/і 0,01 г/мл; табл. 0,025

ГОРМОНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ГІПОТАЛАМУСА, ГІПОФІЗА, ЩИТОВИДНОЇ, ПАРАЩИТОВИДНОЇ, ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗ ТА СИНТЕТИЧНІ ЦУКРОЗНИЖУЮЧІ ЗАСОБИ

Гормональні препарати – лікарські засоби, що являють собою природні гормони або їх синтетичні аналоги.

Джерела одержання гормональних препаратів

1. Препарати у вигляді екстрактів з ендокринних залоз або з висушеної тканини ендокринних залоз (пітуїтарин, тиреоїдин).
2. Препарати природних гормонів, отримані з крові та сечі тварин і людини (гонадотропіни).
3. Препарати синтетичних гормонів, які за своєю хімічною будовою не відрізняються від природних гормонів (метилтестостерон, преднізолон).
4. Синтетичні препарати з гормоноподібними властивостями, які за хімічною структурою відрізняються від відповідних гормонів (похідні стильбену).
5. Комбіновані гормональні засоби (естроген-гестогенвмісні контрацептиви, тиреокOMB).
6. Препарати, одержані методом генної інженерії (препарати інсуліну).

Класифікація гормональних препаратів

За хімічною будовою гормональні препарати відносяться до таких груп:

1. Білкової та поліпептидної будови.
2. Похідні амінокислот.
3. Стероїдні сполуки.

Гормональні препарати класифікуються також в залежності від місця їх утворення в тій або іншій ендокринній залозі.

Дозування і біологічна стандартизація

Дозують гормональні препарати в одиницях маси (кортикостероїди, андрогени), чи в ОД (інсулін, кортикотропін, окситоцин). Біологічна стандартизація здійснюється порівнянням їх активності з активністю еталонних препаратів.

Мета фармакотерапії гормональних препаратів

1. В ендокринології як засоби замісної терапії для компенсації нестачі відповідних ендогенних гормонів тієї чи іншої ендокринної залози (інсулінзалежний діабет).

2. У залежності від фармакологічних властивостей їх застосовують для лікування неендокринних захворювань: інфекційно-алергічних (поліартрити, алергічний стан, ревматизм, бронхіальна астма), а також захворювань кровотворної системи.

3. У хірургії та реанімації для боротьби з шоком.

4. У психіатричній практиці інсуліновий шок застосовується як засіб протисудомної терапії при шизофренії.

5. Протипухлинна активність препаратів використовується для лікування гормонозалежних пухлин.

6. Протигормональна терапія, яка ґрунтується на принципі негативного зворотного зв'язку (соматостатин – інгібітор секреції соматотропіну).

7. Гормональні препарати застосовують з метою диференціальної діагностики деяких ендокринних захворювань.

Механізм дії гормональних препаратів

Гормональні препарати здійснюють свою дію через рецептори – високоспецифічні інформаційні комплекси.

Рецептори для гормонів білкової та пептидної структури розміщені на зовнішній поверхні клітинної мембрани; для гормонів стероїдної структури – в цитоплазмі і в ядрі клітини.

Взаємодія з рецепторами здійснюється за участю вторинного посередника (месенджера): циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), йонізованого кальцію. Вторинний посередник поліпептидних і білкових гормональних препаратів поки що не з'ясований.

ГОРМОНАЛЬНІ ТА АНТИГОРМОНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ГІПОТАЛАМУСА ТА ГІПОФІЗА

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
52	398	5	9,6%	<i>Терлипресин</i> (Реместип), <i>серморелін</i> (Гереф), <i>протиурелін</i> (ТРГ), <i>ланреотид</i> (Соматулін), <i>демекситоцин</i> (Сандопарт)

Класифікація та препарати

Препарати, що впливають на секрецію гормонів гіпофіза		Препарати гормонів гіпофіза	
Рілізинг-фактори	Інгібітори секреції гормонів	Передньої долі	Препарати середньої* і задньої долі

Соматоліберин	Даназол (Данол)	Кортикотропін	Інтермедин*
Протирелін	Октреотид	Соматотропін	Окситоцин
Гонадорелін	Бромокриптин	Гонадотропін хоріонічний	Пітуїтрин
		Гонадотропін менопаузний	Адюрекрин
		Лактин	Десмопресин

Механізм дії

Механізм *гормональних препаратів гіпофіза* здійснюється через стимуляцію аденілатциклази, яка каталізує перетворення внутрішньоклітинного аденозинтрифосфату (АТФ) на циклічний 3,5-аденозинмонофосфат (цАМФ). Останній активує відповідні протеїнкінazi, які впливають на різні внутрішньоклітинні комплекси. Як правило, ефект цих препаратів прямо пропорційний кількості цАМФ.

Вазопресин має дисульфідні групи, які зв'язуються з SH-групами V₂-рецепторів, у результаті чого активується аденілатциклаза, збільшується вміст цАМФ. Відбувається вивільнення гіалуронідази, це сприяє підвищенню проникності ниркових каналців та реабсорбції. Все це чинить антидіуретичний ефект.

Гіпоталамус продукує рилізінг-фактори (РФ): стимулятори – ліберини та інгібітори (ІФ) – статини. Гіпофізотропні фактори гіпоталамуса - діють на специфічні рецептори аденогіпофіза.

Фармакодинаміка

Рилізінг-фактори стимулюють секрецію гормонів передньої долі гіпофіза.

Препарати гормонів передньої долі гіпофіза стимулюють периферичні ендокринні залози. **Кортикотропін** стимулює функцію кори надниркових залоз, підвищує біосинтез і виділення в основному глюкокортикостероїдів (частково мінералокортикоїдів і андрогенів), володіє протизапальним, антиалергічним, імунодепресивним ефектами, викликає атрофію з'єднувальної тканини надниркових залоз, зменшує вміст аскорбінової кислоти і холестерину, впливає на білковий обмін. Збільшення продукції глюкокортикоїдів впливає на обмін вуглеводів, спостерігається гіперліпідемія, глюкозурія, стимулюється ліполіз, збільшується секреція шлункового соку. Кортикотропіну властива також антиамнестична дія - сприяє поліпшенню процесу пам'яті.

Соматотропін. У печінці під впливом соматотропіну утворюються соматомедини – речовини, які стимулюють в організмі розвиток скелету, органів і тканин, справляють анаболічну дію, підсилюють регенерацію тканин; збільшують масу тіла внаслідок активізації біосинтезу білка, затримки води, азоту, мінеральних солей. Стимуляція біосинтезу білків у мітохондріях печінки під впливом соматотропіну подібна до дії інсуліну. Препарат викликає гіперглікемію, затримує в організмі кальцій, натрій, калій і фосфор. Соматотропін має жиромобілізуєчий ефект, окислення ліпідів і збільшення вмісту вільних жирних кислот у крові.

Гонадотропіни – білково-пептидні гормони, які впливають на функцію жіночих і чоловічих статевих залоз. До них відносять фолікулостимулюєчий (ФСГ), лютенізуєчий (ЛГ), лютеотропний (ЛТ) гормони.

Гонадотропін менопаузний сприяє розвитку яєчників, дозріванню фолікулів, посилює сперматогенез.

Гонадотропін хоріонічний сприяє переходу фолікула у жовте тіло.

Лактин посилює лактацію у післяпологовий період, сприяє відкладенню жиру в організмі за рахунок зменшення розпаду жирових клітин.

Октреотид - синтетичний аналог соматостатину, гальмує звільнення гормону росту клітинами аденогіпофіза у хворих на акромегалію, діє триваліше, ніж соматостатин ($T_{1/2}$ 100 хв).

Даназол (данол) пригнічує виділення гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ).

Бромокриптин зменшує секрецію пролактину та СТГ у передній долі гіпофіза, пригнічує надмірну продукцію соматотропіну.

Інтермедин покращує активність паличок і колбочок, гостроту зору, адаптацію ока до темряви.

Окситоцин, пітуїтрин підвищують скорочувальну активність гладеньких м'язів матки, в великих дозах посилюють тонус міометрія. Окситоцин сприяє просуванню у великі протоки молока, яке продукується під впливом пролактину. Пітуїтрин володіє також вазопресорною та антидіуретичною діями, які пов'язані з вазопресином (останній входить до складу пітуїтрину).

Адіурекрин, десмопресин мають антидіуретичну дію.

Показання до застосування та взаємозамінність

Другорядна гіпофункція кори надниркових залоз, профілактика та терапія "синдрому відміни" (кортикотропін);

Гіпофізарний нанізм, остеопороз у дорослих (соматотропін);

Зниження функції статевих залоз у чоловіків та жінок, безплідність, у чоловіків – статевий інфантилізм, крипторхізм, маткові кровотечі (гонадотропін хоріонічний, гонадотропін менопаузний);

Гіпогалактія (лактин, окситоцин);

Ендокринні пухлини гастро-ентеро-панкреатичної системи (октреотид);

Доброякісні пухлини молочної залози, ендометріоз, предменструальний синдром, гінекомастія (даназол (данол));

Порушення менструального циклу, жіноча безплідність (бромокриптин);

Дегенеративні зміни сітківки ока (інтермедин);

Слабкість пологової діяльності, гіпотонічні маткові кровотечі (окситоцин, пітуїтрин);

Нецукрове сечовиснаження, енурез (адіурекрин, десмопресин);

Акромегалія (октреотид, бромокриптин);

Діагностика ендокринопатій, (соматоліберин, протирелін, гонадорелін);

Діагностика функції кори надниркових залоз – проба Торна (кортикотропін).

Побічна дія

1. Підвищення АТ, набряки, гіпокаліємія, гіпернатріємія, тахікардія, збудження ЦНС, гірсутизм, загострення запальних процесів, у дітей – затримка росту, улцерогенний ефект, гіперпигментація (кортикотропін).
2. Безсоння, нестероїдний діабет, затримка загоєння ран, алергійні реакції. Тривале застосування може привести до виснаження кори надниркових залоз (кортикотропін).
3. Ліпоатрофії в місцях ін'єкцій, роздратованість, артралгії, міалгії, алергічні реакції (соматотропін).
4. Відчуття жару, головний біль, сухість у роті, відчуття голоду, загродинний біль, тахікардія, бронхоспазм (протирелін).

5. Потовиділення, випадіння волосся, контрацептивна дія (даназол (данол)).
6. Біль при підшкірних ін'єкціях (октреотид).
7. Головний біль, менструальноподібні кровотечі, зниження щільності кісток, порушення випорожнення (гонадорелін, октреотид).
8. Синдром гіперстимуляції яєчників, багатопліддя, гінекомастія, тромбоемболічні явища, місцеві алергійні реакції (гонадотропин менопаузний).
9. Затримка рідини і гіпонатріємія, головний біль, диспепсичні розлади, алергічні реакції, локальна гіперемія (десмопресин).
10. Підвищення АТ, порушення серцевого ритму, гіпертонус матки, передчасне відшарування плаценти з розвитком гіпоксії плода, нудота та блювання (пітуїтрин).

Протипоказання

Соматотропін, гонадотропін хоріонічний, кортикотропін протипоказані при онкологічних захворюваннях.

Гонадорелін протипоказаний при маткових кровотечах неясного генеза, вагітності та лактації.

Гонадотропін хоріонічний не треба приймати при серцевій та нирковій недостатності, бронхіальній астмі, епілепсії, мігрені, запальних захворюваннях, пухлинах органів статеві системи.

Кортикотропін не можна приймати при гострому психозі, тяжких формах гіпертонічної хвороби, вагітності, хворобі Іценко-Кушинга, нефриті, остеопорозі, виразковій хворобі шлунка та 12-палої кишки, сифілісі, активній формі туберкульозу, цукровому діабеті.

Протипоказаннями до застосування **окситоцину** та **пітуїтрину** є клінічно та анатомічно вузький таз, несприятливе положення плоду, погрозливий розрив матки, рубець на матці. Пітуїтрин також не використовують при гіпертонічній хворобі, тромбофлебії, нефропатії вагітних.

Адіурекрин не застосовують при захворюваннях дихальних шляхів, високому артеріальному тиску, атеросклерозі, ішемічній хворобі серця, епілепсії, токсикозі вагітних.

Лактин протипоказаний особам, схильним до алергійних реакцій.

Даназол (данол) не застосовують при вагітності, лактації, порфірії.

Фармакобезпека

При тривалому застосуванні **гормональних препаратів** може порушуватись структура і функція відповідної ендокринної залози. Якщо раптово скасувати гормональний препарат, захворювання може відразу загостритись (синдром відміни).

Кортикотропін руйнується протеолітичними ферментами, тому його вводять тільки парентерально. Дія продовжується 6-8 годин. Препарат необхідно вводити вранці, оскільки в цей час він має сильнішу фармакологічну дію.

У **синтетичних препаратів кортикотропіну подовженої дії** (тетракоз-актрин, синактен-депо) зменшилась кількість алергійних ускладнень (анафілактичний шок).

Кортикотропін руйнується у травному каналі, тому його вводять парентерально.

Кортикотропін несумісний з антикоагулянтами.

Даназол (данол) не призначають з препаратами, що містять естрогени та прогестерон, антикоагулянтами. Препарат потенціює дію антикоагулянтів.

Бромокриптин не рекомендується одночасно приймати з похідними маткових ріжок, еритроміцином, бутирофенонами, фенотіазинами. Його приймають під час їди.

Окситоцин слід обережно призначати з адреноміметиками.

На **гормональні препарати білкової структури** можуть утворюватись антитіла, що різко зменшує їх фармакологічний ефект.

Курс лікування **соматотропіном** триває від 3 місяців до 1,5-2 років і більше.

Порівняльна характеристика препаратів

Гормональні препарати, що впливають на секрецію гормонів гіпофіза

Соматоліберин є релізінг-фактором гормону росту. Діє на аденогіпофіз і, таким чином, стимулює утворення і звільнення гормону росту. Використовується для диференціальної діагностики дефіциту гормону росту гіпоталамічного або гіпофізарного генезу.

Октреотид – синтетичне похідне соматостатину, гальмує звільнення гормону росту клітинами аденогіпофіза. Зменшує секрецію шлункового соку, пепсину, гастрину, глюкагону та інсуліну. Використовується для лікування хворих з ендокринними пухлинами гастро-ентеро-панкреатичної системи.

Протирелін – синтетичний аналог тиреотропін-релізінг гормону. Стимулює утворення тиреотропного гормону гіпофіза та пролактину. Використовується для диференціальної діагностики гіпотиреозу, захворювань гіпофіза та гіпоталамуса.

Гонадорелін – синтетичний препарат з активністю гонадотропін-релізінг гормону. Стимулює секрецію лютеонізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів у передній долі гіпофіза, дозрівання фолікулів, овуляцію, сперматогенез та секрецію тестостерону. Призначають при дефіциті ендогенного гонадотропін-релізінг гормону та пов'язаних з цим патологічних станах.

Даназол (данол) – синтетичний інгібітор секреції ФСГ і ЛГ. Крім лікування доброякісних пухлин молочної залози використовується при гінекомастії, ендометріозі. У великих дозах виявляє помірну андрогенну та анаболічну дію.

Бромокриптин – специфічний інгібітор секреції пролактину, зменшує кількість та розміри кіст у молочної залози, нормалізує менструальну функцію, завдяки дофаміноміметичної активності усуває симптоми паркінсонізму.

Препарати гормонів гіпофіза

Препарати передньої долі гіпофіза

Кортикотропін одержують з гіпофіза великої рогатої худоби. Він є поліпептидом, до складу якого входять 39 амінокислот.

Соматотропін – поліпептид, синтетичний рекомбінантний препарат.

Гонадотропін хоріонічний одержують з сечі вагітних жінок, має активність ЛГ. В яєчниках викликає утворення жовтого тіла, в сім'яниках – синтез тестостерону, підвищує кількість холестерину в крові.

Препарат вживають при статевому інфантилізмі, при гіпофункції статевих залоз у чоловіків та жінок, при звичайних абортів і при крипторхізмі.

Гонадотропін менопаузний одержують з сечі жінок, у яких припинилася функція яєчників. Містить ФСГ і ЛГ у співвідношенні 1:1, сприяє визріванню фолікулів у яєчнику, посилює сперматогенез у сім'яниках.

Вживають для лікування безплідності у чоловіків та жінок обов'язково під контролем лікаря у зв'язку з різким збільшенням яєчників, появою болю.

Лактин проявляє активність пролактину, стимулює секрецію молока в післяпологовому періоді.

Препарати середньої ділі гіпофіза

Інтермідин – препарат з активністю меланотропіну, отримують з гіпофіза забійної худоби.

Препарати задньої ділі гіпофіза

Окситоцин – синтетичний гормональний препарат. У малих дозах стимулює скорочувальну активність матки, у великих дозах викликає підвищення тонуусу. Найбільш чутлива до окситоцину вагітна матка. Окситоцин посилює секрецію молока за рахунок збільшення вироблення пролактину і стимуляції молочної залози, має слабку антидіуретичну дію.

Пітуйтрин для ін'єкцій – синтетичний препарат, до складу якого входять вазопресин і окситоцин.

Адіурекрин має у своєму складі вазопресин. Підвищує реабсорбцію води в дистальних ниркових каналцях, зменшує діурез. У великих дозах викликає скорочення непосмутованих м'язів, артеріол (підвищує АТ), а також кишечника та невагітної матки. Препарат вдихають у вигляді порошку, який добре всмоктується слизовою носа. Вживають при нічному нетриманні сечі і нецукровому діабеті.

Десмопресин – синтетичний аналог вазопресину з вираженою антидіуретичною дією.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Адіурекрин	пор. д/і 1,0; 5,0; 10,0
Бромокриптин (Абергін, Апо-Бромокриптин, Бромокриптин-Ріхтер, Бромергон, Лактодель, Парлодел, Роналін, Серокриптин, Умбрел)	табл. 2,5; 4 мг; капс. 5; 10 мг
Гонадорелін (Лютрелєф)	пор. д/і 730 мкг
Гонадотропін менопаузний	ліоф. пор. д/і 75 ОД
Гонадотропін хоріонічний (Прегніл, Профазі, Хорагон)	пор. д/і 500; 1000; 1500; 2000 ОД
Даназол (Данол, Данатрол, Дановал, Даноген, Данокрин, Ладогар, Цикломен)	капс. 0,1; 0,2
Десмопресин (Адіурекрин, Десмоспрей, Емо-синт, Мінірин)	р-н д/і 0,02; 0,04 мг/мл; наз. р-н 0,01 мг/мл
Інтермедин	пор. д/і 0,01; 0,05
Кортикотропін	ліоф. пор. д/і 10; 20; 30; 40 ОД
Лактин	ліоф. пор. д/і 100; 200 ОД
Окситоцин (Оксит, Орастин, Синтоцинон, Утедрин)	р-н д/і 1; 5; 10 МЕ/мл
Октреотид (Сандостатин)	р-н д/і 0,05; 0,1; 0,2 мг/мл
Пітуйтрин	р-н д/і 5 ЕД/мл
Протирелін (Рифатироїн, ТРГ Берлін-Хемі)	пор. д/і 0,2; 0,5 мг
Соматоліберин	

Соматотропін (Біо-тропін, Генотропін, Зомактон, Зоматропін, Максомат, Нанормон, Нордитропін, Сайзен, Сомактон, Хуматроп)	ліоф. пор. д/і 4; 5; 6 мг; пор. д/і 4; 12; 24 МО

ІНСУЛІНИ

У підшлунковій залозі, в "ендокринній" її частині, міститься понад 2 млн. островків Лангерганса, які складаються із α -, β - і D-клітин, що секретують відповідно глюкагон, інсулін і гастрин. Інсулін і глюкагон впливають на вуглеводний обмін: інсулін, має гіпоглікемічну дію; в α -клітинах продукується контрисулярний гормон глюкагон, який має гіперглікемічну дію. Фізіологічна дія цих двох гормонів у кінцевому результаті спрямована на більш повне використання тканинами глюкози.

Найбільш сильним і специфічним стимулятором синтезу і секреції інсуліну є глюкоза.

При відсутності (дефіциті) інсуліну внаслідок гіпофункції островків Лангерганса виникає захворювання - цукровий діабет.

Цукровий діабет - ендокринно-обмінне захворювання з абсолютним або відносним дефіцитом інсуліну, обумовлене порушенням усіх видів обміну речовин, особливо вуглеводного. Характеризується прогресуючим зростанням рівня глюкози в крові (гіперглікемія) та виділенням її з сечею (глюкозурія).

Цукровий діабет розвивається і у випадку, коли інсулін виробляється хоча і в достатній кількості, але швидко інактивується ферментом інсуліназою.

До гострих ускладнень цукрового діабету відносяться коматозні стани: гіперкетонемічна (діабетична), гіпоглікемічна коми.

Введення в медичну практику інсуліну відкрило нову еру в лікуванні хворих цукровим діабетом. З застосуванням інсуліну смертність від коми складає 3-5%, а тривалість життя в цієї групі хворих збільшилась на 21-25 років.

Отримують інсулін з підшлункових залоз забійної худоби, найближчим за хімічною будовою є препарат з підшлункової залози свиней (відрізняється тільки однією амінокислотою).

Досягнуто значних успіхів у синтезі інсуліну людини за допомогою генної інженерії.

За хімічною будовою інсулін – це білок, молекула якого складається з 51 амінокислоти.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
28	917	1	3,6%	Лізпроінсулін (Хумалог)

Класифікація і препарати

Інсуліни людські			Інсуліни тваринного походження				
Короткої дії	Середньої тривалості дії	Тривалої дії	Монокомпонентні			Монопікові	
			Короткої дії	Середньої тривалості дії	Тривалої дії	Короткої дії	Середньої тривалості дії
Лізпро-ін-сулін Інсулін людський для ін'єкцій	Інсулін ізофану людського суспензія Інсулін-цинк-суспензія змішаний людський	Інсулін-цинк-суспензія кристалічна	Інсулін для ін'єкцій нейтральний	Інсулін амінохінурид Інсулін-цинк-суспензія аморфна	Інсулін-цинк-суспензія кристалічна	Нейтральний розчинний інсулін	Інсулін амінохінурид

Механізм дії інсуліну

Найбільш визначна на сьогоднішній час гіпотеза про його мембранну дію. Згідно з нею інсулін взаємодіє з молекулою аденілатциклази в мембрані клітини. Інсулін змінює проникнення клітинної мембрани і стимулює транспорт глюкози, амінокислот і калію у клітину. Надходження іонів калію у клітину нормалізує поляризацію клітинної мембрани.

Першою ланкою механізму дії інсуліну є зв'язування зі специфічними рецепторами плазматичної мембрани клітин-мішеней (насамперед у печінці, жировій тканині, м'язах).

Інсулін з'єднується з α -субодиницею рецептора, одночасно стимулюється кіназна активність β -субодиниці рецептора. Створюється комплекс "інсулін + рецептор", який шляхом ендцитозу проникає в середину клітини, де інсулін звільняється, і запускаються клітинні механізми дії гормону.

У клітинних механізмах дії інсуліну беруть участь цАМФ, Ca^{2+} , інозиттрифосфат, фруктозо-2,6-дифосфат. Саме зростання останнього під впливом інсуліну сприяє утилізації глюкози з крові, утворенню з неї жирів.

Крім збільшення транспорту глюкози підвищується обмін фосфоліпідів, змінюється активність внутрішньоклітинних ензимів: стимулюється гексокіназа (збільшується утворення глюкозо-6-фосфату), глікогенсинтетаза (збільшується утворення глікогену). У плазмі крові швидко знижується концентрація глюкози, а у тканинах збільшується вміст глікогену.

Далі комплекс інсуліну з рецептором, що знаходиться в клітині, розщеплюється під дією ферментів лізосом, рецептор повертається на поверхню мембрани, щоб прореагувати з іншою молекулою інсуліну, а інсулін деградує.

Фармакодинаміка

1. Інсулін регулює вуглеводний обмін, а саме, посилює засвоєння тканинами глюкози. Зниження рівня глюкози в крові сприяє зменшенню глюкозурії і пов'язаних з нею поліурії, полідипсії.

2. Крім гіпоглікемічної дії (посилення гліколізу і зменшення глікогенолізу в печінці) інсулін підвищує запаси глікогену в м'язовій тканині, збільшує утворення жиру (за рахунок стимуляції ліпогенезу та пригнічення ліполізу).

3. Інсулін сприяє синтезу білків, посилює транспорт амінокислот у клітині, активує синтез нуклеїнових кислот, процеси рибосомального синтезу поліпептидів. Паралельно з посиленням анаболічних процесів інсулін гальмує катаболічні реакції розпаду білкових молекул. Внаслідок нормалізації біл-

кового та жирового обміну в крові й сечі зникають кетонів тіла, припиняється схуднення, зникає булімія, зростає детоксикаційна функція печінки та опірність організму інфекціям.

4.Разом з гормоном росту інсулін бере участь у процесі активації росту і розвитку організму.

5.Нормалізує обмін нуклеотидів та електролітів.

6.Інсулін запобігає втраті організмом рідини та іонів калію з сечею.

7.Має імунотенні та антигенні властивості.

Динаміка дії інсуліну

- дуже швидка (секунда) зміна мембранного транспорту глюкози;
- швидка (хвилини) активація (або гальмування) ферментів, які беруть участь у метаболізмі глюкози - гексокінази, глікогенсинтетази. Інсулін може гальмувати розпад глікогена, ліпідів, глюконеогенез;
- повільно (хвилини-години) сприяє поглинанню амінокислот клітинами;
- дуже повільна (години-доба) стимуляція синтезу РНК і ДНК (табл. 16).

Таблиця 16

Характеристика препаратів інсуліну

Препарати	Походження	Дія	
		Початок	Тривалість
Короткої дії			
Лізпроінсулін	Людський	15 хв.	3-4 год.
Інсулін людський	Людський	30 хв.	8 год.
Середньої тривалості дії			
Інсуліну ізофану людського суспензія	Людський	1,5–2 год.	20-22 год.
Інсулін-цинк суспензія аморфна	Тваринний	1,5 год.	12-16 год.
Інсулін амінохінурид	Тваринний	45-60 хв.	10-14 год.
Тривалої дії			
Інсулін-цинк-суспензія кристалічна людська	Тваринний	2-4 хв	28-36 год.

Показання до застосування та взаємозамінність

Використовують інсулін для лікування інсулінзалежного цукрового діабету (всі інсуліни), гіперглікемічної коми (інсулін людський для ін'єкцій, інсулін для ін'єкцій нейтральний, інсулін-цинк-суспензія кристалічна).

Крім того, його призначають як засіб, що викликає гіпоглікемічні стани при деяких формах шизофренії, як анаболічний засіб при загальному виснаженні, зменшенні живлення, фурункулозі, тиреотоксикозі, захворюваннях шлунка (атонії, гастроптозі), зниженні апетиту, хронічних гепатитах, початкових формах цирозу печінки.

Побічна дія

При передозуванні інсуліну спостерігається гіпоглікемічний стан (почуття голоду, пітливість, слабкість, запаморочення, тахікардія), який може перейти в гіпоглікемічний шок з втратою свідомості, судомою. Вказані симптоми є результатом низького вмісту глюкози в крові та недостатнього харчування тканин головного мозку. Перша допомога полягає у внутрішньо-

всному введенні глюкози та підшкірному - адреналіну. Хворому дають випити солодкий чай.

У деяких хворих виникають алергічні реакції місцевого та загального характеру. Іноді на місці введення інсуліну розвивається ліподистрофія. Деякі побічні дії інсуліну пов'язані з його імуногенними та антигенними властивостями.

Протипоказання

Гіпоглікемія (наприклад, інсулінома), гострий гепатит, цироз печінки, гемолітична жовтяниця, панкреатит, нефрити, сечокам'яна хвороба, виразка шлунка та 12-палої кишки, декомпенсовані вади серця. Для препаратів подовженої дії – коматозні стани, в період хірургічного лікування хворих на цукровий діабет, інфекційні захворювання.

Фармакобезпека

Вибір інсуліну, підбір дози і заміна препарату проводиться під суворим контролем лікаря.

Дозу інсуліну підбирають індивідуально в умовах стаціонару під контролем рівня глюкози в крові й сечі після призначення (1 ОД інсуліну на 4-5 г глюкози, що виділяється з сечею).

Гіпоглікемічний ефект інсулінів підвищують - α -адреноблокатори, неселективні β -адреноблокатори, тетрацикліни, метилдофа, інгібітори MAO; знижують - пероральні контрацептивні засоби, салуретики, нікотина к-та, ізоніазид, глюкокортикоїди, гепарин, трициклічні антидепресанти.

Вживання клонідину, резерпіну, саліцилатів може як послаблювати, так і посилювати дію інсулінів.

Одночасне вживання інсуліну та бета-адреноблокаторів, резерпіну, клонідину може маскувати симптоми гіпоглікемії.

Ін'єкції препаратів інсуліну подовженої дії менш болючі, що пов'язано з вищим їх рН.

До їди приймають лізпроінсулін, інсулін людини, інсулін для ін'єкцій нейтральний, нейтральний розчинний інсулін.

Зазвичай препарати пролонгованої дії вводять до сніданку, однак при необхідності ін'єкцію можна зробити і в інший час.

Порівняльна характеристика

Залежно від джерела отримання розрізняють інсулін, виділений з підшлункових залоз свиней (С), великої рогатої худоби (Г), людський (Н-hominis), синтезований методами генної інженерії.

За ступенем очищення інсуліни поділяють на монопікові (МП або МР) і монокомпонентні (МК або МС).

Перелік препаратів

<i>INN, (торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Інсулін людський (Актрапід НМ, Берлінсулін Н Нормаль, Хумулін Регуляр)	р-н, сусп. д/і 40; 100 ОД/мл
Інсуліну ізофану людського суспензії (Берлінсулін Н Базаль, Ізофан інсулін НМ, Протафан НМ, Хумулін НПХ)	р-н, сусп. д/і 40; 100 ОД/мл
Інсулін для ін'єкцій нейтральний (Моноінсулін МК, Моносуінсулін МК, Інсулрап GPP, Інсулрап SPP)	сусп., р-н д/і 40; 80 ОД/мл

Інсулін цинк-суспензія людський змішаний (Моно-гарт НМ, Хомолонг 40, Хумулін Ленте)	сусп. д/і 40; 100 ОД/мл
Інсулін нейтральний розчинний (Актрапід НС)	р-р д/і 40; 80 ОД/мл
Інсулін-цинк-суспензія кристалічна (Інсулін Супер-ленте SPP, Ультраленте МС, Фармасулін МК)	сусп. д/і 40; 80 ОД/мл
Інсулін-цинк-суспензія кристалічна людська (Ультра-гарт НМ)	сусп. д/і 40; 80 ОД/мл
Інсулін-цинк суспензія аморфна (Інсулін-семіленте, Інсулін Мініленте SPP, Інсулін Семілонг СМК, Семіленте)	сусп. д/і 40; 80 ОД/мл
Інсулін амінохінурид (Б-інсулін-S, Депо-Інсулін-S)	р-р д/і 40 ОД/мл
Лізпроінсулін (Хумалог)	р-р д/і 40; 100 ОД/мл

ПЕРОРАЛЬНІ ГІПОГЛІКЕМІЧНІ ЗАСОБИ

Синтетичні гіпоглікемічні препарати належать до хімічних класів: похідних сульфанілсечовини, бігуанідів та інших.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення по INN за останні 5 років	% поновлення в групі	
27	650	6	18,5%	Гліфазин, толазамід (Толіназе), глімерид (Амарил), хроміум (Алік хроміум піколінат), міглітол (Діастабол), репа-глінід (Новонорм)

Класифікація та препарати

Похідні сульфонілсечовини		Бігуаніди	Інші
I генерація	II генерація		
Карбутамід Толбутамід	Глібенкламід Гліквідон Гліклазид	Метформін Буформін	Гліфазин Акарбоза

Механізм дії

Механізм дії *похідних сульфанілсечовини* пов'язаний зі стимулюванням виділення інсуліну β -клітинами острівків Лангерганса підшлункової залози. Це зумовлено блокадою АТФ-залежних калієвих каналів, відкриттям Ca^{2+} -каналів, збільшенням вмісту Ca^{2+} в клітинах. При цьому відбувається повільне, тривале виділення інсуліну в систему ворітної вени, де він спочатку діє на печінку, посилюється чутливість β -клітин до глюкози і амінокислот, гальмується виділення глюкагону α -клітинами, що обмежує процеси неоглюкогенезу, і збільшується активність інсулінових рецепторів.

Бігуаніди зменшують всмоктування глюкози в кишечнику, пригнічують неоглюкогенез і глікогеноліз, підвищують утилізацію глюкози периферійними тканинами, зменшують вміст глікогену в печінці, на відміну від інсуліну, пригнічують ліпогенез. Бігуаніди гальмують інактивацію інсуліну.

Акарбоза пригнічує кишкові ферменти (α -глюкозидази), які беруть участь у розщепленні ді-, оліго- та полісахаридів та погіршують абсорбцію вуглеводів у кишках.

Гліфазин чинить інсуліноподібну дію, стимулює перехід сорбітолу у **фруктозу**, зменшує рівень гіперглікемії, кетонових тіл у крові, циркулюючих імунних комплексів, що покращує імунний гомеостаз.

Фармакологічні ефекти

Основним фармакологічним ефектом всіх пероральних антидіабетичних засобів є гіпоглікемічний. Також пероральні синтетичні (глібенкламід, метформін, буформін) і деякі рослинні (гліфазин) засоби володіють гіпохлестеринемічним та анорексигенним (метформін, буформін) ефектами.

Показання до застосування та взаємозамінність

Інсулін-незалежний цукровий діабет у хворих віком за 35 років при легкій або середньої важкості формі діабету у поєднанні з дієтою (всі пероральні гіпоглікемічні засоби).

Цукровий діабет I типу в осіб, що приймають інсулін та страждають ожирінням (глібенкламід, метформін, буформін).

Комбінована терапія цукрового діабету I або II типу (гліфазин, акарбоза).

Побічна дія

Похідні сульфонілсечовини частіше за все викликають алергічні реакції у вигляді висипу на шкірі, диспепсичні явища (при тривалому вживанні), можливе звикання, порушення кровотворення, а при передозуванні гліклазиду може розвинути гіпоглікемічний стан.

Похідні бігуанідів - диспепсичні розлади, діарея, металевий смак у роті. Після лікування може з'являтися слабкість, зниження ваги, розвиток молочно-кислого ацидозу.

Для всіх **сахарознижжучих засобів** основним і типовим ускладненням є гіпоглікемія. У тяжких випадках може виникнути гіпоглікемічний шок або кома.

Протипоказання

Діабетична кома, прекоматозні стани, діабет I типу у дітей та підлітків, кетоацидоз, вагітність, лактація, підвищена чутливість до похідних сульфонілсечовини, виражені порушення функцій нирок та печінки.

Фармакобезпека

Пероральні антидіабетичні препарати несумісні з α -адреноміметиками, гормонами кори надниркових залоз, інгібіторами MAO, психостимуляторами, β -адреноміметиками, антиаритмічними засобами.

Похідні сульфонілсечовини несумісні з саліцилатами, тетрацикліном, левоміцетином, непрямыми антикоагулянтами, бутадіоном, обережно вживають з β -адреноблокаторами.

Толбутамід несумісний з мезатоном, кофеїном, ізадрином.

Для **акарбози** при одночасному призначенні з ферментними препаратами, холестираміном, антацидами, кишковими адсорбентами послаблюється.

Одночасне призначення антикоагулянтів групи дикумаринів, саліцилатів, тетрациклінів, левоміцетину та інших призводить до гальмування

процесу метаболізму *пероральних антидіабетичних засобів* і підвищення їх гіпоглікемічної активності.

Під час лікування *похідними сульфонілсечовини* протипоказано вживання алкоголю внаслідок можливого розвитку вираженої гіпоглікемії.

Лікування хворих, які перебували на інсуліні, ведеться *пероральними гіпоглікемічними засобами* в тому випадку, якщо його добова доза була менша, ніж 40 ОД.

Гіпоглікемічні препарати дозують з урахуванням вмісту глюкози в крові й сечі. Для кожного хворого потрібно підбирати індивідуальну дозу.

Перед їдою приймають глібенкламід, гліклазид, акарбозу; після їди – метформін; під час їди приймають гліквідон, метформін, буформін.

Порівняльна характеристика препаратів

Похідні сульфонілсечовини

Похідні сульфонілсечовини розрізняють: середньої тривалості дії (8-24 год) – толбутамід, карбутамід; тривалої дії (24-60 год) – глібенкламід, гліквідон, гліклазид.

Толбутамід не справляє протимікробної дії на мікрофлору кишечника.

Карбутамід має бактерицидну дію щодо кишкової мікрофлори.

Глібенкламід відносно добре переноситься, в менших дозах має сильну гіпоглікемічну дію, виявляє також гіпохолестеринемічну активність, зменшує тромбогенні властивості крові. Поліпшує мікроциркуляцію у хворих на цукровий діабет, ускладнений ангіопатією, тромбофлебітом. При лікуванні ним частота розвитку гіпоглікемії особливо висока.

Гліклазид гальмує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, перешкоджає розвитку мікротромбозів, збільшенню реакції судин на адреналін при мікроангіопатіях. Препарат не призводить до збільшення маси тіла.

Гліквідон. Дія близька до глібенкламіду та гліклазиду, він є одним з найбільш ефективних препаратів сульфонілсечовини, що добре переноситься. Його можна використовувати для хворих цукровим діабетом з захворюваннями печінки.

Таблиця 17

Порівняння похідних сульфонілсечовини

Препарати	Покоління	Гіпоглікемічна активність	Біодоступність (%) дози	Швидкість розвитку ефекту (год)	Тривалість гіпоглікемічної дії (год.)
Толбутамід	I	1	85-90	3-5	8-24
Глібенкламід	II	150-200	65-80	3-5	24-60

Препарат третього покоління *гліменпірид* є одним із найактивніших похідних сульфонілсечовини. Препарат не порушує діяльність серцево-судинної системи.

Похідні бігуанідів та інші

Буформін поряд з гіпоглікемічною дією викликає значне зниження маси тіла у хворих діабетом, які страждають ожирінням. Має антиліпідну і фібринолітичну дії. Застосовується самостійно при нетяжкій формі діабету, а

також у комбінації з інсуліном при інсулінорезистентних формах діабету та при резистентності до похідних сульфонілсечовини.

Метформін. Максимальна гіпоглікемізуюча дія відмічається через 2-4 години після приймання. Препарат посилює процес фібринолізу, гальмує розвиток атеросклерозу та агрегацію тромбоцитів, має антиліпідну дію. На відміну від інших бігуанідів в значно меншій мірі підвищує утворення лактатів.

Гліфазин – цукрознижуючий препарат рослинного походження з kwasoli посівної, має інсуліноподібну дію, добре переноситься хворими. Стимулює перехід сорбітолу у глюкозу, знижує рівень кетонів у крові, чинить стимулюючу дію за рахунок зниження циркулюючих імунних комплексів. Використовується у комплексній терапії цукрового діабету разом з інсуліном та похідними сульфонілсечовини.

Акарбоза знижує засвоєння вуглеводів з їжі та надходження глюкози в кров, згладжує коливання рівня глюкози у крові протягом доби. Препарат рідше використовується для монотерапії.

Останнім часом застосовують похідні тiazolidoniv – **глітазон** (актос), **розиглітазон** (авандія), які підвищують чутливість тканин до інсуліну та метформіну, мають гіполіпідемічну активність.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Акарбоза (Глюкобай)	табл. 0,05; 0,1
Буформін (Адебіт, Буфонамін, Глібутид, Силубін ретард)	табл. 0,05; 0,1; драже 0,1
Глібенкламід (Антибет, Апо-Глібурид, Бетаназе, Ген-Гліб, Гілемал, Гламід, Глібамід, Глібен, Глібетик, Глібіл, Глімістада, Глітізол, Гліформін, Глюкобене, Глюкоред, Даоніл, Діабета, Діангі, Маніл, Манініл, Еуглюкон)	табл. 1; 1,25; 1,75; 2,5; 3,5; 5 мг
Гліквідон (Беглінол, Глюренорм)	табл. 0,03
Гліклазид (Глізид, Гліорал, Діабетон, Медоклазид, Предіан, Реклід)	табл. 0,08
Гліфазин	гран. 4,0, пак.
Глюкагон	пор. д/л 0,001
Карбутамід (Букарбан, Букрол, Інвенол, Надисан, Ораніл)	табл. 0,5
Метформін (Глікомет-500, Глікон, Глюкофаг, Діаберит, Диформін, Метигуанід, Метфорал, Обін, Сіофор)	табл. 0,5; 0,85
Голбутамід (Бутамід, Орабет)	табл. 0,5; 0,25

ПРЕПАРАТИ З АКТИВНІСТЮ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ. АНТИТИРЕОЇДНІ ЗАСОБИ

Тиреоїдні гормони, які утворюються в щитоподібній залозі відіграють важливе значення для функціонування ЦНС, росту та життєдіяльності організму в цілому.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
23	198	1	4,3%	Пропілітіоурацил (Пропіцил)

Класифікація та препарати

Препарати щитовидної залози		
Тиреоїдні		Антитиреоїдні (тиреостатики)
Монокомпонентні	Комбіновані	
Тиреоїдин Левотироксин натрій Ліотиронін	ТиреокOMB Тиреотом	Тіамазол Пропілтіоурацил

Механізм дії

Препарати, які містять тиреоїдні гормони, швидко проникають у клітини-мішені і зв'язуються (в основному ліотиронін) з ядерним хроматином, що призводить до збільшення активності РНК-полімерази та посиленню утворення високомолекулярних РНК. Препарати активують синтез білка як пластичного матеріалу, білків ферментів – каталізаторів обмінних процесів. Внаслідок цього нормалізується функція клітин, тканин, органів і систем.

Фармакодинаміка

Тиреоїдні препарати стимулюють основний обмін та енергетичні процеси росту і диференціювання тканин; підвищують потребу тканин у кисні ("калоригенний ефект").

Антитиреоїдні препарати зменшують синтез гормонів: тироксину і трийодтироніну, знижують основний обмін.

Показання до застосування та взаємозамінність

При гіперфункції щитоподібної залози (тиреотоксикоз, дифузний токсичний зоб) підвищується обмін речовин, з'являється збудження симпатичного відділу нервової системи.

При гіпотиреозі (мікседема) – знижений обмін речовин, функцій систем та органів.

При недостатності тиреоїдних гормонів у дитячому віці розвивається кретинізм.

При гіпотиреозі, мікседемі, ендемічному спорадичному зобі, раку щитоподібної залози призначають тиреоїдні препарати.

Ожиріння, пов'язане з гіпотиреозом (тиреоїдин).

Кретинізм (тиреоїдин, левотироксин натрій).

Дифузний токсичний зоб (тіамазол).

Ліотиронін призначають тільки у гострих випадках (кома у хворих на мікседему), у разі порушення конверсії тироксину на трийодтиронін, а також з діагностичною метою.

Побічна дія

Великі дози тиреоїдину викликають гіпертиреоз, виснаження енергетичних ресурсів, підвищення збудливості ЦНС, безсоння, біль у серці, тахікардію, тремор, аритмію.

Препарати тиреоїдних гормонів можуть спричинити екзофтальм внаслідок потенціювання ефектів адреналіну і стійкого підвищення тону задньої стінки очної ямки, мускулатура якої має адренорецептори.

Найбільш небезпечними є ускладнення з боку в'інцевих судин у хворих на ішемічну хворобу серця.

При застосуванні анти tireoїдних препаратів можливі дерматит, агранулоцитоз, гепатотоксичність, нудота, втрата смакової чутливості, артрити.

Протипоказання

Застосування tireoїдних гормонів протипоказане при tireoтоксикозі, цукровому діабеті, кахексії, аддисонової хвороби.

Протипоказанням до використання анти tireoїдних препаратів є гіпотиреоз, вагітність, лактація.

Фармакобезпека

Препарати щитоподібної залози несумісні з антибіотиками.

Ефект левотироксину і трийодтироніну посилюється при взаємодії з саліцилатами, фуросемідом; послаблюється – з карбамазепіном, рифампіцином.

Левотироксин підвищує дію непрямих антикоагулянтів.

Тіамазол, пропілтіоурацил не слід призначати одночасно з препаратами, які пригнічують лейкопоез.

Зобогенний ефект – розростання і підвищення васкуляризації щитоподібної залози можна запобігти призначенням препаратів йоду.

Перед їдою приймають левотироксин натрій, тиреотом, тиреоїдин.

Після їди приймають тіамазол.

Порівняльна характеристика препаратів

Тиреоїдин діє завдяки присутності в його складі тироксину і трийодтироніну. Вони беруть участь у регулюванні процесів окислювального фосфорилування. Препарат посилює енергетичні процеси, необхідні для синтезу білків, росту та диференціювання тканини, збільшення всмоктування глюкози та її утилізації; підвищує потребу в кисні, функціональний стан нервової та серцево-судинної системи. У терапевтичних дозах має анаболічний ефект, у великих дозах призводить до посиленого розпаду білків.

Ліотиронін – ефективніший, ніж тиреоїдин, виявляє дію вже через 6-8 годин, тому що лабільно зв'язаний з білками плазми крові і швидко проникає в тканину.

Левотироксин натрію – синтетичний лівообертальний ізомер тироксину. Препарат повільно всмоктується і повільно виводиться з організму. Терапевтичний ефект може розвинутиися через 7-12 днів.

Комбіновані препарати: **тиреотом** (ліотиронін + левотироксин), **тиреокомб** (ліотиронін + левотироксин + йод).

Анти tireoїдні препарати

Тіамазол, пропілтіоурацил є похідними тіосечовини (тіоаміди) – основні тиреостатики.

Тіамазол – синтетичний препарат, який затримує поглинання йоду щитовидною залозою і синтез її гормонів, особливо тироксину. Відноситься до групи зобогенних препаратів, оскільки зменшує в крові кількість гормонів щитовидної залози і сприяє виділенню передньою долею гіпофіза тиротропного гормону, що і призводить до гіпертрофії і гіперплазії залози.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Левотироксин натрій (L-Тироксин, Вобенол, Декс-нон, Ороксин, Тефор, Тиворал, Тилакс, Тіро-4, Еу-тирокс, Еферокс)	табл. 0,025; 0,05; 0,1; 0,15 мг
Ліотиронін (Трийодтиронін)	табл. 0,02; 0,05 мг
Пропілтіоурацил (Пропіцил)	табл. 0,05
Тіамазол (Мерказоліл, Метизол, Тіамазол, Тирозол)	табл. 5 мг
Тиреоїдин (Тиреоїдин-КМП)	табл. вкр. об. 50; 100 мг
ТиреокOMB	табл.
Тиреотом	табл.

ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ

Фармакомаркетинг

<i>Кількість у світі</i>				<i>Перелік нових препаратів</i>
<i>INN</i>	<i>Торговельні марки</i>	<i>Поновлення за INN (останні 5 років)</i>	<i>% поновлення в групі</i>	
17	181	-	-	-

Препарати

Паратиреоїдин
Дигідротакістерол
Кальцитонін
Синтетичний кальцитонін лосося

Механізм дії

Важлива роль у біологічних процесах, які протікають в організмі, належить іонам кальцію. Підтримання гомеостазу кальцію в організмі здійснюється паратгормоном (нормалізує вміст іонів кальцію при його зниженні); кальцитоніном (нормалізує рівень кальцію при його підвищенні), вітаміном D₃ (при зниженні концентрації Ca²⁺ в плазмі крові відновлює всмоктування його в кишечнику).

Прищитоподібна залоза, функція якої полягає в утворенні і секретії паратиреоїдного гормону, є основним регулятором обміну кальцію та фосфору в організмі людини і тварин. При зменшенні концентрації кальцію в сироватці крові та міжклітинній рідині відбувається секреція паратгормону. Останній взаємодіє з органами-мішенями (кістковою тканиною, кишечником, нирками) і нормалізує рівень кальцію. При збільшенні вмісту кальцію в крові надмір його приводить до гальмування вивільнення паратгормону.

Фармакодинаміка

Дигідротакістерол, паратиреоїдин регулюють обмін кальцію і фосфору, підвищують їх вміст у крові.

Паратиреоїдин сприяє вивільненню кальцію із кісток та підвищенню його вмісту в крові, посилює всмоктування кальцію слизової кишечника при участі вітаміну D. Паратиреоїдин затримує зворотню реабсорбцію фосфатів у нирках каналців, але посилює реабсорбцію Ca²⁺.

Кальцитонін бере активну участь у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, сприяє переходу фосфатів і кальцію із крові в кісткову тканину, в зв'язку з чим вміст їх у плазмі крові знижується. Ці властивості препарату протилежні дії паратиреоїдного гормону.

Показання до застосування та взаємозамінність

Гіпопаратиреоз, тетанія, спазмофілія (дигідротахістерол, паратиреоїдин).

Остеопороз, гіперкальціємія, біль у кістках (кальцитонін).

Сповільнене зрощення переломів (синтетичний кальцитонін лосося, кальцитонін).

Посттравматична кісткова атрофія (всі препарати, крім дигідротахістеролу).

Побічна дія

Кальцитонін як поліпептид може викликати загальні та місцеві реакції гіперчутливості, нудоту.

Противоказання

Кальцитрин не слід приймати при гіпокальціємії, вагітності та лактації.

Фармакобезпека

Дигідротахістерол не рекомендується поєднувати з препаратами кальцію, паратиреоїдними препаратами, вітамінами групи D.

Порівняльна характеристика препаратів

Паратиреоїдин – екстракт з прищитоподібних залоз великої рогатої худоби, містить паратгормон. Максимальний терапевтичний ефект досягається через 12-18 годин після підшкірного введення, кумулює в організмі. Для термінового усунення судом одночасно з його введенням вводять у вену глюконат або лактат кальцію.

Дигідротахістерол збільшує всмоктування Ca^{2+} у кишечнику і виводить фосфор з сечею. Вживається при захворюваннях з порушенням фосфорно-кальцієвого обміну. На відміну від ергокальциферолу D-вітамінної активності не має.

Кальцитонін активно бере участь у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну. Пригнічує процес декальцифікації кісток, внаслідок чого знижує вміст йонів кальцію в крові. На всмоктування кальцію з кишечника не впливає.

Синтетичний кальцитонін лосося за фармакологічною дією та показаннями до застосування подібний кальцитоніну, але вищий за активністю кальцитоніну людини в 30 раз, має більш тривалу дію. Рекомендується тривале приймання препарату.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Дигідротахістерол (Такістин, Дигідрал, А.Т.10)	краплі per os 1 мг/мл; табл. 0,2 мг
Кальцитонін (Кальцитрин)	пор. д/і 10; 15 ОД
Паратиреоїдин	р-н д/і 1 мл
Синтетичний кальцитонін лосося (Міакальцик)	пор. д/і 50; 100 МО/мл

ГОРМОНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ТА ЇХ СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ

Глюкокортикоїди (ГК) – гідрокортисон, кортизон, П-дегідрокортикостерон, кортикостерон синтезуються в клітинах середньої пучкової зони надниркових залоз. Виділення глюкокортикоїдів регулюється передньою частиною гіпофіза, яка секретує адренкортикотропний гормон.

Мінералокортикостероїди (МК) – альдостерон, П-дезоксикортикостерон, П-дезоксид-17-оксикортикостерон – синтезуються в зовнішній і клубочковій зонах надниркових залоз. Вони підтримують і регулюють обмін електролітів та води і проявляють активність гормону альдостерону.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
64	2663	7	10,9%	Флунізолід (Інгакорт, Синтарис), дезонід (Преназид), мометазон (Елоком), преднікарбат (Дерматоп), флуокортолон (Ультралан), флуопредніден (Супракортин), алклометазон (Афлодерм)

Класифікація та препарати

Глюкокортикостероїди				Мінералокортикоїди
ГКС пероральні та ін'єкційні	ГКС інгаляційні	ГКС для зовнішнього застосування	ГКС комбіновані	
Дексаметазон Триамцинолон Мазипредон Метилпреднізолон	Будезонід Беклометазон Флунізолід	Будезонід Триамцинолону ацетонід Гідрокортизон Гідрокортизону 17-бутират (Локоїд) Мазипредон Бетаметазон Флуоцинолону ацетонід	Ауробін Дермозолон Мікозолон Синалар-Н Ультралан Кортонітол Преднікарб Тримістин	Дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА)

Механізм дії

Механізм дії глюкокортикоїдів близький до інших стероїдних гормонів. Комплекс гормон-рецептор проникає в ядро клітин, де, впливаючи на генетичний апарат, змінює продукцію ферментів. Активація одних і інгібування інших ферментів приводить до численних метаболічних ефектів ГК: зміни синтезу білків, ферментів, нуклеїнових кислот. Глюкокортикоїди (як і їх синтетичні аналоги) еволюційно визначені як ендогенні протизапальні речовини, які інгібують усі фази запального процесу. Механізм **протизапальної** дії глюкокортикоїдних засобів полягає в гальмуванні утворення класичних медіаторів запалення: простагландинів і лейкотриєнів внаслідок пригнічення активності ферменту фосфоліпази А-2, гістаміну, серотоніну і кінінів (Рис. 21, 22).

Препарати знижують чутливість тканинних рецепторів до медіаторів запалення, блокують адгезію і міграцію лейкоцитів, зменшують розширен-

ня капілярів, активацію системи комплементу, згортання крові і систему плазмін-фібринолізу.

Вони гальмують альтеративну фазу запалення, так як уповільнюють вивільнення лізосомальних ферментів з протеолітичною активністю внаслідок стабілізації мембрани лізосом.

Механізм десенсибілізуючої та антиалергічної дії глюкокортикоїдних препаратів пов'язаний з гальмуванням вивільнення гістаміну в запальних тканинах та десенсибілізацією H_1 -рецепторів до медіатору алергії.

Механізм імунодепресивної дії глюкокортикоїдних препаратів пов'язаний з пригніченням різних етапів імуногенезу: міграції стовбурних клітин кісткового мозку та р-лімфоцитів, активності Т- і В-лімфоцитів, що перешкоджає утворенню імуноглобулінів (антитіл).

Вони гальмують вивільнення з лімфоцитів і макрофагів цитокінів – гамма-інтерферону і інтерлейкінів, а також пригнічують реакцію клітин на ці цитокіни – лімфокіни.

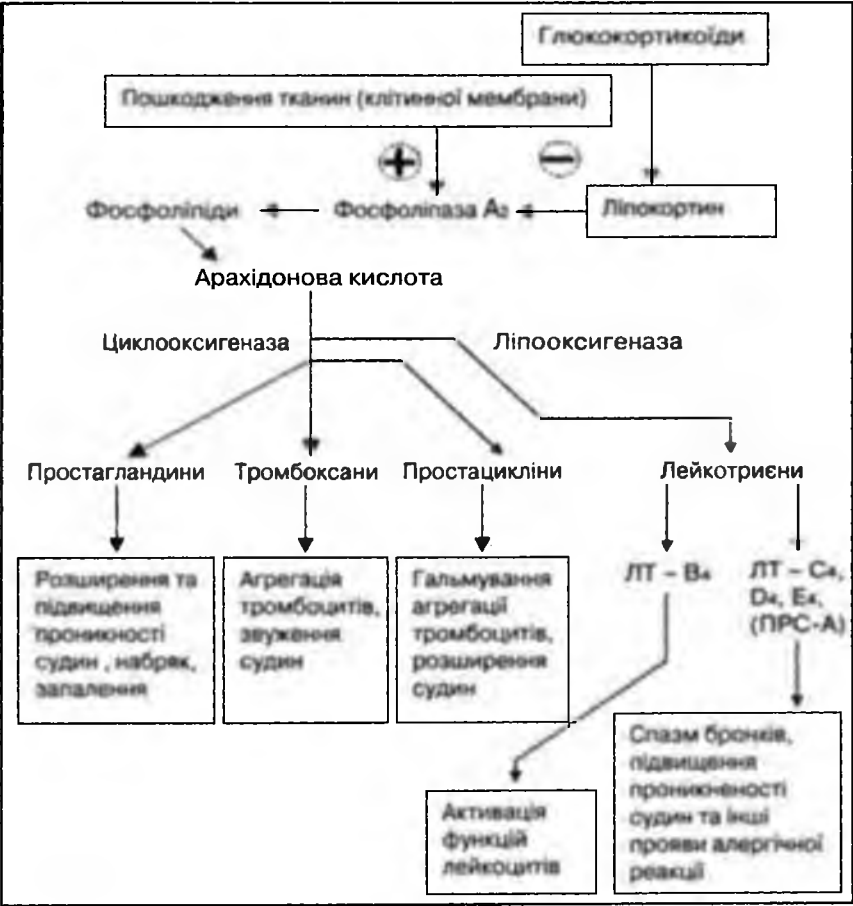


Рис. 21 Вплив глюкокортикоїдів на "каскад арахідонової кислоти"

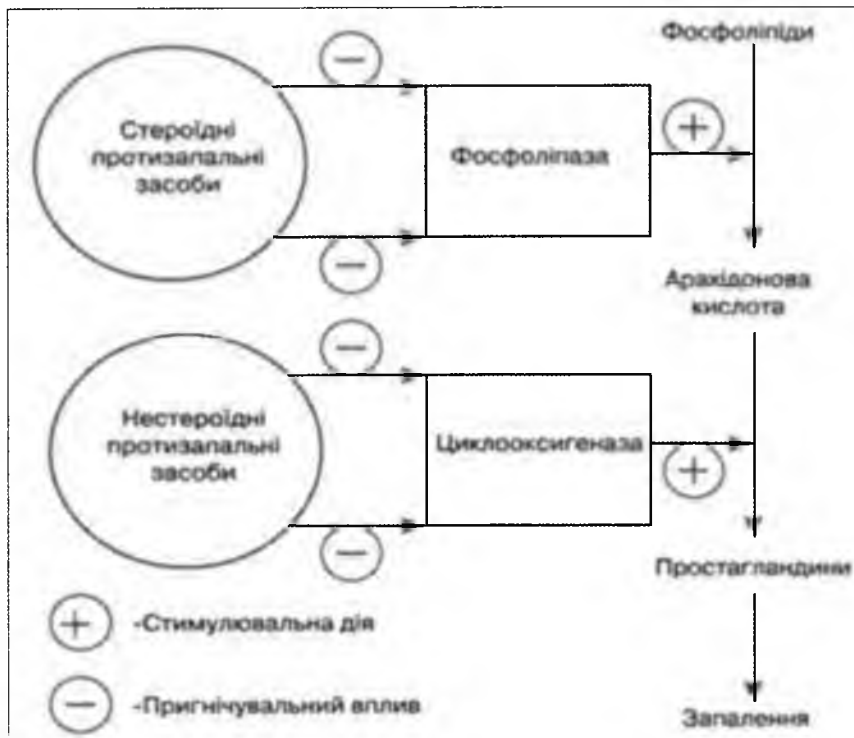


Рис. 22 Механізм впливу стероїдних і нестероїдних протизапальних засобів на синтез простагландинів

Механізм *протишокової* дії глюкокортикоїдів полягає у зростанні концентрації катехоламінів у тканинах, зменшенні вивільнення біогенних амінів (що перешкоджає зниженню артеріального і венозного тиску), посиленні скорочень серця. Важливий компонент антистресової дії препаратів є антитоксичний ефект глюкокортикоїдів.

Мінералокортикостероїди діють на епітеліальні клітини ниркових каналців. У клітинах вони утворюють стероїд-рецепторний комплекс, зв'язуються ядерним хроматином, внаслідок чого підвищується ДНК-залежний синтез специфічних РНК. У цитоплазмі підсилюється синтез пермеаз, які сприяють транспорту натрію з просвіту ниркових каналців крізь апікальну мембрану в клітину.

Фармакодинаміка

Глюкокортикоїдні препарати впливають на основні види обміну речовин:

- посилюється глюконеогенез, зменшується утилізація глюкози у тканинах (внаслідок антагонізму з інсуліном послаблюється транспорт глюкози крізь клітинні мембрани), внаслідок чого розвивається гіперглікемія і глюкозурія, проявляються латентні форми цукрового діабету.
- спостерігається гальмування анаболічних процесів (внаслідок зменшення перетворення амінокислот у білки). Азотистий баланс стає негативним: з'являється атрофія скелетних м'язів, атрофічні зміни в шкірі, кро-

вовиливи, ускладнення загоєння ран і виразок, гальмується вироблення антитіл. У дітей порушується формування тканин, затримується ріст. Глюкокортикоїди специфічно впливають на обмін нуклеїнових кислот. У більшості периферичних тканин, за винятком селезінки, пригнічується створення РНК. У печінці вони стимулюють цей процес, викликаючи анаболічну дію.

- збільшується відкладення жиру в області обличчя, плечового поясу, черевної порожнини. Вплив на жировий обмін виявляється збільшенням продукції гліцерину і вільних жирних кислот.

Протизапальна дія значно перевершує таку в НПЗЗ. На відміну від НПЗЗ гормональні препарати впливають на всі стадії запалення: альтерацію, ексудацію і, особливо, проліферацію. У вогнищі запалення погіршуються репаративні процеси, зменшується вrostання капілярів у зону ушкодження.

У легенях стимулюють синтез сурфактанту, який забезпечує розправлення альвеол.

Змінюють процеси кровотворення: пригнічують проліферацію лімфоцитів, викликають лімфопенію, знижують вміст еозинофілних гранулоцитів, підвищують продукцію еритроцитів, ретикулоцитів і нейтрофілних гранулоцитів.

Протишокова дія ГК складна та багатокомпонентна. Має значення підвищення чутливості серцево-судинної системи до катехоламінів, стабілізації судинної стінки, затримки рідини в судинному руслі, яка супроводжується підвищенням АТ.

Глюкокортикоїди стимулюють функцію серцево-судинної системи: збільшується скоротлива функція міокарда, зростає систолічний і хвилинний об'єм крові, зростає чутливість судинної стінки до пресорних амінів — адреналіну, норадреналіну, ренін-ангіотензину.

Глюкокортикоїди збуджують або пригнічують ЦНС.

Вони посилюють виділення пепсину, хлороводневої кислоти.

ГК впливають на всі етапи розвитку алергійної реакції. Протиалергічна дія тісно пов'язана з імунодепресивною.

Антитоксична дія обумовлена, в основному, активацією метаболічної функції печінки та зменшенням проникності ГЕБ.

Глюкокортикоїди мають деяку мінералокортикоїдну активність: збільшують реабсорбцію у ниркових каналцях Na^+ і води, підвищують виведення K^+ , Ca^{2+} .

МК впливають на водно-сольовий обмін. Впливаючи на дистальні відділи нефрону, вони підвищують зворотне всмоктування натрію та води, одночасно підсилюють секрецію іонів калію. Вони також регулюють в організмі обмін H^+ і поряд з водно-електролітним балансом підтримують кислотно-лужну рівновагу.

МК сприяють поляризації мембран клітин гладенької мускулатури судин, чим підвищують їх реакцію на судинозвужуючі речовини. Вони підвищують гідрофільність тканин, збільшують АТ, нормалізують тонус і поліпшують працездатність м'язів.

Порівняння глюкокортикостероїдних препаратів

Препарати	Класифікація	Протизапальна активність	Затримка натрію	Дози
Гідрокортизон	Короткої дії (5-12 год.)	1	1	20
Мазипредон	Середньої дії (12-30 год.)	4	0,8	5
Метилпреднізолон		5	0,5	4
Триамцинолон	Тривалої дії (36-72 год.)	5	0	4
Бетаметазон		25-40	0	0,6
Дексаметазон		25-30	0	0,75

Показання до застосування

Виділяють три головних напрямки клінічного застосування ГК як сильних і швидко діючих протизапальних, протиалергічних, імунодепресивних засобів, а також для лікування шоку різного генезу, черепно-мозкових травм.

У комплексі з іншими лікарськими засобами ГК застосовують для лікування багатьох гострих та хронічних захворювань:

1. Хвороба Адісона, гостра надниркова недостатність (замісна терапія).
2. Група гострих і хронічних запальних захворювань, у тому числі колагенози, артрити різної етіології.
3. Дерматити, нейродерміти, екземи, псоріази.
4. Тяжкі алергічні реакції – анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, сироваткова хвороба, бронхіальна астма, астматичний статус.
5. Шок травматичний, операційний, опіковий, кардіогенний, токсичний, анафілактичний.
6. Черепно-мозкові травми, інсульт. Масивні дози ГК застосовують у гострому періоді, щоб зменшити набряк мозкової тканини та розвиток вторинних пошкоджень через порушення кровотоку, гіпоксії, вивільнення аутолітичних лізосомальних ферментів.
7. Гострі бактеріальні інфекції з високою температурою і інтоксикацією, гострий панкреатит, гломерулонефрит.
8. Хвороби печінки – загострення хронічної патології з можливим переходом у цироз.
9. Хвороби крові (гострий лімфо- і мієлобластний лейкоз, інфекційний мононуклеоз, гемолітична анемія).
10. Трансплантація органів і тканин, різні аутоімунні хвороби.
11. Оскільки глюкокортикоїди прискорюють інактивацію отрут у печінці, їх застосовують при отруєннях і токсикозах.
12. Імунодепресивний ефект дає змогу застосовувати їх у трансплантології.
13. Глюкокортикоїди застосовують для симптоматичної та паліативної терапії в нефрології (гломерулонефрит і нефротичний синдром), онкології, неврології (розсіяний склероз, поліневрит, енцефаліт, менінгіт, мала хорея).

Побічні ефекти

1. Ураження ШКТ – гастрит, виразка шлунка, шлункові кровотечі.
2. Підвищення цукру у крові, можливий розвиток стероїдного цукрового діабету.

3. Затримка регенеративних процесів.
4. Уповільнення росту і формування тканин у дітей.
5. Перерозподіл жиру, синдром «Іценко-Кушинга».
6. Порушення водне-сольового обміну – набряклість тканин, затримка натрію і води.
7. Вивідення іонів кальцію, розвиток остеопорозу.
8. Зміни з боку крові (зменшення еозинофілів і лімфоцитів, збільшення еритроцитів).
9. Зміни з боку ЦНС, можливий розвиток психозу.
10. Загострення хронічних інфекцій і різке зниження опору організму до інфекційних захворювань.
11. Розвиток недостатності кори надниркових залоз (синдром відміни) – може розвиватися при різкому припиненні приймання препарату.
12. Слабкість, атрофія скелетної мускулатури (міопатія).
13. Ураження ССС (артеріальна гіпертензія).
14. Зміна маси тіла.
15. Розвиток гірсутизму.
16. Збільшення згортання крові (ризик розвитку тромбозів і емболій).
17. Застосування великих доз глюкокортикоїдів протягом тижня може привести до атрофії кори надниркових залоз.
18. Мінералокортикоїди викликають артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію, набряки.

Протипоказання

Використання глюкокортикоїдів протипоказано при системних інфекціях (якщо не проводиться специфічна антибактеріальна терапія), туберкульозі, грибкових і вірусних інфекціях, виразковій хворобі, інфекційних захворюваннях, гіпертензивній хворобі, епілепсії, цукровому діабеті, вагітності.

Глюкокортикостероїдні мазі протипоказані при вірусних та грибкових захворюваннях шкіри.

Мінералокортикоїди протипоказані при гіпертонічній хворобі, захворюваннях нирок з порушенням функції, серцевій недостатності з набряками, стенокардією, атеросклерозом.

Абсолютних протипоказань цих препаратів немає, якщо користь лікування перевищує ризик ускладнень.

Фармакобезпека

Перед застосуванням глюкокортикоїдів пацієнта слід старанно обстежити для виявлення можливих протипоказань.

Препарати гормонів кори надниркових залоз несумісні з пероральними антидіабетичними препаратами, міорелаксантами периферичного типу, седативними, симпатолітиками, антигістамінними засобами, саліцилатами, гіпотензивними засобами, серцевими глікозидами, похідними кумарину, гормональними контрацептивами, НПЗЗ, барбітуратами, празиквантелом.

При одночасному застосуванні глюкокортикоїдів і димедролу дія зменшується, підвищується ВОТ.

Глюкокортикоїдні препарати пригнічують функцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Внаслідок цього зменшується продукція кортикотропіну, порушується функція кори надниркових залоз.

Раптове припинення введення кортикоїдів викликає синдром відміни, тому потрібно поступово зменшувати їх дозу. Термін поступової

відміни може тривати кілька місяців. За 3 дні до відміни препаратів призначають кортикотропін. Однак введення кортикотропіну може пригнічувати гіпоталамо-гіпофізарну систему. Запобігти ускладненню можна призначенням препаратів згідно з циркадним ритмом секреції цих гормонів, призначати їх між 6 і 8 год ранку (саме в цей час у кров виділяється максимальна кількість глюкокортикоїдів). Введення глюкокортикоїдів повинно задовольняти фізіологічні потреби, а також імітувати добовий ритм. Тому приймають вранці 2/3 загальної дози, а решту — протягом дня.

Глюкокортикоїди широко використовують для неспецифічної терапії, для цього їх вводять у дозах, які набагато перевищують фізіологічну потребу в гормонах.

Обов'язковою умовою застосування глюкокортикоїдів як протизапальних засобів є ситуація, коли всі інші можливості терапії використані.

Лікування ГК доцільно поєднувати з введенням натрію хлориду, натрію гідрокарбонату, призначенням дієти, багатой на вуглеводи.

Антагоністом МК, який вибірково усуває їх вплив на ниркові канали, є спіронолактон, який використовується як діуретик.

При наданні невідкладної допомоги застосовують препарати для внутрішньовенного введення — гідрокортизону сукцинат, мазипредон, метилпреднізолон, триамцинолону ацетонід, дексаметазону-21-фосфат.

Дексаметазон, проникаючи крізь плаценту, створює високі концентрації в крові плода та може привести до пригнічення у нього функцій кори надниркових залоз, тому вагітним необхідно призначати преднізолон, а не дексаметазон.

Преднізолон несумісний з гентаміцином, папаверину гідрохлоридом, еуфіліном, седуксеном, магнію сульфатом, натрію бромідом, коагулянтами, діуретиками.

Метилпреднізолон не треба застосовувати під час любих видів вакцинації та імунізації.

Триамцинолон не можна застосовувати внутрішньо разом з барбітуратами, ріфампіцином.

Одночасне застосування **триамцинолону** і ізопреналіну може викликати фібриляцію шлуночків серця.

Гідрокортизон несумісний з вітаміном D.

Глюкокортикоїди потенціюють бронхорозширюючий ефект β_2 -адреностимуляторів і теофіліну.

Оцінку ефективності інгаляційних глюкокортикоїдів проводять, починаючи з 2-3-ого тижня лікування.

Під час застосування глюкокортикоїдної терапії слід регулярно проводити загальний аналіз крові, визначати концентрацію глюкози в крові і сечі, вміст електролітів у плазмі крові.

З метою профілактики кандидозу обов'язковою умовою є полоскання горла теплою водою після кожної інгаляції глюкокортикоїдом і використання різних приставок до дозованих інгаляторів.

При призначенні інгаляційних глюкокортикоїдних препаратів побічні ефекти виникають рідше.

Слід пам'ятати, що при тривалому призначенні глюкокортикоїдів повне відновлення функцій кори надниркових залоз відбувається через 8-12 місяців після відміни препарату.

При швидкому зниженні дози гормонів можливі загострення основного захворювання і розвиток недостатності надниркових залоз. У зв'язку з цим зниження доз і відміну глюкокортикоїдної терапії здійснюють під ретельним контролем лікаря. А при виникненні гострого супутнього захворю-

вання або впливу стресових факторів дозу препарату знову одночасно підвищують в 1,5-2 рази.

При переході з перорального приймання преднізолону на інгаляційні глюкокортикоїди дозу преднізолону починають знижати через декілька тижнів після сполучення останніх. Потім одночасно зі зменшенням дози преднізолону зменшують кратність його застосування.

Найбільш ефективні при місцевому застосуванні фтормістні препарати глюкокортикоїдів.

При внутрішньому з'язовому введенні застосовують пролонговані форми, однак необхідно враховувати, що вони викликають атрофію м'язової та жирової тканини в місці введення.

Доза **преднізолону** нижче 5 мг на добу в більшості випадків неефективна.

При тривалій терапії глюкокортикоїдами доцільно введення препаратів з урахуванням природнього фізіологічного ритму секреції глюкокортикоїдів.

Пролонговані препарати для циркадної терапії непригодні, так як призводять до вираженого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Порівняльна характеристика препаратів

За протизапальною активністю ГК можна розташувати в наступному порядку, коли взяти дію гідрокортизону за одиницю: гідрокортизон (1), мазипредон (4), метилпреднізолон, триамцинолон, бетаметазон (30), флуоцинолону ацетонід (35).

Гідрокортизон використовується парентерально і зовнішньо у вигляді мазей, внутрішньо (рідко).

Гідрокортизону 17-бутират (локоід) – глюкокортикостероїдний засіб для місцевого застосування, один з ефективних та добре апробованих препаратів. Справляє швидко протизапальну, протинабрякову та протисвербіжну дію при різних поверхневих, неінфікованих запалюваннях шкіри.

Мазипредон – дегідрований аналог гідрокортизону, активніший останнього в 4-5 разів.

Метилпреднізолон за активністю близький до преднізолону, але практично не впливає на мінеральний обмін, краще переноситься.

Триамцинолон близький до дексаметазону, краще переноситься.

Беклометазон використовують для лікування бронхіальної астми; не чинить купіруючої дії, ефект розвивається повільно, продовж першого тижня.

Триамцинолону ацетонід погано всмоктується, у зв'язку з чим застосовується місцево. Місцево використовуються також глюкокортикоїдні мазі: **синафлан**, **дермозолон**, **флюцина**, **апулейн**, **фторокорт**, **кутерид**, **синалар Н**, **ультралан**.

Мікозолон, **тримістин** – комбіновані засоби для місцевого застосування, які володіють також протигрибковою дією. **Кортонітол** – протимікробною дією.

Будезонід близький до триамцинолону ацетоніду, на відміну від фтормісних препаратів не викликає атрофічних змін шкіри при тривалому застосуванні.

Дексаметазон близький до інших фтормісних глюкокортикостероїдів, але більш активний, володіє сильною протизапальною та антиалергічною дією.

Бетаметазон є β -ізомером дексаметазона, але використовується зовнішньо.

Флунізолід – фторвмісний синтетичний глюкокортикоїд. Протизапальна дія виражена в 200-300 разів сильніше, ніж у гідрокортизону.

Дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА) – синтетичний аналог природнього мінералокортикоїду – дезоксикортикостерону. Застосовують парентерально або у вигляді таблеток під язик під наглядом лікаря.

Дезоксикортикостерону триметилацетат при внутрішньому'язовому введенні дає більш тривалий ефект, ніж ДОКСА (до 2 тижнів після однієї ін'єкції).

Преднікарб – комбінований засіб для місцевого застосування, володіє протизапальною, антиексудативною, протиалергічною, кератопластичною, бактеріостатичною та протисвербіжною дією.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Ауробін	мазь, туб.
Беклометазон (Альдецин, Арумет, Беклат, Беклазон, Беклазон легке дихання, Бекловент, Беклоджект 250, Беклокорт, Бекломет, Беклофорт, Бекодиск, Беконазе, Бекотид, Бронхотурбінал, Насобек, Плібекорт, ПропаVENT, Риносол, Санастмакс, Санастмил)	аер.інг.доз. 50; 100; 250 мкг/д.; інг. капс. 1 мг; сусп. 0,25 мг/д.; аер. 0,05; 0,25 мг/д.
Бетаметазон (Белодерм, Бета-мікотер, Бетабел, Бетакортал, Бетам-Офтал, Бетновейт, Валодерм, Діпоспан, Діпролен, Кутерид, Персиват, Флорестон, Целестодерм-В, Целестон)	мазь, крем 1 мг/г; крапл. оч. 0.1 %; мазь оч. 0.1 %; лосьон 0,1%; р-н д/і 0,004 г/мл
Будезонід (Апулеїн, Бетакорт, Пульмікорт, Ринокорт, Тафен для носу)	табл. 0.0005 г; нар.р-н 0,025 %; аер. інг. доз. 0,2 мг/д.
Гідрокортизон (Акортин, Актикорт, Бартел драгз гідрокортизонова мазь, Біокортекс, Дермакорт, Кортейд, Кортесал, Кортил, Латикорт, М-Корт, Рапикорт, Солу-Кортеф, Сополькорт, Хайтон)	пор. д/і 0,1; 0,5 г; р-н д/і 2,5%; сусп. д/і 0,025 г/мл; гель, крем, мазь 2,5%
Гідрокортизону 17-бутират (Локоїд)	крем, мазь, лосьон, ліпокрем, емульс. д/місц. застос. 0,1%
Дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА)	р-н д/і 0,5%; табл. 0,005
Дексаметазон (Атрозон, Д-Мед, Даксин, Декадерм, Декадрон, Декорт, Декса-Риноспрей, Дексабене, Дексалон, Дексамед, Дексона, Кортидекс, Орадексон, Фортекортин, Цебедекс, Еудексо)	р-н д/і 4; 8 мг/мл; табл. 0,5; 1,5 мг; крапл. оч. 0,02; 0,1 %; мазь оч. 1 мг/г
Дермозолон	мазь, туб.
Кортонітол	мазь, туб.
Мазипредон (Деперзолон, Преднізолон)	мазь 2,5 мг/г; р-н д/і 0,03 г/мл
Метилпреднізолон (Депо-Медрол, Медрат, Медрол, Метипред, Преднол, Промедрол, Солу-Медрол, Урбазон)	сусп. д/і 0,04 г/мл; табл. 0,004; 0,008; 0,016; 0,032; 0,1; пор. д/і 1; 8 мг
Мікозолон	мазь, туб.
Преднікарб	мазь, туб.
Синалар Н	крем, туб.

Триамцинолон (Адкортил, Азмакорт, Аристогель, Берлікорт, Веталог, Дельфікорт, Кенакорт, Кеналог, Назакорт, Полькортолон, Трамацин, Триакорт, Триам-Денк, Триамцинолон-Дарниця, Трикорт)	р-н д/і 40 мг/мл; аер.інг.доз. 0,1 мг/д.; мазь, крем 0,1%; табл. 0,002; 0,004; 0,008; сусп. д/і 0,04 г/мл
Тримістин	мазь, туб.
Ультралан	мазь, туб.
Флунізолід (Інгакорт, Синтарис, Геларгін, Дермалар, Лідемол, Синалар, Синафлан, Флукорт, Флуозон, Флуцинар)	аер. інг. доз. 0,25 мг/д.; гель, мазь 0,25 мг/г
Флуоцинолону ацетонід (Екзацинон)	мазь 0,25 мг/г

ЕСТРОГЕННІ ТА АНТИЕСТРОГЕННІ ПРЕПАРАТИ

Естрогени (естріол, естрон, естрадіол) у жінок секретуються клітинами внутрішньої оболонки фолікула в яєчниках і в незначній мірі в жовтому тілі.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
39	240	5	12,8%	Естрогени кон'юговані (Премарин, Естрофемінал), анастрозол (Аримідекс), летрозол (Фемара), ексеместан (Аромазин), міфепристон

Класифікація та препарати

1. Естрогенні препарати

А. Стероїдної будови:

Природні естрогени – естрон, естрадіол, естрогени кон'юговані, естріол

Напівсинтетичні – етинілестрадіол

В. Естрогенні препарати нестероїдної структури – гексестрол, ди-местрол.

2. Антиестрогенні препарати – кломіфенцитрат

Механізм дії

Естрогенні препарати вибірково накопичуються в органах-мішенях: матці, піхві, молочній залозі, передній долі гіпофіза, печінці, де зв'язуються зі специфічним позаядерним білком естрофіліном, рецепторами плазматичних мембран клітин-мішеней, утворюючи з ними гормон-рецепторні комплекси. Вони проникають у ядро, активують синтез ДНК та РНК, впливають на біосинтез білка.

Фармакодинаміка

Естрогенні препарати викликають проліферацію ендометрія, стимулюють розвиток матки, статевих органів та вторинних статевих ознак, покращують кровопостачання матки, сприяють розвитку секреторного епітелію молочних залоз, посилюють скоротливість і тонус матки, гальмують секрецію гонадотропінів аденогіпофіза, виявляють антиандрогенну дію.

Здатність кломіфенцитрату стимулювати овуляцію зумовлює застосування його при безплідності.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
ЕСТРОГЕНИ	
Екссестрол (Синестрол)	табл. 1 мг; олій. р-н д/і 0,1%
Тиместрол	олій. р-н д/і 0,6%
Естрадіол (Деместрил, Дивігель, Клімара, Менорест, Різеле, Есклім, Естрадерм, Естрадіола дипропіонат, Естрогель, Естрофем)	ГТС 25; 50 мкг, гель 0,1%; олій. р-н д/і 1 мг/мл; табл. 1; 2; 4 мг
Естріол (Гінасан, Колпогін, Овестерин, Овестин, Орто-Гінест, Траделія, Триовекс)	табл. 0,25; 1; 2 мг; крем ваг. 0,1%; супоз. ваг. 0,5 мг; р-н д/і 1 мг/мл
Естрогени кон'юговані (Гормоплекс, Премарин, Естрофемінал)	драже 1,25 мг; табл. 0,625 мг; капс. 0,3; 0,6; 1,25 мг
Естрон (Фолікулін)	олій. р-н д/і 0,5; 1 мг/мл
Етинілестрадіол (Мікрофолін форте)	табл. 10; 50 мг
АНТИЕСТРОГЕНИ	
Кломіфенцитрат (Главосан, Динерик, Кломід, Кломіфен, Клостилбегіт, Пергогайм, Серофен, Проліфен)	табл. 50 мг

ПРОГЕСТИНИ ТА ЇХ АНТАГОНІСТИ

Гестагени – гормональні препарати, що містять гормони, які виробляються жовтим тілом, плацентою, сітчастою зоною кори надниркових залоз, частково яєчками, а також їх синтетичні аналоги.

Основним гормоном жовтого тіла є прогестерон. Секреція цього гормону починається після розриву фолікула і триває протягом усієї другої половини менструального циклу (10-12 днів), а якщо відбулося запліднення яйцеклітини, то і під час вагітності.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
29	276	2	6,9%	Гестринон (Неместран), мегестрол (Мерейс)

Препарати

Прогестерон	Алілестренол
Оксипрогестерону капроат	Норетистерон
Прегнін	Міфепристон
Ацетомепрегенол	

Механізм дії

Механізм дії гестагенів ґрунтується на взаємодії з прогестиновими рецепторами, розташованими в органах-мішенях (репродуктивних органах)

Показання до застосування та взаємозамінність

Аменорея, безплідність, гіпоплазія статевих органів, слабкість половової діяльності (всі естрогени, крім естріолу).

Атрофія слизової оболонки піхви (естріол).

Клімактеричні розлади (всі естрогени).

Рак молочної залози (етинілестрадіол, гексестрол, диместрол, кломіфенцитрат).

Рак простати (етинілестрадіол, синестрол, диместрол).

Дисфункціональні маточні кровотечі, безплідність, андрогенна недостатність у чоловіків, рак молочної залози (клومіфенцитрат).

Побічна дія

Естрогенні препарати у жінок можуть викликати маткові кровотечі, набряки, порушення функції нирок, у чоловіків - фемінізацію, зниження лібідо, потенції.

Побічна дія кломіфенцитрату – біль внизу живота, метеоризм, менорагія, диспепсичні явища, припливи, алергічний дерматоз, тромбоемболічні ускладнення.

Протипоказання

Естрогени протипоказані хворим з пухлинами статевих органів, молочних залоз, при маткових кровотечах, захворюваннях нирок, печінки.

Протипоказання кломіфенцитрату – вагітність, злоякісні та доброякісні пухлини, органічні захворювання ЦНС, кровотечі, не пов'язані з порушенням овуляції, схильність до тромбоутворення.

Фармакобезпека

Швидка інактивація естрогенів у печінці виключає можливість введення природних естрогенів внутрішньо, у зв'язку з чим їх вводять парентерально.

Естрогени несумісні з антикоагулянтами непрямої дії.

Порівняльна характеристика препаратів

Естрогенні препарати

Естрон – природний фолікулярний гормон, його добувають із сечі вагітних жінок, тварин.

Естрадіол активніший, ніж естрон, і діє значно триваліше (вводять 1 раз через 2 дні).

Етинілестрадіол активніший, ніж естрон, в 50 разів, вживають всередину.

Естрогени кон'юговані. Препарат вміщує комплекс природних естрогенів.

Гексестрол за активністю відповідає естрону. Використання обмежене у зв'язку з побічною дією.

Диместрол – препарат пролонгованої дії, ефективний впродовж 7 днів.

Антиестрогенний препарат

Кломіфенцитрат є конкурентом естрогенів, зв'язується з рецепторами естрогенів у гіпоталамусі та яєчниках. У малих дозах зменшує вміст естрогенів, у великих дозах інгібує секрецію гонадотропінів.

і в тканинах головного мозку. Прогестинові рецептори зв'язуються з АТФ, каталізують її дефосфорилування. Після взаємодії зі специфічними білками хромосом відбувається взаємодія з РНК-полімеразою і активується процес транскрипції.

Міфепристон блокує прогестинові рецептори матки.

Фармакологічні ефекти

Гестагени зменшують збудливість і скорочення матки та її чутливість до ацетилхоліну, викликають перехід слизової оболонки матки з фази проліферації в секреторну фазу, сприяють збереженню вагітності, стимулюють розвиток молочних залоз. При заплідненні вони пригнічують овуляцію, скорочення матки, забезпечуючи спокій міометрія, знижують його чутливість до окситоцину. Препарати проявляють анаболічну активність: активують синтез білка в матці, виводять натрій та затримують калій в організмі. Гестагени гальмують гонадотропну активність гіпофіза.

Показання

Маткові кровотечі (усі гестагени, крім алілестренолу).

Загроза спонтанного аборту при вагітності, загроза передчасних пологів (усі препарати, крім прегніну).

Ендометріоз (норетистерон); безплідність, аменорея (прогестерон, прегнін); контрацепція (ацетомепрегенол).

Побічна дія

Гестагенні препарати у порівнянні з естрогенами рідко викликають побічні реакції. При їх застосуванні можуть виникати алергічні реакції, диспепсичні розлади, зміни лібідо, порушення менструального циклу, зміни маси тіла, рідко – анафілактоїдні реакції і жовтяниця.

Протипоказання

Гестагени протипоказані при маткових кровотечах, раку молочної залози, порфірії, тромбофлебитах.

Фармакобезпека

Алілестренол не слід призначати одночасно з препаратами, що викликають індукцію мікосомальних ферментів печінки.

Гестагени слід уважно призначати хворим на цукровий діабет, з артеріальною гіпертензією, з порушенням функції нирок, серцевої діяльності, при депресивних станах.

За тривалого застосування прогестини здатні викликати атрофію ендометрія, вони затримують в організмі воду і солі, збільшують вміст азоту в сечі, стимулюють виділення шлункового соку, пригнічують виділення жовчі, викликають легкий гіпертензивний ефект, сприяють збільшенню протромбінного індексу.

Порівняльна характеристика препаратів

Прогестерон нестійкий, швидко інактивується в печінці. Призначають у вигляді олійних розчинів внутрішньом'язово, підшкірно.

Етистерон – синтетичний аналог прогестерону, менш активний, призначають у таблетках під язик.

Норетистерон – поряд з гестагенними властивостями володіє андрогенною активністю. Стійкий до ферментів органів травлення, застосовується внутрішньо.

Алілестренол є пероральним прогестиним.

Ацетомепрегенол – високоєфективний пероральний гестагенний препарат.

Оксипрогестерону капронат діє повільно, але тривало (протягом 7-14 днів).

До протигестагенних засобів належить сполука стероїдної структури **міфепристон**. Він перешкоджає дії прогестинів, стимулює скорочення міометрія і виникнення абортів.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Алілестренол (Гестанін, Туринал)	табл. 5 мг
Ацетомепрегенол	табл. 5 мг
Норетистерон (Амінор, Мікронор, Норколут, Примолут-Нор)	табл.; драже 5; 10 мг
Прогестерон (Прожестожель, Утрогестан)	гель 1%, капс. 0,1
Етістерон (Прегнін)	табл. 10 мг
Оксипрогестерону капронат	олій. р-н д/і 12,5; 25%
Міфепристон (Міфегін, Пенкрофтон)	табл. 0,2

АНДРОГЕНИ

Андрогени - препарати чоловічих статевих гормонів.

Андрогени (тестостерон) виробляються в чоловічих статевих залозах інтерстиціальними клітинами Лейдига (насінників), а також можуть вироблятися корою надниркових залоз і яєчниками. Вироблення і секрція андрогенів проходить під впливом гонадотропних гормонів гіпофіза.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
21	220	4	19%	Местеролон (Провірон), дростанолон (Пролотестон), бікалутамід (Касодекс), ципротерон (Ципростат)

Препарати

Тестостерону пропіонат	Метилтестостерон
Тестенат	Тестобромлецит
Тетрастерон	

Механізм дії

Значна частина тестостерону перетворюється в багатьох органах (наприклад, в передміхуровій залозі) в 5-альфа-дигідротестостерон, який володіє найбільшим афінітетом до андрогенних рецепторів, що локалізуються в насінниках, в передміхуровій залозі та в інших органах. Після

зв'язування з лігандами андрогенних рецепторів змінюється конформація рецептора, він надходить в ядро клітин, де стимулюється синтез нової РНК.

Фармакодинаміка

Андрогени сприяють формуванню статевих органів чоловіків і розвитку вторинних статевих ознак. Після статевого дозрівання організму вони регулюють сперматогенез, визначають потенцію у чоловіків, а також мають анаболічну та антиестрогенну дію. У великих дозах пригнічують секрецію гонадотропінів гіпофіза. Крім того, збільшують реабсорбцію в каналцях нирок води, Na^+ , Ca^{++} , Cl^- , сприяють фіксації кальцію у кістковій тканині, підвищують активність ферментів, соматотропіну, активізують процеси тканинного дихання, окисного фосфорилювання.

Показання до застосування та взаємозамінність

Інфантилізм, імпотенція, безплідність, евнухoidизм; пухлини молочної залози та яєчників; клімактеричний синдром (усі препарати).

Функціональні маточні кровотечі (тестостерону пропіонат, метилтестостерон).

Побічна дія

У жінок можуть розвиватися симптоми маскулінізації, у чоловіків можливе порушення сперматогенезу, набряки, іноді підвищення температури тіла, гепатотоксична дія, атрофія яєчок.

Протипоказання

Андрогенні препарати не застосовуються у разі раку передміхурової залози, первинних пухлинах печінки в анамнезі, гіперкальціємії, вагітності та лактації.

Фармакобезпека

Андрогенні препарати треба застосовувати з обережністю у разі серцевої, ниркової і печінкової недостатності, ішемічної хвороби серця, пацієнтами похилого віку, при епілепсії, мігрені, кісткових метастазах, хлопчиками препубертатного віку.

Порівняльна характеристика

Тестостерону пропіонат має властивості природного гормону, викликає збільшення маси скелетних м'язів. Застосовують його тільки парентерально, через 1-2 доби.

Метилтестостерон – синтетичний аналог тестостерону. За андрогенною активністю у 3-4 рази поступається тестостерону. Стійкий до дії ферментів травлення, застосовується внутрішньо та сублінгвально протягом тривалого періоду.

Тестенат – комбінований препарат пролонгованої дії. Андрогенний ефект зберігається протягом 3-4 тижнів.

Тетрастерон – комбінований препарат, має швидкий та тривалий ефект.

Тестобромлецит, окрім андрогенної і невеликої анаболічної дії, володіє седативним ефектом. Його застосовують при вегетосудинних розладах, пов'язаних з гіпогонадізмом у чоловіків.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Метилтестостерон	табл. 5 мг
Тестостерон (Омнадрен-250, Сустанон-250)	р-н д/і 0,25 г/мл
Тестобромлецит	табл. вкр. об.
Тестостерону пропіонат (Анакур, Андріол, Тувір)	капс. 40 мг; олій. р-н д/і 1; 5 %
Тестенат	олій. р-н д/і 5; 10 %

АНАБОЛІЧНІ СТЕРОЇДИ

Анаболічні стероїди – це синтетичні деривати чоловічих статевих гормонів, які на відміну від природних, мають значно нижчу андрогенну активність і виражену анаболічну дію.

Фармакомаркетинг

<i>Кількість у світі</i>				<i>Перелік нових препаратів</i>
<i>INN</i>	<i>Торговельні марки</i>	<i>Поновлення за INN (останні 5 років)</i>	<i>% поновлення в групі</i>	
13	52	2	15,4%	Тиболон (Лівіал), кlostерол

Препарати

Метандростенолон	Силаболін
Нандролону фенілпропіонат	Метиландростендіол
Нандролону деканоат	

Механізм дії

Анаболічні стероїди стимулюють синтез структурних і ферментних систем, що входять до складу цитохрому, сукцинатдегідрогенази, β-глюкуронідази, а також гормонів поліпептидної структури. Зв'язуються з рецепторами клітин-мішеней, транспортуються в ядро клітини, активують синтез ДНК і РНК.

Фармакодинаміка

Для препаратів цієї групи характерний анаболічний ефект: виявляють позитивний вплив на азотний обмін, перешкоджають виведенню з організму необхідних для синтезу білка калію, фосфору, сірки, стимулюють синтез білка, репарацію тканин, остеогенез. Анаболічні стероїди підвищують інтенсивність клітинного дихання та фосфорилювання, масу тіла, вміст білків у плазмі. Крім того, препарати посилюють антитоксичну функцію печінки та еритропоез.

Показання до застосування та взаємозамінність

Кахексія, гіпотрофія різного походження, дистрофія, остеопороз, хронічні інфекції, травми, опіки (усі препарати).

Інфаркт міокарда (метандростенолон, нандролону фенілпропіонат, нандролону деканоат).

Витазкова хвороба шлунка (метандростенолон).

Прискорення заживлення кісткових дефектів і віковий остеопороз (усі препарати).

При хронічній недостатності надниркових залоз, токсичному зобі (усі препарати)

Побічна дія

1. Вірилізація у жінок, при якій у них припиняється овуляція внаслідок гальмування звільнення гонадотропінів гіпофізом.
2. У чоловіків розвивається імпотенція.
3. Набряки внаслідок затримки натрію та води в організмі.
4. У дітей - передчасне закріплення зон росту та статеве дозрівання.
5. Затримка росту та вірилізація плоду.

Протипоказання

Захворювання печінки, злоякісні пухлини передміхурової залози, вагітність, лактація

Фармакобезпека

При тривалому вживанні анаболічних стероїдів проявляється андрогенна дія.

Нандролону деканоат обережно призначають з непрямими антикоагулянтами і пероральними протидіабетичними засобами.

Порівняльна характеристика препаратів

Метандростенолон за анаболічною дією подібний до тестостерону, а за андрогенним ефектом значно поступається йому.

Нандролону фенілпропіонат характеризується високою анаболічною активністю. Тривалість дії 7-15 діб.

Нандролону деканоат володіє більш пролонгованою дією, анаболічний ефект зберігається до трьох тижнів.

Силаболін. Анаболічна дія зберігається до 14 діб.

Метиландростендіол приймається сублінгвально, характеризується меншою анаболічною активністю.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Метандростенолон (Метандієнон, Неробол)	табл. 1; 5 мг
Метиландростендіол (Анадіол, Метандріол)	табл. 10; 25 мг
Нандролону фенілпропіонат (Феноболін, Нероболіл)	р-н д/і 2,5; 1 %
Нандролону деканоат (Ретаболіл, Анадур, Дека-Дураболін, Динаболон)	р-н д/і 2,5; 5%
Силаболін	олій. р-н д/і 2,5; 5%

ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА МІОМЕТРІЙ

Маткові засоби – лікарські препарати, які впливають на тонус і скорочувальну активність матки. Ці засоби зупиняють маткові кровотечі, збільшують силу і частоту ритмічних скорочень під час пологів, сприяють збереженню вагітності, а також прискорюють інволюцію матки після пологів.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
81	530	3	3,7%	Ізоксуприн (Дувадилан), дем-окситоцин (Сандопарт), ри-тодрин

Класифікація та препарати

Утеротоніки (підвищують скоротливу активність матки)		Токолітики (пригнічують скоротливу активність матки)
Посилюють скорочення та тонус	Підвищують переважно тонус	
Гормональні препарати гіпофіза Окситоцин Метиллокситоцин Дезаміноокситоцин Пітуїтрин	Препарати з маткових ріжків Ергометрину maleат Метилергометрин Ерготамін Ерготал	β₂-адреноміметики Фенотерол Ритодрин Гексопреналін Сальбутамол
Естрогенні препарати Естрон Естрадіолу дипропіонат Сигетин	Синтетичні препарати Котарніну хлорид	Гестагенні препарати Алілестренол Прогестерон
Простагландини Динопрост (Ензапрост-Ф) Динопростон Простенон	Рослинні препарати Трава грициків звичайних Настойка листя барбарису Гангліоблокатори Пахікарпіну гідрохлорид	

Утеротоніки

Механізм дії утеротоніків

Механізм дії **окситоцину** пов'язаний із збудженням окситоцинових рецепторів на плазматичній мембрані клітин непосмугованих м'язів матки. Внаслідок цього стимулюється аденілатциклазна система, підвищується внутрішньоклітинна концентрація рівня кальцію і натрію, посилюється збудження міометрія та скорочувальна активність. Вплив окситоцину на скорочувальну діяльність матки значною мірою залежить від рівня естрогенів у крові, секреція яких збільшується у кінці вагітності.

Механізм дії **простагландинів** на матку полягає у збудженні специфічних структур мембран клітин міометрія. Як антагоністи прогестерону простагландини розгальмовують моторну функцію непосмугованих м'язів матки. Вони викликають скорочення міометрія, яке потім посилюється окситоцином.

Пахікарпін підвищує чутливість М-холінорецепторів матки до ендогенного ацетилхоліну.

Алкалоїди маткових ріжків збуджують адренорецептори міометрія. Скорочення м'язів матки, в тому числі і шийки матки, призводить до механічного стискання кровоносних судин, що викликає припинення кровотечі.

Котарніну хлорид підвищує чутливість матки до її природних стимуляторів – окситоцину і ацетилхоліну.

Естрогени підвищують чутливість матки наприкінці вагітності до ендогенних стимуляторів: окситоцину і простагландинів.

Фармакодинаміка

У залежності від доз препарати можуть посилювати ритмічні скорочення матки (пологоприскорююча дія) або викликати тетанічні скорочення (при маткових кровотечах).

Гормональні препарати гіпофіза, естрогенні препарати, простагландини, котарніну хлорид, пахікарпіну гідрохлорид підвищують тонус і посилюють скоротливість міометрія.

Викликають тривале тонічне скорочення матки без розслаблення (гормональні препарати гіпофіза, естрогенні препарати, простагландини (у великих дозах), препарати з маточних ріжків).

Рослинні препарати зміцнюють стінку маткових судин.

Ліки з переважною дією на тонус матки викликають сильне і тривале її скорочення, на фоні якого ритмічна діяльність вже не проявляється (маткові ріжки та їх препарати). Скорочений міометрій здавлює кровоносні судини, і кровотеча, якщо вона була, припиняється. Тонічна дія маткових препаратів також прискорює інволюцію органа, матка наближається до розмірів, які мала до вагітності.

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Слабкість пологової діяльності (гормональні препарати гіпофіза, естрогенні препарати, простагландини).
2. Гіпотонічні маткові кровотечі, інволюція матки в післяпологовому періоді, після абортів (гормональні препарати гіпофіза, препарати з маткових ріжків, синтетичні препарати, гангліоблокатори).
3. Зупинка функціональних кровотеч і кровотеч на фоні фіброміом (рослинні препарати).
4. Загроза асфіксії плоду (сигетин).
5. Переривання вагітності за медичними показниками (простагландини).
6. Клімакс, безплідність, аменорея (естрогенні препарати).

Побічна дія

Пітуйтрин викликає підвищення артеріального тиску.

Простагландин F_{2α} - нудоту, блювання, підвищення проникливості судин, посилення моторики ШКТ, бронхоспазм, тахікардію.

Ерготизм (хронічне отруєння препаратами маткових ріжків) – пошкодження ендотелію і спазм периферичних судин, порушення кровообігу в кінцівках (гангрена), судоми.

Противоказання

Пітуйтрин протипоказаний при гіпертонічній хворобі, нефропатіях вагітних.

Препарати маткових ріжків - при вагітності, пологах.

Простагландини – при бронхоспазмі, захворюваннях серцево-судинної системи.

Фармакобезпека

Окситоцин, метилергометрин слід обережно приймати в комбінації з симпатоміметиками.

Дезаміноокситоцин не приймають з іншими препаратами з властивостями окситоцину.

Порівняльна характеристика препаратів

Окситоцин, дезаміноокситоцин, пітуїترین (див. препарати задової долі гіпофіза).

Простагландини – гормоноподібні речовини, які володіють різноманітною фармакологічною активністю. Найбільш характерною для них є дія на скорочувальну активність непосмугованих м'язів, у тому числі на міометрій. Природні простагландини діють короткочасно. Широке застосування в акушерській практиці мають простагландини F₂ (**ензапрост-Ф**) і E₂ (**динопростон**). Вони використовуються для стимуляції пологової діяльності і штучного переривання вагітності. З цією метою дані препарати застосовуються, головним чином, у пізні періоди вагітності (з 13 до 25 тижнів), хоч їх стимулюючий ефект зберігається у будь-які періоди вагітності. Через побічну дію простагландини використовуються лише в спеціалізованих лікарнях.

Ензапрост-Ф поряд з утеротонічною дією володіє судинозвужуючою, підвищує тонус бронхів, моторику кишечника, стимулює секрецію рідини в організмі.

Маткові ріжки паразитують на житті. На основі алкалоїдів ріжків (ерготамін, ерготоксин, ергометрин) добути напівсинтетичні препарати (дегідровані похідні). Для останніх характерним є адреноблокуюча дія, тоді як негідровані алкалоїди ріжок мають пряму судинозвужуючу дію. Під дією малих доз препаратів розвиваються ритмічні скорочення матки, при прийманні великих доз підвищується тонус міометрія. Особливо чутливі м'язи матки до цих утеротоніків під час вагітності і після пологів. Для посилення пологової діяльності препарати маткових ріжків не використовують. Небезпечно застосовувати їх безпосередньо після народження дитини, якщо дитяче місце знаходиться ще в порожнині матки, оскільки спазм м'язів може завадити виділенню посліду.

Ергометрину малеат виявляє сильну і швидку дію на міометрій.

Метилергометрину гідротартрат за дією подібний до ергометрину.

Ерготаміну гідротартрат. Фармакологічний ефект розвивається повільно, виявляє тривалу дію. Покращує мозковий кровообіг.

Пахікарпін відноситься до гангліоблокаторів. Препарат підвищує тонус і посилює скорочення міометрія. На відміну від пітуїтрину не підвищує АТ.

Для стимуляції пологової діяльності використовують препарати естрогенних гормонів, які вводять для посилення активності окситоцину.

Крім перерахованих препаратів, для стимуляції пологової діяльності додатково використовують хінін, прозерін, рідинову олію. У поєднанні з основними засобами вони входять до складу різноманітних схем полоγοприскорення і полоγοзбудження.

Для зупинки невеликих маткових кровотеч (запального характеру) використовують рослинні препарати з листя барбарису, трави грициків звичайних, екстракт чистецю буквицецвітнього, кропиви дводомної – так звані "малі маткові засоби".

Таким чином, за силою пологозбуджуючої дії всі утеротоніки можна розташувати у такій послідовності: окситоцин – динопрост – динопростон – пітуїтрин – пахікарпін – котарніну хлорид – рослинні утеротоніки. За силою кровоузупинної дії вони розташовуються таким чином: ергометрин – метилергометрин – ерготамін – ерготал – окситоцин – пітуїтрин – котарніну хлорид – рослинні утеротоніки.

Токолітики

Проблема невиношування вагітності на наш час є однією з актуальних в акушерстві. Частота самовиникаючих абортів і передчасних пологів коливається від 10 до 25% відносно числа всіх випадків вагітності. У боротьбі із загрозою передчасних пологів провідне значення мають токолітики – препарати, які пригнічують скорочувальну діяльність матки. Серед токолітиків найбільшого застосування набули β_2 -адреноміметичні препарати.

Токолітичну активність виявляють також інгібітори синтезу простагландинів – індометацин, аспірин. Як токолітики можуть використовуватися блокатори кальцієвих каналів, гестагенні препарати.

Механізм дії токолітиків (утеролітиків)

β_2 -адреноміметики призводять до активації гальмівних β_2 -адренорецепторів матки, зменшення холінергічних впливів, підсилення процесів гіперполяризації цитоплазматичної мембрани клітин міометрія. В їх молекулярному механізмі релаксації матки має значення активація β_2 -адренорецепторів і зв'язана з цим активація аденілатциклази. Наступна дія білкової кінрази і інших ферментів викликає зменшення концентрації вільноцируючих іонів кальцію. Зниження їх концентрації призводить до розслаблення міометрія. Крім того, β_2 -адреноміметики збільшують утворення прогестерону плацентою, що також забезпечує пригнічуючий вплив на скорочувальну діяльність матки.

Здатність вибірково стимулювати β_2 -адренорецептори матки характерна для фенілетиламінів, у яких є гідроксильні групи в положеннях 3 і 5. Такі особливості в структурі відмічені у всіх β_2 -адреноміметиків, які застосовуються у клініці з метою збереження вагітності.

Фармакодинаміка

Токолітики зменшують амплітуду, частоту скорочень, тонус міометрія і тривалість потуг, припиняють пологову діяльність. β_2 -адреноміметики за рахунок розслаблення міометрія, розширення артерійол, збільшення кровотоку поліпшують матково-плацентарний кровообіг.

Показання до застосування

Ліки, які знижують тонус і скорочувальну діяльність матки, застосовуються в акушерстві для корекції пологової діяльності при загрозі передчасних пологів і з метою збереження вагітності. Зниження тонусу і скорочувальної діяльності матки необхідно при появі симптомів передчасних пологів після 28 тижнів вагітності. Для того, щоб викликати токолітичну дію, β_2 -адреноміметики призначають на весь період, необхідний для нормально-го виношування плоду (від 1 до 3-4 тижнів). Якщо вже почалися передчасні пологи, пероральне використання їх недостатньо ефективне, і тоді токолітики вводять внутрішньовенно.

Побічна дія

Існуючим адrenomіметикам не властива вибіркова дія на матку, вони одночасно збуджують β_2 -адренорецептори в інших органах. Цим пояснюється їх побічна дія. Так, стимуляція β -адренорецепторів призводить до тахікардії, зниження АТ. У вагітних виявляється тремор рук, м'язова слабкість, нудота, алергічний дерматит.

Протипоказання

Цукровий діабет, серцево-судинна недостатність, глаукома, тиреотоксикоз.

Фармакобезпека

Фенотерол не рекомендується вживати з препаратами кальцію, вітамінами групи Д, мінералокортикоїдами.

Ритодрин необхідно обережно призначати з глюкокортикостероїдами.

β_2 -адреноміметики є ефективними засобами профілактики і терапії невиношування вагітності. Їх побічної дії можна уникнути шляхом зменшення їх дози і тривалості застосування. З цієї метою їх приймають разом із спазмолітичними препаратами – спазмолітином, метацином, но-шпою, а також разом з седуксеном, клофеліном, сигетином.

Порівняльна характеристика препаратів

Партусистен найбільш поширений в акушерстві для лікування загрожуючих передчасних пологів. Через 5-10 хвилин після внутрішньовенного введення препарату знижується напруженість матки, через 30-40 хвилин скорочувальна діяльність матки припиняється.

Ритодрин за хімічною структурою і дією близький до партусистену. Виявляє виражену пригнічуючу дію на тонус міометрія в період вагітності від 20 до 36 тижнів.

β_2 -адреноміметики: салбутамол, гексопреналін та інші викликають послаблення також маткових скорочень.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Алілестренол (Гестанін, Туринал)	табл. 5 мг
Настойка листя барбарису звичайного	фл. 20 мл
Гексопреналін (Гініпрал, Іпрадол)	амп. 0,005 мг/мл; табл. 0,5 мг
Диноппрост (Ензапрост-Ф, Амогландин, Зинопрост, Мінпростин F_{200} , Простин F_{200})	амп. 5; 10 мг/мл; табл. 17,5 мг
Дезаміноокситоцин	табл. 50 ОД
Динопростон (Препідил, Простин E_2 , Цервіпрост)	амп. 0,1; 0,5%; табл. 0,5 мг; туба 0,5 мг/г
Котарніну хлорид (Стиптицин)	табл. 0,05
Метилнокситоцин	амп. 50 мкг/мл
Метилергометрин (Метилергобrevін, Міометрин, Ерготил)	табл. 0,125; амп. 0,1; 0,2 мг/мл
Окситоцин (Оксистин, Орастин, Синтоцинон, Утедрин)	амп. 1; 5; 10 МО/мл
Грива грициків звичайних	екстракт

Пахікарпін у гідроїодид	амп. 3%; табл. 0,1
Пігуїтрин	амп. 5 ОД/мл
Прогестерон (Прожестожель, Утрогестан)	амп. 1; 2,5%; гель 1%; капс. 0,1
Простенон (ПГЕ ₂)	амп. 0,1; 0,5%
Ритодрин (Пре-Пар)	амп. 0,01 г/мл; табл. 0,01
Сальбутамол (Альбутерол, Асталін, Аеролін, Ас- тмал, Бронховалас, Бріутамол, Ген-Сальбутамол, Саламол, Сальбувент, Сальбупарт, Ековент)	табл. 2; 4 мг; амп. 1 мг/мл; сироп 0,4 мг/мл; аер.інг.доз. 100 мкг/д.
Сигетин	амп. 10 мг/мл
Фенотерол (Арутерол, Беротек, Паргусистен, Фтагірол)	аер.інг.доз. 0,2 мг/1д.; амп. 50 мкг/мл; табл. 5 мг
Ергометрин	амп. 0,02%; табл. 0,2 мг
Ерготал	табл. 1 мг, 0,5 мг
Ерготамін (Корнутамін, ДГ-Ерготамін)	крап. рет ос 10 мл; драже 1 мг; табл. 1 мг
Естрадіол (Дерместрил, Дивігель, Клімара, Мено- рест, Ризелле, Есклім, Естрадерм, Естрогель)	ПІС 25; 50; 100 мкг; гель 0,1%
Естрон (Фолікулін)	амп. 0,5; 1 мг/мл

КОНТРАЦЕПТИВНІ ЗАСОБИ

Контрацептивними (протизаплідними) препаратами називають засоби, що запобігають вагітності.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% понов- лення в групі	
23	580	Група постійно поновлюється		

Класифікація та препарати

Комбіновані естроген-гестагенні препарати			Мікродози гестагенів (міні-пілі)
Монофазні	Двофазні	Трифазні	
Овідон Ригевідон Мінізистон Діане-35 Нон-овлон Фемоден Марвелон Мікрогінон-28 Силест Новінет Регулон	Антеовін Нео-еуномін	Три-регол Тризистон Триксілар Триновум Тринордіол-21 Мілване	Континуїн Норгестрел Мікролют Ліністренол

Посткоїтальні	Пролонговані прогестинвмісні		Вагінальні кон- трацептиви (сперміциди)
	Ін'єкційні	Підшкірні імплантанти	
Левоноргестрел	Медроксипрогесте- рону ацетат	Левоноргестрел	Бензалконію хло- рид (Еротекс) Ноноксінол

Монофазні містять в одній таблетці фіксовану кількість естрогену та гестагену. *Двофазні* мають сталу дозу естрогенів і різну дозу гестагенів. *Трифазні* містять 3 таблетки, що відрізняються дозуванням естрогенів та гестагенів.

Механізм дії

Комбіновані естроген-гестагенні препарати виявляють центральну (пряму) дію – інгібують гіпоталамо-гіпофізарну систему (пригнічення вироблення ФСГ, ЛГ) і, як наслідок, пригнічують овуляцію та периферичну (опосередковану) дію – вплив на яєчники, ендометрій, шийку матки, фалопієві труби.

Механізм дії мікродоз гестагенів реалізується на основі:

“цервікального фактора” – зменшення цервікального слизу й зміни його фізико-хімічних властивостей;

“маточного фактора” – гальмування проліферації ендометрія, порушення імплантації плідного яйця;

“трубного фактора” – пригнічення рухливості маточних труб.

Посткоїтальні контрацептиви змінюють нормальне протікання секреторної фази менструального циклу, викликають тимчасові атрофічні зміни в яєчниках.

Пролонговані прогестинвмісні засоби пригнічують секрецію гонадотропних гормонів гіпофіза (ФСГ, ЛГ), збільшують в'язкість цервікального слизу, перешкоджають просуванню сперматозоїдів, порушують імплантацію заплідненої яйцеклітини, пригнічують овуляцію.

Сперміциди порушують клітинну мембрану, викликають фрагментацію та загибель сперматозоїдів.

Фармакологічні ефекти

Усі контрацептивні засоби наділені антиовуляторною дією.

Діане-35, фемоден, силест наділені також антиандрогенною дією.

Бензалконію хлориду (еротекс), ноноксинолу властиві антибактеріальна, антипротозойна, сперміцидна дії.

Показання до застосування та взаємозамінність

Контрацепція для жінок з фенотипом естрогенного характеру (овідон, ригевідон);

Контрацепція, розлад менструального циклу (мінізистон, новінет, регулон, антеовін, тризистон);

Контрацепція для жінок молодого віку (діане-35, фемоден, мікрогінон-28, нео-еуномін, тризистон, три-регол, триквілар, мілване);

Для жінок з гіперандрогенними проявами, лікування акне, гірсутизму, андрогенетичної алопеції (діане-35, марвелон, силест);

У період лактації (силест, триквілар, континуїн, норгестрел, мікролют, лінестренол, медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, бензалконію хлорид (еротекс));

Контрацепція для жінок будь-якого репродуктивного віку, ендометріоз, профілактика деяких венеричних захворювань (бензалконію хлорид (еротекс), ноноксинол).

Комбіновані прогестинестрогенні препарати застосовують також при клімактеричному синдромі, для профілактики остеопорозу.

Побічні ефекти

Застосування **контрацептивів** може викликати деякі побічні ефекти, які поділяються на естрогензалежні та гестагензалежні.

До *естрогензалежних ускладнень* відносяться: головний біль, нудота, блювання, шлунково-кишкові розлади, болісність молочних залоз, підвищення артеріального тиску, тромбофлебіт, хлоазми.

Гестагенні препарати викликають збільшення ваги тіла, депресію, зниження настрою та лібідо, акне, облісіння, міжменструальні кровотечі, алергію.

Як правило, ці симптоми відмічаються у перші тижні приймання контрацептивів, а потім зменшуються і повністю зникають.

Застосування *сперміцидних препаратів* може призвести до появи дисбактеріозу.

Протипоказання

Протипоказаннями для застосування *контрацептивних засобів* є тромбоемболічні захворювання, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, вагітність, метрорагії, злоякісні пухлини молочних залоз, хвороби серцево-судинної системи (інфаркт міокарда), гіперліпідемія, паління у віці понад 35 років.

Фармакобезпека

Пероральні контрацептиви несумісні з рифампіцином, барбітурами, фенілбутазоном, антибіотиками широкого спектра дії, сульфаніламидами, похідними піразолону, аналептиками, транквілізаторами, протисудомними препаратами; індукторами мікросомальних ферментів, активованим вугіллям, проносними засобами.

Мінізистон, нон-овлон несумісні з наркотичними анальгетиками, пероральними протидіабетичними засобами.

Комбіновані препарати застосовують протягом 21 дня, причому монофазні – з 5-го дня, двофазні та трифазні – з 1 дня менструального циклу.

Посткоїтальні контрацептиви приймають не пізніше 24-72 годин після статевого акту. Ці препарати призначають жінкам, які мають статеві зносини рідко – не більше 4 разів на місяць.

Внутрішньом'язово ін'єкції *медроксипрогестерону ацетату* роблять один раз на 3-6 місяців.

Левоноргестрел імплантують під шкіру передпліччя строком на 5 років.

Жінкам до 18, а також після 35 років показані дво- і трифазні контрацептиви, що значно зменшує ризик тромбоемболічних ускладнень. При плануванні вагітності за 3 місяці слід припинити приймання контрацептивів. У жінок, які палять і застосовують контрацептиви, різко зростає ймовірність виникнення гострого інфаркту міокарда. При застосуванні контрацептивів частіше розвивається рак молочної залози, але знижується частота доброякісних новоутворень молочної залози й матки, раку ендометрія, яєчників.

Тризистон та інші трифазні контрацептиви цілком відповідають фізіологічному циклу, забезпечують найменше гормональне навантаження на організм жінки.

Діане-35, мілване, фемоден, мікрогінон-28 не впливають на статеве дозрівання у період формування менструального циклу.

Еротекс не застосовують з іншими ліками в піхву.

У жінок після абортів препарати призначають відразу ж, а також через 3 тижні після пологів, якщо жінка не годує грудним молоком. Регулярне і тривале (не менше 2 років) застосування цих препаратів знижує частоту

злюкисних захворювань матки, мастопатії та постменопаузного остеопору-
зу.

Порівняльна характеристика препаратів

Зміна виду гестагенів дозволила виділити три покоління комбінованих протизаплідних засобів.

До **I покоління** відноситься *гестаген - норетистерону ацетат*.

До складу препарату **II покоління** належить *левоноргестрел (різевідон, мікрогінон-28, антеовін, три-регол та інші)*, доза якого в 4-8 разів менша порівняно з гестагенами попереднього покоління. Вони характеризуються сильною антиестрогенною, антигонадотропною, антиандрогенною дією.

До **III покоління** гестагенів належить *дезогестрел (марвелон, силест, фемоден)*. Ці препарати застосовують у мікрограмах. Поряд з контрацептивним ефектом дані препарати мають антиангінальну активність, зменшують ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

Міні-دوزи гестагенів займають II місце за частотою застосування після комбінованих оральних контрацептивів (*лінестренол, континуїн, норгестрел, мікролют*). У них міститься всього 15-30% дози гестогену, що входить у комбіновані препарати. Незалежно від тривалості застосування після відміни препаратів повністю відновлюється регулярний менструальний цикл.

Посткоїтальні контрацептиви складаються з великих доз естрогенів (етинілестрадіолу) або гестагенів (левоноргестрелу). Дози естрогенів у них в 50 разів вищі, ніж у комбінованих естроген-гестагенних препаратах.

Левоноргестрел (1 таб. – 750 мкг левоноргестрелу) належить до ряду “жорстких” препаратів, тому не можна перебільшувати дозу його приймання, вказану на упаковці (1 раз на тиждень).

Пролонговані прогестинвмісні контрацептиви поділяють на ін'єкційні та підшкірні імплантанти.

Ін'єкційні контрацептиви (медроксипрогестерону ацетат) характеризуються високою ефективністю (99,8%), тривалістю дії (1 ін'єкція забезпечує контрацепцію протягом трьох місяців), менш вираженою частотою побічних ефектів з боку ШКТ, тривалою ановуляцією. Остання добре позначається на лікуванні ендометріозу, дисфункціональних кровотеч, рецидивуючих запальних процесів.

Підшкірний імплантант являє собою силіконогоумові капсули, які вміщують левоноргестрел (6 x 36 мг). Імплантовані капсули виділяють на день по 30 мкг гестагену. Забезпечують найтривалішу (до 5 років) та зворотну контрацепцію. Утворюють більш стабільний рівень гормонів у плазмі крові, ніж інші контрацептиви, та виявляють більш високу ефективність порівняно з оральними протизаплідними засобами.

Бензалконію хлорид, ноноксипол – сперміцидні препарати, не проникають в кров та материнське молоко, не діють токсично на слизову оболонку матки, не мають побічних ефектів, властивих гормональним контрацептивам.

Бензалконію хлорид (еротекс), окрім сперміцидної, також чинить протимікробну, противірусну, протигрибкову та антипротозойну дію по відношенню до збудників захворювань, що передаються статевим шляхом. Препарат не впливає на гормональний фон та нормальну мікрофлору піхви (паличку Додерляйна) і не потрапляє до системного кровообігу. Еротекс застосовується місцево після пологів, під час годування грудьми.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Антеовін	табл.
Бензалконію хлорид (Еротекс, Фарматекс)	суп. ваг. 18,9 мг; капс. ваг. 20 мг; крем ваг. 72,0; табл. ваг. 20 мг
Діане-35	драже
Левоноргестрел (Гравістат, Норплант, Постинор, Леонова)	драже 0,125; 0,25 мг, ВМС 52 мг; капс. імпл. 36 мг, табл. 0,75 мг
Лінестренол (Оргаметрил, Ексклютон)	табл. 5 мг
Континуїн	табл.
Марвелон	табл.
Медроксипрогестерону ацетат (Амен, Депо-Кліновір, Депо-Провера, Депо-Прогевера, Дуген, Кліновіл, МПА 250, Мегестрон, Органест, Фар-тутал, Циклотал)	табл. 5; 10; 250 мг; сусп. д/і 150 мг/мл
Мікрогінон-28	драже
Мікролют	драже 30 мкг
Мілване	драже
Мінізистон	драже
Нео-еуномін	табл. вкр.об.
Новінет	табл.
Нон-овлон	драже
Норгестрел (Оврет)	табл. 0,075 мг
Ноноксинол (Гінол II, Глован, Делфен, Жинофільм, Концептпол, Орфо-Крем, Патентекс Овал, Стерилін)	плівка 72 мг, ваг. аер. 12,5%; супоз. ваг. 0,15
Норгестрел (Оврет)	табл. 0,075 мг
Овідон	табл.
Регулон	табл.
Ригевідон	цукр. табл, драже
Силест	табл.
Три-регол	табл.
Тризистон	драже
Триквілар	драже
Триновум	табл.
Тринордіол - 21	драже
Фемоден	драже

ВІТАМІННІ ПРЕПАРАТИ

Відомо більше 30 вітамінів і вітаміноподібних речовин. Деякі з них можуть утворюватись в організмі з попередників вітамінів – провітамінів або синтезуватись мікрофлорою кишечника. Головним чином вітаміни людина отримує з зовнішнього середовища.

Вітамінні препарати – це лікарські засоби, які за хімічною структурою являють собою вітаміни, їх аналоги або попередники.

Існує три види вітаміноterapiї: замісна, адаптаційна та фармакодинамічна.

Замісна – лікування гіповітамінозів та авітамінозів вітамінними препаратами у дозах, які не перевищують добову фізіологічну потребу організму.

Адаптаційна – для стимуляції адаптаційних реакцій застосовуються індивідуальні вітамінні препарати у дозах, які перевищують добову фізіологічну потребу в 2-3 рази.

Фармакодинамічна – застосування вітамінів як лікарських засобів для лікування захворювань, які не відносяться до гіпо- або авітамінозу. З цією метою вітаміни використовують у дозах, які в десятки, а іноді і в сотні разів перевищують добову норму їх споживання. Особливістю фармакодинамічної вітамінотерапії є не комплексний характер призначення вітамінів, а монотерапія.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
51	2981	Поновлення у даній групі відбувається постійно, в основному за рахунок появи нових полівітамінних препаратів		

Класифікація та препарати

За розчинністю вітаміни поділяють на водорозчинні та жиророзчинні.

Водорозчинні вітаміни	Жиророзчинні вітаміни та їх водорозчинні аналоги*	Полівітамінні препарати	
Тіаміну хлорид – В ₁ Рибофлавін – В ₂ Кальцію пантотенат – В ₅ Піридоксину г/х – В ₆ (Магне В ₆ – комб.) Ціанокобаламін – В ₁₂ Кальцію пангамат – В ₁₅ Фолієва кислота - В ₉ Аскорбінова кислота - С Нікотинова кислота - РР Рутин - Р Піридоксальфосфат Ліпоева кислота	Ретинол - А Ергокальциферол - D Токоферолу ацетат - Е Менадіон* - К	Вітрум Гексавіт Геровітал Декамевіт Кальцемін Лековіт С-Са Макровіт Рикавіт Мультитабс Оліговіт Пексвітал Піковіт	Прегнавіт Ревіт Три ві Плус Таксофіт Триовіт Ундевіт Центрум Юнікап Джунгли з мінералами

Механізм дії та фармакодинаміка

Вітаміни є коферментами або їх складовою частиною. Їх недостатність призводить до порушення клітинного метаболізму і розвитку патологічних станів.

Усі вітамінні препарати мають подібний механізм дії: вони компенсують дефіцит коферментів у різних ферментних системах, чим забезпечують високу активність останніх.

Водорозчинні вітаміни

Одними із перших у медицині були вивчені вітаміни групи В.

Тіаміну хлорид – В₁

Механізм дії. Тіаміну хлорид є коферментом декарбоксилаз, які беруть участь в окислювальному декарбоксилюванні кетокислот

(піровиноградної, кетоглютарової), а також ферменту пентозофосфатазного способу розпаду глюкози – транскеталази.

У процесі метаболізму вуглеводів, що каталізує тіамін, утворюється велика кількість аденозину і АТФ. Аденозин є ендogenous коронародилататором і створює умови для поліпшення трофіки в міокарді. Внаслідок цього збільшується забезпечення міокарда енергією, що призводить до підсилення скорочувальної функції міокарда, а через кардіотрофічну дію вітаміну В₁ розвивається кардіотонічна дія.

Нейротропна дія тіаміну пов'язана з його участю у вуглеводному обміні. Завдяки збільшенню вмісту АТФ у ЦНС зменшується час виникнення умовних рефлексів. При пошкодженні периферичних нервових стовбурів тіаміну хлорид нормалізує вуглеводний обмін, зменшує кількість недоокислених продуктів, внаслідок чого зменшується больовий синдром і відновлюються функції нервів.

Фармакодинаміка тіаміну хлориду складається з кардіотрофічної дії, впливу на нервову систему. Гіпоглікемічний ефект пов'язаний з кокарбоксилазою і розвивається внаслідок участі тіаміну в засвоєнні глюкози. Цей ефект здебільшого зустрічається у хворих на цукровий діабет. Однак тіамін не можна використовувати як індивідуальний гіпоглікемічний засіб. Він застосовується разом з інсуліном, що дозволяє зменшити дозу останнього.

Відомо також, що тіамін прискорює фагоцитоз шляхом безпосереднього впливу на фагоцити, тобто регулює вуглеводно – фосфорний обмін цих клітин.

Рибофлавін – В₂

Механізм дії. В організм рибофлавін надходить з молочними продуктами. Всмоктується в шлунку і в тонкому кишечнику, у стінці кишечника, фосфорилюється за допомогою АТФ і перетворюється на коферменти: флавіномононуклеотид (ФМН) і флавінаденіндинуклеотид (ФАД). Ці коферменти входять до складу дегідрогеназ та оксидаз, які беруть участь в окислювально-відновних процесах, та до складу дихальних ферментів. Ферменти, до складу яких входить рибофлавін, називаються флавіновими ферментами. Флавінові ферменти виступають у ролі переносників атомів водню. У залежності від функції флавінові ферменти поділяються на три групи:

I група – виконують функцію транспорту водню (електронів) у ланцюзі тканинного дихання.

II група – беруть участь в обміні білків. Вони каталізують дезамінування амінокислот.

III група – містять флавін, беруть участь у процесах окислювального фосфорилування.

Фармакодинаміка рибофлавіну витікає з його участі в найважливіших етапах обміну речовин: у тканинному диханні, обміні і синтезі білків та енергетичному обміні. Вона включає такі ефекти: стійкість до гіпоксії, поліпшення утилізації вуглеводів, пластичних процесів та енергоутворення. Рибофлавін при його індивідуальному вживанні не виявляє стимулюючої дії на фагоцитоз, але в поєднанні з гентаміцином цей ефект спостерігається.

Депонується рибофлавін в печінці, нирках, надниркових залозах. Рибофлавін може знаходитися в тканинах у вільному стані, а його нуклеотиди (ФМН і ФАД) завжди міцно зв'язані з білками.

Піридоксину гідрохлорид – B₆

Механізм дії. Бере участь у багатьох процесах азотистого обміну: трансамінування, декарбоксилювання амінокислот, перетворення триптофану та інших кислот.

Піридоксальфосфат бере участь також в обміні глутамінової кислоти, ГАМК, серотоніну, діоксифенілаланіну, в обміні жирів (сприяє переходу лінолевої кислоти в арахідонову кислоту, яка знижує вміст холестерину та жирів у сироватці крові).

Фармакодинаміка. Препарат має кардіотонічний ефект (поліпшує скорочувальну функцію міокарда й уповільнює ритм серцевих скорочень, посилює дію серцевих глікозидів) та гепатозахисний ефект (поліпшує жовчотворення, вуглеводний обмін та детоксикаційну функцію печінки).

Стимулює гемопоєз: регулює зв'язування заліза з сидерофіліном у крові. Має виражену дію при порушенні лейкопоєзу: агранулоцитозі, алейкії, які спостерігаються при променевій хворобі. Регулює процеси збудження у ЦНС.

Магне B₆ – комбінований препарат, що містить вітамін B₆ і солі магнію. Застосовується у разі дефіциту магнію в організмі, перед початком лікування препаратами кальцію, при спазмофілії, для лікування функціональних проявів депресії. Може використовуватись під час вагітності та лактації.

Ціанокобаламін – B₁₂

Комплексна сполука з координаційним атомом кобальту і ціаногрупою. Синтезується мікроорганізмами в товстому кишечнику людини.

Механізм дії. Ціанокобаламін бере участь у відновленні дисульфідних груп у сульфгідрильні, активуючи тілові ферменти. Бере участь у синтезі метильних груп, глутатіону, метіоніну, холіну, нуклеїнових кислот.

Фармакодинаміка. В організмі, який росте, ціанокобаламін сприяє синтезу жирів, а в дорослому – їх утилізації. Він необхідний для процесу кровотворення, для утворення епітеліальних клітин, для функціонування нервової системи (внаслідок впливу на утворення мієліну), росту і процесів регенерації.

Фармакокінетика. Препарат з їжі всмоктується за участю гастромукопротеїду. У крові зв'язується з білками (93%). Депонується в печінці (запас 2 роки).

Кальцію пангамат – B₁₅

Механізм дії. Кальцію пангамат є донором метильних груп. Це сприяє прояву міотропних властивостей.

Фармакодинаміка. Препарат поліпшує обмін жирів, підвищує засвоєння кисню тканинами, вміст креатин фосфату в м'язах і глікогену в м'язах і печінці. Запобігає явищу гіпоксії, зменшує роз'єднання окислювального фосфорилювання.

Фолієва кислота - B₉

Фолієва кислота міститься у листі рослин, вперше виділена в 1941 році, є похідним параамінобензойної і глутамінової кислот.

Механізм дії. Препарат бере участь у синтезі метіоніну та інших амінокислот, в обміні холіну, пуринових і піримідинових основ, нуклеїнових кислот, стимулює кровотворення. Під впливом аскорбінової кислоти перетворюється на фолінову кислоту, яка активніша за фолієву майже в 100 разів.

Фармакодинаміка. Фолієва кислота стимулює кровотворення. Сприяє покращенню трофіки та регенерації пошкоджених тканин.

Аскорбінова кислота - С

Механізм дії. Вітамін С містить два подвійних хімічні зв'язки, що визначає його здатність оборотного окислення з утворенням дегідроаскорбінової кислоти.

Дегідроаскорбінова кислота бере участь у переносі водню, внаслідок чого стимулюються окислювально-відновні процеси. Вітамін бере участь у багатьох біохімічних процесах в організмі. Аскорбінова кислота забезпечує синтез гіалуронової і хондроїтинсірчаної кислот, які формують міжклітинну склеюючу речовину хряща. Через відсутність цієї функції виникає ламкість і підвищена проникність капілярної стінки.

Аскорбінова кислота бере участь у процесах гідроксилювання проліну і лізину, які є необхідними для утворення колагену. При С-вітамінній недостатності різко знижується утворення фібробластів, відкладення колагену і утворення основної субстанції кісткової тканини не відбувається, дуже гальмується загоювання ран.

Аскорбінова кислота бере участь у синтезі гормонів кори надниркових залоз. Хоча точна роль аскорбінової кислоти в цих реакціях не встановлена, спостерігається паралелізм між секреторною активністю залоз і зниженням концентрації в них вітаміну С. На цьому ґрунтується метод біологічної стандартизації АКТГ.

Аскорбінова кислота забезпечує переведення неактивної фолієвої кислоти в активну – тетрагідрофолієву. Оскільки остання бере активну участь у нуклеїновому обміні, то і вітамін С є необхідним для забезпечення нормальних процесів кроветворення.

Аскорбінова кислота поліпшує метаболізм ліків у мікросомах клітин печінки, впливає на вуглеводний обмін (регулює його).

Вона стабілізує сульфгідрильні групи тиолових ферментів, затримує передчасне окислення катехоламінів і ряду циклічних амінокислот (тирозин).

Фармакодинаміка. Аскорбінова кислота справляє неспецифічну загальностимулюючу дію, бере участь в обміні вуглеводів, холестерину, полегшує зв'язування заліза з білками, підвищує адаптивну здатність організму та стійкість його до інфекцій, стимулює імунітет, зокрема, Т-клітинний імунітет. Аскорбінова кислота самостійно і в присутності біофлавоноїдів має капілярозміцнюючу дію і сприяє утворенню кісткового мозоля.

Нікотинова кислота - РР

Нікотинова кислота є провітаміном вітаміну РР.

Механізм дії. Нікотинова кислота виконує роль коферментів у реакціях, які контролюють ключові ланки процесів тканинного дихання і всіх видів обміну речовин, тобто бере участь у процесі біологічного окислення, окислювально-відновних реакціях.

Фармакодинаміка включає вплив вітаміну РР на функцію головного мозку, серцево-судинної системи (розширення судин), систем травлення та крові.

Під впливом нікотинової кислоти прискорюється вироблення гальмівних рефлексів, спостерігається розширення судин верхньої частини тіла, зміна біохімічних процесів у міокарді: зниження вмісту піровиноградної та молочної кислот, підвищення глікогену та АТФ. Таким чином, поліпшується вуглеводний та енергетичний обміни в міокарді, що

забезпечує кардіотрофічний ефект вітаміну. З другого боку, поліпшується мікроциркуляція, що створює сприятливі умови для постачання міокарда киснем і поживними речовинами. Крім того, вітамін поліпшує функцію печінки, справляє гіпоглікемічний ефект і активізує систему зсідання крові, поліпшує продукцію тироксину, стимулює кору надниркових залоз.

Рутин - Р

Р-вітамінна активність характерна для біофлавоноїдів.

Механізм дії. Подібно до аскорбінової кислоти флавоноїди можуть утворювати редокс-систему, яка уповільнює окислення катехоламінів і вітаміну С, посилюючи їх активність.

Фармакодинаміка. Рутин здатний сам, а ще краще, у поєднанні з іншими речовинами-вітамінами (вітамін С), запобігати ламкості і підвищеній проникності стінок кровоносних судин. В експерименті з парентеральним введенням препарату виявлена його здатність підвищувати стійкість організму до гострого кисневого голоду.

Ліпоєва кислота

Механізм дії: ліпоєва кислота є коферментом, який бере участь в окислювальному декарбоксилюванні піровиноградної кислоти і α -кетокислот відіграє значну роль у процесі утворення енергії в організмі.

Фармакодинаміка. За характером біохімічної дії ліпоєва кислота наближається до вітамінів групи В. Вона наділена антиоксидантною активністю, бере участь у регулюванні ліпідного та вуглеводного обміну, справляє ліпотропний ефект, впливає на обмін холестерину, покращує функцію печінки, справляє дезінтоксикаційну дію при різних інтоксикаціях.

Кальцію пантотенат – В₅

Кальцію пантотенат - кальцієва сіль пантотенової кислоти.

Механізм дії: в організмі пантотенова кислота входить до складу коферменту А, який відіграє важливу роль у процесах ацетилювання та окиснення. Вона бере участь у вуглеводному та ліпідному обмінах, у синтезі ацетилхоліну. Впливає на тканинний обмін.

Жиророзчинні вітаміни

Ретинол - А

Вітамін А – об'єднана назва групи ретиноїдів (ретинол, ретиналь, ретинова кислота).

В організмі вітамін А надходить з їжею або у вигляді провітаміну – каротину (їжа рослинного походження), або у вигляді ефірів ретинолу (їжа тваринного походження).

Механізм дії. У клітинах органів-мішеней ретиноїди з'єднуються з цитоплазматичним рецептором і утворюють комплекс, який проникає в ядро, де вони діють на гени, що призводить до синтезу специфічних білків (ферментів) або структурних компонентів тканин. Ретиналь бере участь у побудові зорового пурпуру. Він сполучається зі специфічним білком сітківки – оксином, утворюючи родопсин. Під впливом енергії світла родопсин розщеплюється, утворюючи люміродопсин і метародопсин. Останній приєднує воду і розпадається на початкові компоненти: ретиналь і опсин. Енергія, що виділяється при розщепленні родопсину, збуджує рецептори зорового нерва.

Ретинол також сприяє закріпленню глікогену в м'язах, серці і печінці, стимулює перетворення пірувату і регулює обмін фосfolіпідів.

Фармакодинаміка. В організмі ретиноїди виконують різні функції. Ретиноева кислота необхідна для диференціювання епітелію.

Ретинол стимулює синтез ферментів, необхідних для активації сульфатів, які входять до складу кислих мукополісахаридів, таурину, гепарину, сульфощереброзидів. Вітамін А стимулює фагоцитоз, бере участь у регуляції синтезу антитіл, факторів неспецифічної резистентності організму, соматомединів, статевих гормонів, ферментів епітальних тканин. Таким чином, вітамін А стимулює зір, поліпшує енергозабезпечення скелетних м'язів і внутрішніх органів, стимулює епітелізацію і запобігає надлишковому ороговінню епітелію (гіперкератоз).

Ергокальциферол - D

Д-вітамінною активністю характеризується група речовин – ізомерів. Серед них п'ять природного походження і один – синтетичний. Найбільш активні форми рослинного походження – ергокальциферол – D₂ і холекальциферол – D₃.

Механізм дії. Ергокальциферол призводить до зниження концентрації кальцію в крові, що викликає гіперпродукцію паратиреоїдину, який знижує реабсорбцію фосфату і амінокислот у ниркових каналцях, забезпечує перенос кальцію з просвіту кишок у плазму, а з плазми – в кісткову тканину. Вітамін D нормалізує утворення лимонної кислоти.

Фармакодинаміка виявляється в нормалізації кальцієвого і фосфорного обміну.

Токоферол - E

У природі існує декілька токоферолів. У медицині застосовується альфа-токоферол.

Механізм дії. Токоферол – антиоксидант, гальмує окислення ліпідів, нуклеїнових кислот і стероїдів, бере участь у процесах синтезу білка та гема, проліферації клітин, тканинному диханні.

Фармакодинаміка. Вітамін E нормалізує білковий обмін, справляє мембранопротекторну дію, регулює функцію репродуктивних органів, гальмує розвиток атеросклеротичних змін в аорті. Токоферол покращує кровообіг і обмін речовин у тканинах пародонта.

Вітамін K

Природні вітаміни групи K: K₁ – філохінон; K₂ – менахінон.

Механізм дії. Вітамін K стимулює в печінці синтез протромбіну, проконвертину та ряд інших факторів зсідання крові, сприяє синтезу АТФ, креатин фосфату, ряду ферментів.

Фармакодинаміка вітаміну K виявляється в прискоренні зсідання крові (антигеморагічна дія).

Таким чином, усі вітаміни беруть участь в обміні білків, жирів, вуглеводів, окислювально-відновних процесах.

Рибофлавін, ретинол беруть участь в утворенні зорового пурпуру.

Нікотинова кислота, ретинол, токоферолу ацетат регулюють трофічні процеси в шкірі.

Тіаміну хлорид, рибофлавін, кальцію пантотенат, піридоксину 2x, ціанокобаламін впливають на проведення нервового імпульсу.

Тіаміну хлорид, піридоксину 2x, кальцію пангамат, піридоксальфосфат, ліпоева кислота, токоферолу ацетат виявляють кардіотрофічну дію.

Аскорбінова кислота, менадїон, тіаміну хлорид, ціанокобаламін беруть участь у процесі зсідання крові.

Аскорбінова кислота, рутин, токоферолу ацетат нормалізують проникність судинної стінки.

Аскорбінова кислота, рутин, ретинол, токоферолу ацетат, три-о-лін наділені антиоксидантною дією.

Ретинол, ергокальциферол регулюють фосфорно-кальцієвий обмін.

Аскорбінова кислота, ретинол, токоферолу ацетат беруть участь у процесах регенерації.

Ліпоева кислота, аскорбінова кислота, ціанокобаламін, піридоксину 2/х наділені гепатозахисною дією.

Нікотинова кислота поліпшує мікроциркуляцію.

Рибофлавін, піридоксину 2/х, ціанокобаламін, фолієва кислота, аскорбінова кислота, піридоксальфосфат, токоферолу ацетат стимулюють кровотворення.

Показання до застосування та взаємозамінність

Гіповітамінози (усі вітамінні препарати).

Захворювання шкіри (тіаміну хлорид, кальцію пантотенат, піридоксину г/х, ціанокобаламін, кальцію пангамат, ретинол, піридоксальфосфат, токоферолу ацетат).

Порушення зору (ретинол, токоферолу ацетат, рибофлавін), рахіт (ретинол, ергокальциферол).

Захворювання печінки (тіаміну хлорид, кальцію пантотенат, піридоксину г/х, ціанокобаламін, кальцію пангамат, аскорбінова кислота, менадіон, піридоксальфосфат, ліпоева кислота).

Неврити, невралгії (тіаміну хлорид, кальцію пантотенат, піридоксину г/х, ціанокобаламін).

Гастрити, виразка шлунка (тіаміну хлорид, кальцію пантотенат, рутин, ретинол).

Променева хвороба, лейкемія (рибофлавін, ціанокобаламін, фолієва кислота, рутин).

Анемії (піридоксину г/х, ціанокобаламін, фолієва кислота, рибофлавін, аскорбінова кислота, піридоксальфосфат, токоферолу ацетат).

Геморагічні діатези, кровотечі (аскорбінова кислота, рутин, менадіон).

Порушення функцій статевих залоз (токоферолу ацетат);

Ішемічна хвороба серця (тіаміну хлорид, піридоксину г/х, нікотинова кислота, ліпоева кислота, кальцію пангамат, піридоксальфосфат);

Хронічна серцева недостатність (тіаміну хлорид, піридоксину г/х, фолієва кислота, піридоксальфосфат, токоферолу ацетат).

Дисбактеріоз (рибофлавін, піридоксину г/х, ціанокобаламін, аскорбінова кислота).

Гіпотрофія (рибофлавін, кальцію пантотенат, піридоксину г/х, ціанокобаламін, аскорбінова кислота, ретинол, токоферолу ацетат).

Атеросклероз (піридоксину г/х, кальцію пангамат, нікотинова кислота).

Вазитність, лактація (рибофлавін, піридоксину г/х, аскорбінова кислота, токоферолу ацетат).

Гіпоксія (рибофлавін, кальцію пангамат, аскорбінова кислота, нікотинова кислота).

Спазми судин головного мозку та кінцівок (нікотинова кислота).

Спазмофілія (магне В₆).

Депресія, неврози (магне В₆).

Побічна дія

При застосуванні вітамінів можливе виникнення:

Тіаміну хлориду - анафілактичний шок, алергічна реакція може набувати форми кишкової геморагії, нападів бронхіальної астми з судомами. У легких випадках – пошкодження шкіри і слизових оболонок, кропивниця, свербіж, набряк Квінке.

Кальцію пантотенату – нудота, блювання, болісність у місці введення, рідко – поява інфільтратів.

Піридоксину, піридоксальфосфату – алергічні реакції.

Нікотинової кислоти - почервоніння обличчя, запаморочення голови, відчуття жару, кропивниця.

Ціанокобаламіну - збудження, тахікардія, біль в області серця, алергічні реакції.

Аскорбінової кислоти - зменшується проникність капілярів і гістогематичних бар'єрів, розвивається протромбемія, зменшується кількість еритроцитів, розвивається нейтрофільний лейкоцитоз, порушується активність тканинних дегідрогеназ.

Ліносової кислоти – біль в епігастральній області, алергічні реакції.

Препаратів ретинолу - розвиток гострого і хронічного гіпервітамінозу. При цьому можливе різке підвищення тиску спинномозкової рідини, блювання, підвищення збудливості ЦНС, сухість у роті і зменшення кісткової тканини і печінки.

Ергокальциферолу - можливе гостре отруєння. При цьому спостерігається ригідність м'язів і спонтанні посмикування. Хронічне отруєння ергокальциферолом характеризується загальною слабкістю, нудотою, підвищенням температури тіла, сонливістю, пригніченням свідомості, різким зниженням апетиту, підвищенням спраги. Біль у животі супроводжується поносом або запором.

При внутрішньом'язових ін'єкціях токоферолу - болісність, поява інфільтратів та алергічні реакції.

Протипоказання

Застосування **вітамінів** протипоказане хворим з алергічними захворюваннями.

Ціанокобаламін протипоказаний при гострій тромбоемболії, еритремії, еритроцитозі.

Нікотинова кислота – при виразковій хворобі шлунка і 12-палої кишки, у разі виражених порушень функції печінки, подагри і гіперурикемії.

Протипоказаннями до застосування **ергокальциферолу** є туберкульоз легенів, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, захворювання печінки і нирок, декомпенсація серця.

У перші 3 місяці вагітності не рекомендується застосовувати препарати **ретинолу**.

Менадіон протипоказаний при підвищеному зсіданні крові і тромбоемболії.

Магне В₆ – у разі вираженої ниркової недостатності.

Фармакобезпека

Вітамін А несумісний з хлористоводневою, ацетилсаліциловою кислотами і його треба застосовувати з обережністю хворими на нефрити, з захворюваннями серця, при вагітності.

Вітамін В₁ несумісний з вітамінами РР, С, В₁₂, В₆, симпатоміметиками, саліцилатами, тетрацикліном, гідрокортизоном.

Розчин **вітаміну В₁** не можна вводити в одному шприці з розчинами, які містять сульфіти.

Вітамін В₂ несумісний з вітаміном В₁₂ – тому що змінюють метаболізм один одного.

Лікування великими дозами **вітаміну В₂** через його погану розчинність може викликати закупорку каналців нефрону.

Вітамін В₆ несумісний з вітамінами В₁, В₁₂, еуфіліном, кофеїном.

Вітамін В₁₂ несумісний з аміазином, хлористоводневою, ацетилсаліциловою кислотами, вітамінами РР, С, В₁, В₆, В₂, гентаміцином.

Вітамін С несумісний з вітамінами В₁, В₁₂, еуфіліном, димедролом, дибазолом, саліцилатами, тетрацикліном, симпатоміметиками, гідрокортизоном, пеніциліном, препаратами заліза, гепарином, непрямими антикоагулянтами.

Вітамін D несумісний з хлористоводневою кислотою, вітаміном Е, саліцилатами, тетрацикліном, симпатоміметиками, гідрокортизоном.

Вітамін РР несумісний з вітамінами В₁, В₁₂, В₆, еуфіліном, саліцилатами, тетрацикліном, симпатоміметиками, гідрокортизоном.

Тривале приймання **вітаміну РР** може призвести до жирової дистрофії печінки.

Щоб запобігти побічним явищам, вітамін РР потрібно приймати відразу після їди або призначати нікотинамід, який не викликає згаданих небажаних ефектів.

У разі тривалого призначення **кислоти нікотинової** у високих дозах може розвинути жирова дистрофія печінки. Щоб запобігти цьому ускладненню, треба приймати продукти, багаті на метіонін (сир).

Одночасне застосування **токоферолу** і строфантину у випадках гострої недостатності серця і гіперхолестеринемії значно покращує функцію міокарда, запобігає інтоксикації глікозидами.

Фолієва кислота несумісна з сульфаніламидами.

Перед їдою слід вживати ревіт.

Після їди вживають аскорбінову і нікотинову, ліпоєву кислоти, піридоксальфосфат, ретинол, ергокальциферол, гексавіт.

Перелік препаратів

Водорозчинні вітаміни

INN, (Торгова назва)	Форма випуску
Аскорбінова кислота (Вітамін С, Біовіталь, Вітрум Вітамін С, Редоксон, Слоу-сі, Так-д/і 5; 10%; табл.0,025; 0,05; 0,1; софіт-Вітамін С, Фармацитрон, Цебіон, Целаскон, Цетебе	табл. дисп. 1,0; драже 0,05; р-н табл.0,025; 0,05; 0,1; табл. жев. 0,5; капс. 0,5
Вітамін Р (Кверцетин, Рутин)	табл. 0,02
Кальцію пангамат (Вітамін В ₁₅ , Кальгам)	табл. 0,05
Кальцію пантотенат (Вітамін В ₅)	р-н д/і 0,1 г/мл; табл. 0,01
Ліпоєва кислота (Еспа-Ліпон ін'єкції)	р-н д/і 0,5%; табл. вкр. об. 0,012; 0,025
Магне В ₆	табл. вкр. об., р-н д/внут. застос.
Нікотинова кислота (Ендурацин, Вітамін РР)	табл. вкр. об. 0,2; р-н д/і 0,01 г/мл; табл. 0,05
Піридоксальфосфат	р-н д/і 0,003; 0,01; 0,02; 0,05%
Піридоксину г/х (Вітамін В ₆)	р-н д/і 0,01; 0,05; 0,1 г/мл; табл.

	10; 40; 50 мг
Рибофлавін (Вітамін В ₂ , Рибофлавін-моноклеотид)	табл. 2; 10 мг; р-н д/і 1%
Тіаміну хлорид (Тіабене, Тіаміну бромід, Вітамін В ₁)	р-н д/і 3; 5; 6%; драже 25; 50 мг
Фолієва кислота (Апо-Фолік) (В _с)	табл. 1; 5 мг
Ціанокобаламін (Вітамін В ₁₂ , Додекс, Нейробене)	табл. 0,03; 0,1; 0,2; 0,5 мг; р-н д/і 0,1 мг/мл
Жиророзчинні вітаміни	
Ергокальциферол (Вітамін D)	р-н д/і 0,0625; 0,125; 0,5%
Менадіон (Вітамін К, Вікасол)	табл. 0,015; р-н д/і 1%
Ретинол (А-Мульсин форте, Вітадрал, Вітамін А, Ретинолу ацетат, Ретинолу пальмітат)	капс. 8000; 10000; 25000; 50000 МО; драже 1,14; 1,32 мг; олійн. р-н д/і 5000; 25000 МО/мл
Токоферолу ацетат (Альфа-Токоферол-ацетат, Біовіталь Вітамін Е, Вітрум Вітамін Е, Сант-Е-Гал, Токофарм, Токофер, Евітол)	капс. 0,1; 0,2; 0,4; олійн. р-н д/і 5; 10; 30%; р-р per os 5; 10%; драже 0,15

ФЕРМЕНТНІ ТА АНТИФЕРМЕНТНІ ПРЕПАРАТИ

Ферменти – це білкові каталізатори реакцій, що відбуваються в живому організмі.

Класифікація та препарати

Протеолітичні препарати	Фібринолітичні препарати	Препарати, які покращують процеси травлення	Різні ферментні препарати	Антиферментні препарати
Трипсин Хімотрипсин Рибонуклеаза Дезоксирибонуклеаза Колагеназа Іруксол	Фібринолізин Стрептокіназа Стрептодеказа	Пепсин Сік шлунковий Абомін Панкреатин Солізим Панзинорм Фестал Мезим-форте Ензистал	Лідаза Ронідаза Цитохром С Пеніциліназа	Пантрипін Апротинін

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
28	494	4	16,7%	Тилактаза (Лактаза), триаза, теридеказа, орлістат (Ксенікал)

Механізм дії

Протеолітичні препарати пептидази та протеази розривають пептидні зв'язки в молекулі білків, пептидів.

Фібринолізин є природним компонентом, який запобігає зсіданню крові.

Стрептокіназа, стрептодеказа перетворюють профібринолізин в активний фібринолізин.

Ферментні препарати, які покращують процес травлення, забезпечують перетравлювання жирів, білків і вуглеводів.

Лідаза, ронідаза зменшують в'язкість гіалуронової кислоти і цим збільшують проникність тканин.

Лідаза, ронідаза, цитохром С покращують тканинне дихання.

Цитохром С відновлює окиснювальні процеси в організмі.

Пеніциліназа інактивує пеніциліни.

Антиферментні препарати інгібують активність трипсину, хімотрипсину, плазміну та інших протеаз.

Фармакодинаміка

Протеолітичні препарати розріджують в'язкі секрети, ексудати, згустки крові, розщеплюють некротизовану тканину. Мають відхаркувальний, протизапальний, протимікробний, імуностимулювальний ефекти. Дезоксирибонуклеаза має противірусну дію.

Фібринолітичні препарати розчиняють свіжі тромби та згустки крові.

Пепсин, сік шлунковий, абомін, панкреатин, солізим, панзинорм, фестал, мезим-форте, ензістал покращують травлення.

Лідаза, ронідаза сприяють розм'якшенню рубців, усуванню контрактур у суглобах, розсмоктуванню гематом; пеніциліназа усуває явища, які виникають при гострих алергічних реакціях та анафілактичному шоку, викиланих препаратами групи пеніциліну.

Антиферментні препарати усувають самоперетравлювання тканин підшлункової залози, крововиливи та набряк у ній.

Показання до застосування та взаємозамінність

Для полегшення відхаркування мокротиння застосовують трипсин, хімотрипсин, рибонуклеазу, дезоксирибонуклеазу.

Ці препарати, а також іруксол використовують для лікування опіків, попірлостей, обморожень, пролежнів, гнійних ран.

При хронічних спайкових процесах - трипсин, хімотрипсин, рибонуклеаза, іруксол.

Лідаза, ронідаза – для лікування контрактур суглобів, рубців після опіків та операцій, гематом.

Для лікування іридоциклітів застосовують трипсин, хімотрипсин; кератитів, кон'юнктивітів вірусної етіології - дезоксирибонуклеазу.

Свіжі тромби, свіжий інфаркт міокарда, тромбоемболія легеневої артерії, гострий тромбофлебіт – усі фібринолітичні препарати.

Для лікування панкреатиту застосовують панкреатин, солізим, панзинорм, фестал, мезим-форте, ензістал.

Розлади травлення: ахілія – сік шлунковий, панкреатин, солізим, мезим-форте; гіпо- та анацидний гастрит – усі препарати, які покращують травлення, крім ензісталу; диспепсія – усі препарати, крім панкреатину, солізиму.

Солізим, панзинорм застосовують для лікування гепатитів, холециститів.

Цитохром С – для лікування асфіксії новонароджених, хронічних пневмоній, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, гіпоксичного стану.

При гострих алергійних реакціях та анафілактичному шоку, викликаному препаратами пеніциліну, застосовують пеніциліназу.

При ревматоїдному артриті - лідазу.

Для профілактики післяопераційного панкреатиту, при гострому і рецидивуючому панкреатиті - антиферментні препарати.

Побічна дія

Усі **ферментні та антиферментні препарати** можуть викликати алергію.

Після внутрішньом'язового введення **протеолітичних препаратів** може виникати болісність і гіпертермія на місці ін'єкції, підвищення температури, тахікардія. При інгаляціях можуть з'являтися подразнення слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і хриплість голосу.

При вживанні **фібринолітичних препаратів** може розвиватися головний біль, нудота. При швидкому внутрішньовенному введенні відзначається гіпотензія, порушення серцевого ритму.

Ферментні препарати, які поліпшують процеси травлення, добре переносяться, але іноді може спостерігатися легка нудота, печія.

Протипоказання

Протеолітичні препарати протипоказані при декомпенсації серцевої діяльності, емфіземі та туберкульозі легень з недостатністю дихання, цирозі печінки, гепатиті, панкреатиті, геморагічних діатезах, злоякісних пухлинах.

Фібринолітичні препарати протипоказані при кровотечах, свіжих виразках ШКТ, при вираженій гіпертензії, септичному ендокардиті, порушеннях мозкового кровообігу, туберкульозі легень, у першому триместрі вагітності.

Вживання **стрептодекази** протипоказано при цукровому діабеті, злоякісних новоутвореннях, цирозі печінки, сечокам'яній хворобі, вираженому атеросклерозі.

Гіалуронідаза, ронідаза протипоказані при злоякісних новоутвореннях, туберкульозі, запальних процесах.

Фармакобезпека

Колагеназу не слід комбінувати з тетрациклінами, гепарином.

Антикоагулянти потрібно вживати не раніше, ніж через 4 години після інфузії стрептокінази.

Хімотрипсин дозволений лише для місцевого застосування.

Після їди та під час їди вживають сік шлунковий, солізм, фестал; тільки під час їди бажано приймати панзинорм, абомін.

Порівняльна характеристика препаратів

Трипсин кристалічний - протеолітичний фермент, розриває пептидні зв'язки в молекулі білка, розщеплює високомолекулярні продукти розпаду білків, низькомолекулярні пептиди. Також розщеплює некротичні тканини та нитки фібрину, розріджує в'язкі секрети, сприяє їх видаленню. Трипсин має протизапальну дію, розчиняючи фібрин навколо запального процесу, створює можливість проникнення в нього антитіл, фагоцитів і лікарських засобів. Препарат покращує мікроциркуляцію в ділянці ушкодження, що призводить до нормалізації метаболічних та імунологічних порушень, ак-

підвищенні фагоцитозу, сприяє зменшенню антигенних властивостей бактеріальних токсинів, власне стафілококового токсину.

Призначають для лікування трофічних виразок, хронічних остеомиєлітів, для профілактики запальних і тромбоемболічних ускладнень після операцій.

Хімотрипсин кристалічний більш стійкий, ніж трипсин, викликає більш глибокий гідроліз білків.

Рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза - препарати, які отримують з підшлункової залози великої рогатої худоби. Відносять до протеолітичних ферментів, гідролізуючих складний ефірний зв'язок у білкових з'єднаннях, нуклеїнових кислотах. Показання до застосування такі, як і у трипсину.

Колагеназа - ферментний препарат, який отримують з підшлункової залози великої рогатої худоби. Призначають для прискорення відторгнення струпів після опіків і відморожень, при трофічних виразках для очищення від гнійно-некротичного ексудату.

Груксол - мазь, яка містить протеолітичний фермент костридилпептидазу та хлорамфенікол. Препарат сприяє ферментативному очищенню ран, попереджує розвиток інфекції, прискорює регенерацію. Застосовується при варикозних виразках, які довго не загоюються, обмороженнях.

Фібринолізин володіє антигенними властивостями, що призводить до великої кількості побічних ефектів, на сьогодні використовуються рідко.

Стрептокіназа справляє більш постійний фібринолітичний ефект при менших побічних явищах, ніж фібринолізин.

Стрептодеказа схожа на інші препарати стрептокінази. Одноразове введення середньої терапевтичної дози забезпечує підвищення фібринолітичної активності крові протягом 48-72 годин.

Протеолітичні ферменти шлункового соку, пепсин, абомін розщеплюють білки, переважно до поліпептидів. Їх застосовують для замісничкової терапії при розладах травлення, зі секреторною недостатністю шлунка (ахілії, гіпоацидні та анацидні гастрити, диспепсії). При анацидних гастритах різко знижена або відсутня кислотоутворююча функція шлунка, тому пепсин необхідно призначати в комплексі з розведеною соляною кислотою.

Шлунковий сік натуральний нормалізує секреторну та моторну діяльність ШКТ, поліпшує функціональний стан підшлункової залози, жовчовивідних шляхів, кровотворної системи, проявляє бактерицидну діяльність, стимулює регенеративні процеси.

Абомін отримують зі слизової оболонки шлунка телят і ягнят молочного віку, містить суму протеолітичних ферментів.

Панкреатин - ферментний препарат: суміш протеази, амілази та ліпази. Одержують з підшлункової залози забійної худоби. Він розщеплює білки на пептиди.

Солізим отримують з культури *Penicillium solitum*, є ліполітичним ферментом, сприяє травленню та засвоєнню жирів. Застосовують при хронічних панкреатитах з пониженою ліполітичною активністю.

Панзинорм містить екстракт слизової оболонки шлунка, екстракт жовчі, панкреатин і амінокислоти. Подібною дією володіють **фестал, ензістал, мезим-форте**. Їх призначають при недостатності секреторної та травної здатності шлунка, при хронічних панкреатитах, гепатитах, холециститах.

Лідаза - препарат гіалуронідази, отримують з сім'яників великої рогатої худоби. Лідаза понижує в'язкість гіалуронової кислоти, розм'якшує і розрихлює тканини, підвищує їх еластичність і розтяжність, активує

внутрішньотканинний обмін, виділення токсичних продуктів метаболізму, чужорідних речовин.

Препарат застосовують для розм'якшення рубцевої тканини при контрактурах і важкорухомості суглобів, при лікуванні рубців після операцій на черевній порожнині і на сухожиллях, при підготовці до шкірно-пластичних операцій.

Ронідаза - препарат гіалуронідази для зовнішнього застосування. Застосовують також для розм'якшення і розсмоктування рубцевої тканини після опіків, при контрактурах суглобів, при невралгіях.

Пеніциліназа має специфічну здатність інактивувати бензилпеніцилін та інші чутливі до цього ферменту пеніциліни.

Цитохром С отримують шляхом екстракції з тканин серця великої рогатої худоби. Бере участь у процесах тканинного дихання. Залізо, яке міститься в протестичній групі цитохрому С, зворотне, переходить з окисленої форми у відновлену, у зв'язку з чим застосування препарату прискорює хід окислювальних процесів.

Антиферментні препарати

Пантритин і апротинін отримують з підшлункової залози великої рогатої худоби.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Ферментні препарати	
Абомін	табл. 50000 ОД
Гіалуронідаза (Лідаза, Хеалон)	пор. д/і 64 ОД; р-н д/і 0.01 г/мл
Дезоксирибонуклеаза (Деринат)	ліоф. пор.д/і 5; 10; 25 мг
Шлунковий сік натуральний	фл. 100,0
Колагеназа (Іруксол, Колалізін)	мазь 1.2 ОД/г; ліоф.пор.д/і 500 ОД
Мезим-форте	драже
Панзинорм Форте	драже
Панкреатин (Зимет, Креон, Лікреаза, Оп-тилаза, Пангрол, Панцитрат)	табл., вкр.об. 0,325; 0,5; капс. 10000; 25000; 3000 ОД; драже 0,25
Пеніциліназа	пор.д/і 1000000; 500000 ОД
Пепсин	пор. 10,0
Рибонуклеаза	табл. 0,01; 0,0025; 0,5
Ронідаза	пор. 5,0; 10,0
Солізим	киш.табл. 20000 ЛЮ
Стрептодеказа	ліоф.пор.д/і 1500000 ФО
Стрептокіназа (Авелізін, Кабікіназа, Стрептаза)	пор.д/і 100000; 1500000; 250000 МО; сух.реч. д/і 250000; 1500000 МО
Трипсин	пор.д/і 0.01; 0,05
Фестал	драже
Фібринолізин (Глазмін)	р-н д/і 10000; 30000; 40000 ОД
Хімотрипсин	пор.д/і 0.01; 0,005
Цитохром С (Цито Мак, Лекозим)	пор.д/і 0,015
Ензистал	киш.табл. 267 мг
Антиферментні препарати	
Апротинін	фл. 10000; 30000; 50000 ОД
Пантритин	фл. 6; 12; 15; 20; 30 ОД

ЛІКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПРОЦЕСИ ТКАНИННОГО ОБМІНУ

Обмін речовин - комплекс біохімічних процесів, які лежать в основі життєдіяльності всіх організмів. На обмін речовин у тканинах впливають гормони, вітаміни, вуглеводи, кисень, білки, жири, мікроелементи та інші речовини.

Порушення метаболічних процесів у тканинах спостерігається при різних терапевтичних, ендокринних, хірургічних, нервових та інших захворюваннях.

Обмін речовин у тканинах залежить від хімічного складу і фізико-хімічних властивостей внутрішнього середовища організму.

Коли сталість внутрішнього середовища порушується, то виникають патологічні зміни в організмі. Для ліквідації патологічних станів застосовують лікарські засоби, які компенсують відсутній компонент внутрішнього середовища (замісна терапія), гальмують біосинтез або виступають антагоністами такого компонента, коли він у надлишку. Тому механізм дії ліків, що впливають на обмін речовин, є, в основному, заміщення (поповнення) речовин, які беруть участь у цьому процесі, а іноді - гальмування біосинтезу останніх.

Регулювати обмін речовин у тканинах можна за допомогою багатьох лікарських речовин: кисню, глюкози, амінокислот, мікроелементів, ферментів, антиферментів, біостимуляторів, плазмозамісних розчинів.

Фармакомаркетинг

INN	Торговельні марки	Поновлення по INN за останні 5 років	% поновлення у групі	Перелік нових препаратів
Препарати, які поліпшують метаболізм				
28	130			
Препарати, які поліпшують трофіку та процеси регенерації тканин				
19	149	-	-	-
Біогенні стимулятори				
21	158	-	-	-
Препарати, що містять отруту бджіл, змій та продукти їх життєдіяльності				
-	16	-	-	-
Препарати, що містять амінокислоти				
17	98	-	-	-
Антиоксиданти				
7	64	Група нова		
Ліки, які містять макро- та мікроелементи				
14	195	Група нова		
Ферментні та антиферментні препарати				
28	494	4	16,7%	Тилактаза (Лактаза), триаза, теридеказа, орлістат (Ксенікал)
Плазмозамінні препарати				
23	2570	1	4,8%	Трометамол (Трометамол композитум), трисамін

Класифікація ліків, що впливають на процеси обміну речовин

I. Ліки, які поліпшують метаболізм та енергозабезпечення тканин, зменшення явища гіпоксії	II. Ліки, які поліпшують трофіку та процеси регенерації тканин, які надають цитопротекторний та хондропротекторний ефекти	III. Біогенні стимулятори
Кисень Декстроза Аденозину фосфат Інозин Аденозин трифосфат Триметазидин Фосфокреатин Кокарбоксилаза	Актовегін Солкосерил Цитохром С* Румалон** Глюкозамін**	Екстракт алое рідкий Завись плаценти для ін'єкцій Біосед ФіБС Спленін Склоподібне тіло Сік каланхоє
IV. Ліки, які містять отруту бджіл, змії і продукти їх життєдіяльності	V. Ліки, які містять амінокислоти	VI. Антиоксиданти
Апілак Прополіс Апізатрон Віпраксин Віпросал	Метіонін Глутамінова кислота Цистеїн Віцеїн Церебролізін Розчин гідролізіну Гідролізат казеїну Інфузамін	Ерисод Бутилгідрокситолуол Емоксипін Мексидол
VII. Ліки, які містять мікро- і макроелементи	VIII. Ферментативні і антиферментативні ліки	IX. Плазмозамінні розчини
Фітин Церебралецитин Калію іодид Натрію хлорид Кальцію хлорид Кальцію глюконат Магнію сульфат Калію хлорид Цинку сульфат Цинку закись Міді сульфат Селен	Сік шлунковий натуральний Абомін Панкреатин Мексаза Трипсин Рибонуклеаза Колагеназа Гіалуронідаза Пенциліназа Контрикал	Натрію хлорид Поліглюкін Реополіглюкін Неогемодез Ентеродез Дисоль Хлосоль Желатиноль

Фармакодинаміка і застосування кисню та глюкози

В організмі людини кисень становить 65%. У тканинах за участю кисню відбувається окислення речовин.

Киснєве голодування проявляється різноманітними симптомами, які відображають порушення функцій усіх систем організму. Найбільш виразно проявляються розлади дихання, кровообігу і вищої нервової діяльності. Нервова система є найбільш чутливою до нестачі кисню.

Механізм дії кисню пов'язаний з тим, що він бере участь в окислювально-відновних процесах і забезпеченні тканинного дихання.

Основними ефектами у фармакодинаміці кисню є його антигіпоксична та антигельмінтна дії.

Кисень застосовується, в основному, для боротьби з гіпоксією. Киснева терапія корисна при всіх типах гіпоксії за винятком тканинної. Використовують кисень для вдихання при захворюваннях, які супроводжуються кисневою недостатністю (декомпенсація серця, коронарна недостатність, колапс, при отруєнні оксидом вуглецю, синільною кислотою, речовинами, які призводять до асфіксії, хлором, фосгеном та ін.), а також при інших захворюваннях з порушенням функцій дихання та окислювальних процесів. Кисень застосовується як антигельмінтний засіб при аскаридозі, в хірургії, коли наркозні речовини вдихаються в суміші з киснем, що зменшує можливість виникнення асфіксії.

В останні роки почали широко користуватися киснем під підвищеним тиском для так званої гіпербаричної оксигенації.

Встановлено, що гіпербарична оксигенація значно полегшує кисневе насичення тканин, гемодинаміку, захищає головний мозок від гіпоксії.

Встановлена висока ефективність цього методу в хірургії, інтенсивній терапії тяжких захворювань, особливо в кардіології, реанімації та в інших галузях медицини. Запропонований метод ентеральної оксигенотерапії шляхом введення в шлунок кисневої піни, яка використовується у вигляді так званого "кисневого коктейлю". Він застосовується для загального полегшення процесів обміну в комплексній терапії серцево-судинних захворювань, при порушенні обміну та інших патологічних станах, пов'язаних з кисневою недостатністю організму. Кисень може вводиться в організм різними шляхами. Серед них найбільш фізіологічним і ефективним є інгаляційний. Інші можливі шляхи введення не забезпечують необхідної для організму кількості кисню.

Велике значення для тканинного обміну має присутність глюкози в організмі.

По-перше, глюкоза є енергетичним матеріалом, що легко використовується клітинами організму. Енергія від окислення глюкози необхідна для роботи скелетних м'язів, м'язу серця, гладкої мускулатури, особливо кишкової, для роботи мозку.

По-друге, внаслідок впливу глюкози підвищується здатність організму знешкоджувати отрути, зокрема, збільшується відкладення в печінці глікогену і підвищується її детоксикуюча функція. Антитоксична дія глюкози залежить також від поповнення тканин макроергічними сполуками (фосфорними сполуками). Вони є джерелом енергії, необхідної для здійснення біологічних процесів, які призводять до знешкодження отрут.

По-третє, гіпертонічні розчини глюкози підвищують осмотичний тиск крові, що сприяє перетіканню рідини із тканин у кров. При цьому зменшується кількість води у тканинах, збільшується об'єм циркулюючої крові і знижується в'язкість. Саме тому глюкоза зменшує набряк у тканинах і підвищує знижений артеріальний тиск. Осмотична дія глюкози однакова з осмотичною дією солей, ніж еквівалентних розчинів хлориду натрію і інших солей. Солі мають вищу швидкість дифузії, ніж цукри, і вирівнювання концентрацій між кров'ю і тканинами протікає швидше, ніж при введенні розчинів цукрів.

Глюкоза була введена в медичну практику у 1917 р. і з того часу набула широкого застосування в усіх галузях медицини.

1. Гіпертонічні розчини (10-40 %) використовують при серцево-судинній недостатності як засіб для підвищення скорочувальної здатності серця і його резервних сил. Ця дія глюкози особливо виявляється на фоні пригнічення серцевого м'язу.
2. Глюкоза входить до складу протишокової рідини, кровозамісників. Введення її при колапсі, що підвищує артеріальний тиск, при цьому виявляються антитоксичні властивості глюкози.
3. При загрожуючих життю набряках (легенів та мозку) глюкоза виявляє протинабрякову дію.
4. Як сечогінний засіб глюкоза не зазнає зворотнього всмоктування в ниркових канальцях, збільшує в них осмотичний тиск, зменшуючи тим самим реабсорбцію води.
5. При інфекційних захворюваннях, захворюваннях печінки (гепатиті), при інтоксикації (отруєнні анальгетиками, цианідами, ртуттю, оксидом вуглецю) використовують антитоксичну дію глюкози.
6. При гіпоглікемії (передозуванні інсуліну) широко використовують глюкозу.
7. Розчини глюкози часто застосовуються для розведення лікарських речовин, особливо серцевих глікозидів, при введенні їх у вену.
8. При нервових захворюваннях глюкоза знижує рефлекторне збудження ЦНС.
9. Ізотонічний розчин глюкози (5%) використовується для поповнення організму рідиною без зміни іонного складу крові. При цьому глюкоза виступає джерелом поживних речовин, що легко засвоюються. Ізотонічні розчини глюкози вводять підшкірно, внутрішньовенно, в клізмах; гіпертонічні розчини не можна вводити підшкірно, в клізмах через небезпеку їх некротичної дії.

АМІНОКИСЛОТИ

Аденозину монофосфат

Механізм дії

Аденозину монофосфат. Аденозин бере участь у регулюванні вуглеводного обміну, активації в анаеробних умовах ряду ферментів циклу Кребса, підсиленні ресинтезу АТФ при одночасному гальмуванні гліколізу. АМФ, як пуриновий нуклеотид, безпосередньо бере участь у синтезі нуклеїнових кислот і білка, а також здійснює енергетичне забезпечення і біологічну каталізацію.

АМФ в організмі метаболізує до аденозину, але при достатньому рівні внутрішньоклітинного АТФ у клітині, препарат метаболізує до інозинмонофосфату (див. інозин).

Фармакодинаміка

Препарат має капіляророзширюючий, антигіпоксичний, анаболічний, антиаритмічний ефекти.

У кардіології застосовують для поліпшення периферичного кровообігу та мікроциркуляції, нормалізації метаболічних процесів у міокарді. При внутрішньовенному введенні справляє антиаритмічну дію.

Інозин

Механізм дії

Інозин - нуклеотид, який містить у ролі пуринової основи гіпоксантин. В організмі препарат розщеплюється на рибозу і гіпоксантин,

далі регенерує з пірофосфорилюваною рибозою з утворенням інозинмонофосфату, який займає певне місце в процесі біосинтезу пуринових нуклеотидів в організмі та є попередником для синтезу аденілових і гуанілових нуклеотидів. У крові утворений з інозину гіпоксантин проникає в еритроцити, підвищує в них вміст 2,3-дифосфогліцерату і, таким чином, поліпшує дисоціацію кисню з оксигемоглобіну, що сприяє оксигенації тканин.

Фармакологічні ефекти інозину схожі з аденозином. Застосовується при гострих та хронічних захворюваннях міокарда.

Кислота аденозинтрифосфорна

Механізм дії

Після введення в організм препарат підлягає впливу АТФази. Утворені метаболіти далі біотрансформуються з утворенням або аденозину (див. Фосфаден), або інозинмонофосфату (див. Рибоксин). Більш низька активність аденозинтрифосфornoї кислоти у порівнянні з фосфаденом або інозином пояснюється тим, що активних метаболітів при її введенні утворюється менше, що пов'язане з більш низькою дозою (20мг). Збільшення дози збільшує частоту побічних реакцій.

Фармакологічні ефекти і показання до застосування аналогічні аденозину. АТФ також використовують при розсіяному склерозі, дегенеративних захворюваннях сітківки.

Триметазидин

Механізм дії

Триметазин підтримує клітинний метаболізм в умовах ішемії, коригує порушення транспорту іонів, попереджує дію вільних радикалів.

Фармакодинаміка

Препарат зменшує ступінь внутрішньоклітинного ацидозу, який був викликаний гіпоксією, виявляє антигіпоксичний ефект, нормалізує вміст іонів кальцію в клітинах. Значно зменшує інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів у мембранах (антиоксидантний) і вихід креатинфосфокінази.

Показання до застосування

ІХС, хвороба Мен'єра, запаморочення судинного генезу.

Фосфокреатин

Механізм дії

За своєю хімічною структурою неотон є аналогом макроенергичного ендогенного фосфокреатину, що зумовлює його вплив на внутрішньоклітинні енергетичні процеси. Фармакологічні ефекти і показання до застосування схожі з інозитолом.

Застосовується при інтраопераційній ішемії кінцівок, міокарда, ГПМК, а також у спортивній медицині.

Кокарбоксилаза

Механізм дії

Бере участь у процесі обміну речовин як кофермент, особливо важливу роль відіграє в окислювальному декарбокситованні кетокислот, а також у пентозофосфатному шляху окислення глюкози.

Фармакодинаміка

Препарат корегує ацидоз, поліпшує трофічні процеси.

ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ПОЛІПШУЮТЬ ТРОФІКУ ТА ПРОЦЕСИ РЕГЕНЕРАЦІЇ ТКАНИН

Актовегін і солкосерил

Механізм дії

Активують клітинний метаболізм шляхом полегшення транспорту глюкози і кисню, підвищення їх внутрішньоклітинної утилізації, стимулюють синтез АТФ.

Фармакодинаміка

Препарати стимулюють регенерацію, сприяють реваскуляції. Солкосерил має також мембраностабілізуючу та цитопротекторну дії. Застосовується при порушенні мозкового кровообігу, постгіпоксичних станах будь-якого генезу, порушеннях периферичного кровообігу, ангіопатіях, трофічних порушеннях, виразках різного генезу, пролежнях, опіках, порушеннях рогівки та склери.

Цитохром С

Механізм дії

Як каталізатор клітинного дихання стимулює окислювальні реакції, активізуючи, таким чином, реакції обміну.

Фармакодинаміка

Препарат виявляє антигіпоксичний, цитопротекторний ефекти.

Показання до застосування: гіпоксичний стан різного генезу (отруєння снодійними, CO, CO₂ та ін.), порушення мозкового та периферичного кровообігу, дихальна недостатність, ІХС.

Румалон

Препарат містить екстракт із хрящів молодих тварин і екстракт кісткового мозку. Застосовується при захворюваннях суглобів, які супроводжуються дегенеративними змінами хрящової тканини суглобів.

Глюкозамін

Механізм дії

Препарат ліквідує дефіцит ендогенного глюкозаміну, бере участь у біосинтезі протеогліканів і гіалуронової кислоти. Сприяє нормальному відкладенню кальцію в кістковій тканині, має хондропротекторний ефект.

Застосовується при остеоартритах, остеохондрозі, спондиліозі, **періартритах**.

БІОСТИМУЛЯТОРИ

Механізм дії

Назва "біогенні стимулятори" була вперше запропонована академіком В.П. Філатовим для речовин, що утворюються в тканинах тваринного і рослинного походження і здатні при введенні в організм чинити стимулюючий вплив і прискорювати процеси регенерації.

Фармакодинаміка біостимуляторів різноманітна. Вони мають протизапальну, ранозагоюючу (прискорюють регенерацію) дії. Деякі з них проявляють слабкий антисептичний, подразнюючий і розсмоктуючий ефекти.

Кожен препарат має свої особливості застосування, які будуть розглянуті в їх порівняльній характеристиці.

Екстракт алое рідкий. Сік алое застосовують зовнішньо у вигляді примочок або зрошень при лікуванні гнійних ран, опіків, запальних захворювань шкіри.

Біосед посилює процеси обміну і регенерації, має загально-тонізуючу, протизапальну дію. Застосовують як допоміжний засіб для стимуляції обмінних процесів у офтальмологічній, хірургічній (для прискорення консолідації кісткових переломів, при трофічних і варікозних виразках гомілки та ін.) і терапевтичній практиці (при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, гастритах, колітах).

Завись плаценти для ін'єкцій – завись подрібненої консервованої на холоді плаценти людини в ізотонічному розчині натрію хлориду. Застосовують як біогенний стимулятор при різноманітних захворюваннях очей та інших показаннях до застосування біогенних стимуляторів.

Сік каланхое – сік із свіжого листа і зеленої частини стебла рослини каланхое. Має протизапальну дію, сприяє очищенню ран від некротичних тканин, стимулює їх загоєння.

Скловидне тіло – препарат із скловидного тіла очей худоби. Застосовується для розм'якшення і розсмоктування рубцевої тканини, при опіках великої площі.

Спленін – препарат, який добувають із селезінки великої рогатої худоби. Запропонований для лікування і профілактики токсикозів ранніх строків вагітності.

Солкосерил – екстракт крові великої рогатої худоби. Препарат звільнений від білка, не має антигенних властивостей. Застосовують для поліпшення обмінних процесів і підвищення регенерації тканин при трофічних виразках гомілки, гангрени, пролежнях, опіках, радіаційних виразках, при пересадці шкіри. Солкосерил має також мембраностабілізуючу та цитопротекторну дію. Застосовується при порушенні мозкового кровообігу, постгіпоксичних станах будь-якого генезу, порушеннях периферичного кровообігу, ангіопатіях, трофічних порушеннях, виразках різного генезу.

Комбутен – препарат, який добувають із ахілових сухожиль або шматочків шкіри великої рогатої худоби. Застосовують при опіках. Він стимулює репаративні процеси в рані, прискорює ріст грануляції і епіталізацію.

ФіБС – біогенний препарат з вітгону лиманної грязі, містить коричну кислоту і кумарини. Застосовують для лікування кон'юнктивітів, кератитів,

помутніння скловидного тіла, артритів, радикулітів, міалгії та інших захворювань.

ЛІКИ, ЯКІ МІСТЯТЬ ОТРУТУ БДЖІЛ, ЗМІЙ І ПРОДУКТИ ЇХ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ

Апілак – суха речовина нативного бджолиного маточного молочка. Запропонований для застосування у дітей грудного та раннього віку при гіпотрофії і анорексії, а у дорослих – при гіпотонії, порушенні харчування.

Прополіс (бджолиний клей) є продуктом життєдіяльності бджіл. Застосовується як протизапальний, болезаспокійливий засіб. У медичній практиці використовують розчин бджолиної отрути. Механізм дії бджолиної отрути недостатньо з'ясований. Частково дію її можна пояснити властивостями окремих речовин, які в ній знаходяться. Препарат містить гістамін, фермент гіалуронідазу, холін, триптофан, мікроелементи, органічні кислоти та інші речовини. Усі вони можуть впливати на проникність судин, артеріальний тиск, швидкість кровотоку та інші функції організму. Бджолина отрута справляє також і рефлекторний вплив у зв'язку з подразненням рецепторів шкіри і підшкірної клітчатки.

Апізартрон – препарат бджолиної отрути. Застосовують для розтирання при ревматизмі, міалгії, ішіасі.

Віпраксин – водний розчин отрути гадюки звичайної. Застосовують як болезаспокійливий засіб при невралгіях, артралгіях, міалгіях, хронічних міозитах та інших захворюваннях.

Віпералгін – стерильний стабілізований розчин зміїної отрути.

Віпратокс – лінімент, який містить отрути різних змій, метилсаліцилат, камфору і основу для лініменту. Мазь "віпросал" містить отруту гюрзи, а "Випросал В" – отруту гадюки звичайної, а також піхтову олію, камфору, саліцилову кислоту. Мазі застосовуються при тих самих показаннях, що і віпраксин.

ФАРМАКОДИНАМІКА І ЗАСТОСУВАННЯ АМІНОКИСЛОТ

Амінокислоти – органічні кислоти, які містять аміногрупу, знаходяться в усіх клітинах організму як у вільному стані, так і у складі білка. Найбільше біологічне значення мають амінокислоти, які входять до складу білків, їх більш 20. В організмі амінокислоти займають центральне положення в азотистому обміні і підлягають багатьом перетворенням, які пов'язані з їх розкладом і застосуванням для синтезу білків та інших речовин. Амінокислоти є важливими джерелами азоту в організмі.

Метіонін – незамінна амінокислота, необхідна для підтримки росту та азотистої рівноваги в організмі. При недостатній кількості метіоніну в печінці розвивається жирова інфільтрація, тому що у печінці відбувається синтез фосфоліпідів із жирів. Для цього процесу необхідний холін. У разі нестачі останнього процес гальмується, і нейтральні жири відкладаються в печінці. Значення метіоніну в цьому процесі полягає в тому, що він сприяє синтезу холіну. Жирова дистрофія може виникнути при токсичному ураженні печінки (бензолом, арсеном), при гепатитах, цирозах печінки, дизентерії у дітей. Тому метіонін використовують при гепатитах, цирозі печінки, дизентерії у дітей, при інших інфекційних захворюваннях, хронічному алкоголізмі, діабеті.

Кислота глутамінова також бере участь у процесах азотистого обміну. Вона постійно утворюється з інших амінокислот. Глутамінова кислота сприяє знешкодженню аміаку. З аміаку і глутамінової кислоти утво-

роється нешкідливий для організму глутамін. Зв'язування та знешкодження глутаміновою кислотою аміаку має значення для нормальної діяльності ЦНС.

Кислота сприяє синтезу ацетилхоліну і є основною частиною білкового компонента мозку, скелетних м'язів. Тому вона використовується при захворюваннях ЦНС (епілепсія, психози, розумова відсталість, поліомієліт, прогресивна м'язова дистрофія), при передозуванні ізонікотинової кислоти.

Цистетин – заміна амінокислота, для її синтезу потрібен метіонін. Значення для організму (тобто фармакодинаміка препарату) пов'язане з існуванням у молекулі сульфгідрильної групи. Тому цистетин бере участь в обміні сірки в організмі, в реакціях трансамінування, в обміні речовин у кришталику ока. При катаракті порушується вміст цієї кислоти в кришталику. Основне показання до застосування – катаракта.

Віцейн – комбінований препарат, який містить цистетин, глутамінову кислоту, АТФ, вітаміни В₁, РР, йодид калію та інші речовини.

Церебролізін – звільнений від білка гідролізат мозкової речовини. Включає в себе 18 амінокислот. Застосовується при травмах мозку, епілепсії, розумовій відсталості у дітей, операціях на головному мозку, перенесених крововиливах. Церебролізін знижує вміст лактату в тканинах головного мозку, гальмує процес утворення високореактивних форм вільних радикалів і знижує концентрацію продуктів перекисного окислення ліпідів клітинних мембран. Препарат має властивості мембранного стабілізатора. Сприяє підтриманню гомеостазу кальцію і зменшує нейротоксичну дію збільшених концентрацій збуджувачих амінокислот (глутамата, наприклад). Застосовується при травмах мозку, епілепсії, розумовій відсталості у дітей, операціях на головному мозку, перенесених крововиливах.

Плазмозамінні розчини

Засоби для парентерального живлення являють собою продукти ферментативного або кислотного гідролізу білків крові людини, великої рогатої худоби, казеїну. Вони складаються з білкових молекул і вільних амінокислот.

Потреба в парентеральному азотистому живленні виникає при різних патологічних станах: гепатити, крововтрати, опіки, гнійні процеси (підвищений розпад білків), недостатнє введення білків в організм, захворювання ШКТ, променева хвороба, в післяопераційному періоді, особливо на органах ШКТ.

Розчин гідролізіну – продукт, добутий при кислотному гідролізі білків крові великої рогатої худоби з додаванням глюкози. Справляє дезінтоксикаційну дію.

Гідролізат казеїну є джерелом білка для парентерального живлення.

Інфузалін отримують шляхом кислотного гідролізу білків крові людини з додаванням синтетичних амінокислот і мікроелементів. На відміну від інших аналогічних засобів справляє менше побічних дій.

АНТИОКСИДАНТИ

Антиоксиданти – речовини різноманітної хімічної природи, які уповільнюють або блокують процеси вільнорадикального окислення (ВРО) в організмі людини.

У фізіологічних умовах процеси ВРО є необхідними для нормально-го протікання біохімічних реакцій в організмі. Якщо адаптаційні процеси

дають збій, то ВРО приймає каскадний характер і спричиняє цілий ряд пошкоджень: розрізняє процеси тканинного дихання і окислювального фосфорилування, активує цитотоксичні реакції, порушує роботу потенціалзалежних клітинних каналів та ін.

В організмі існує потужна антиоксидантна система, наприклад, ферменти (каталази, пероксидази, супероксиддисмутази), і так звані пастки радикалів (вітаміни А, С, Е, глутатіон; сполуки, що містять сірку; біогенні аміни; незамінні мікроелементи). Стан клітини залежить від співвідношення інтенсивності процесів вільнорадикального окислення та активності антиоксидантної системи (у здоровому організмі ці процеси взаємно врівноважені).

Механізм дії

1. Пряма взаємодія з вільними радикалами кисню.
2. Зв'язування іонів заліза та міді, що каталізують вільнорадикальні реакції.
3. Зміна структури клітинної мембрани (перешкода взаємодії окисників з субстратами).
4. Підвищення активності ендогенних антиоксидантних систем.

Фармакодинаміка

Загальним фармакологічним ефектом для всіх препаратів є антиокислювальний. Це дозволяє використовувати їх в терапії великої кількості ВРО-викликаних захворювань.

“Ерисод” являє собою людську Cu-Zn-супероксиддисмутазу - фермент, що діє на початкових стадіях ВРО. Ерисод виявляє протизапальний та антиглаукоматозний ефекти і застосовується при глаукомі.

Іонол - синтетичний препарат, що виявляє антигіпоксантийний ефект. Застосовується при раку та папіломатозі сечового міхура, циститах, опіках, променевих виразках.

Емоксипін, крім антиоксидантної дії, виявляє антигіпоксичний, антиагрегаційний і ангіопротекторний ефекти. Застосовується в офтальмології (глаукома, ретинопатія, тромбоз судин сітківки), у кардіології (інфаркт міокарда), в неврології (при порушеннях мозкового кровообігу).

Мексидол – за хімічною структурою є відповідною емоксипіну сілжно янтарної кислоти. Виявляє більш виражену антигіпоксичну дію. Застосовується при енцефалопатії, гострих порушеннях мозкового кровообігу, для купірування абстинентного синдрому при наркоманії та алкоголізмі. Також в медичній практиці як антиоксиданти широко використовують вітаміни А, С, Е; мікроелементи: Se, Zn.

Вітамін С. Різноманітність біологічних ефектів аскорбінової кислоти обумовлена її здатністю виконувати роль донора водню, окислюючись в оборотну форму - дегідроаскорбінову кислоту (ДАК), а також потенціювати ефекти інших антиоксидантів.

Вітамін А перешкоджає окисленню цистеїну, інгібує фотохімічні, вільнорадикальні реакції.

ПРЕПАРАТИ, ЩО МІСТЯТЬ МІКРО- І МАКРОЕЛЕМЕНТИ

У тканинах людини є близько 80 елементів періодичної системи Д.І. Менделєєва. Хімічні елементи перебувають у внутрішньому середовищі організму в дуже малій кількості, але вони необхідні для нормальної життєдіяльності організму. Зміна біосинтезу, всмоктування або інші метаболічні процеси ендогенних хімічних елементів викликають порушення гомеостазу і нормальної життєдіяльності організму. При такому стані призна-

ють препарати, до складу яких входять мікроелементи і макроелементи. **Механізм** їх дії пов'язаний з замісною терапією, а фармакодинаміка і показання до застосування – з фізіологічного роллю в організмі.

Препарати, що містять фосфор

Фізіологічне значення або фармакодинаміка фосфору пов'язана з тим, що фосфор є одним з найважливіших елементів живої клітини. Похідні фосфорної кислоти входять до складу нуклеотидів, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, фосфопротеїдів і фосфовуглеводів. Особливо багато фосфору (головним чином у вигляді фосфорнокислого кальцію) у кістках і зубах. Багаті фосфорними сполуками мозок, м'язи, серце, печінка, нирки. Фосфор відіграє важливу роль у процесі обміну речовин. Багато фосфорних сполук мають великий запас потенціальної енергії. Накопичення енергії у клітині відбувається шляхом фосфорилування аденозинфосфорної та ортофосфорної кислот з утворенням аденозинтрифосфорної кислоти. Фосфорорганічні сполуки є біологічно активними речовинами: вони інактивують ряд ферментів, головним чином, холінестерази. Недостача фосфору або погане його засвоєння призводить до порушення росту, обміну речовин, до порушень ЦНС.

Фітин – складний органічний препарат фосфору, який містить суміш кальцієвих і магнієвих солей інозидфосфорних кислот. Містить 35% органічно зв'язаної фосфорної кислоти.

Церебролецитин – препарат, який отримують з тканини мозку великої рогатої худоби. Являє собою складні ефіри гліцерину, фосфорної та жирних кислот.

Застосовують препарати фосфору при поганому зрощенні переломів, рахіті, захворюваннях нервової системи, анемії, безсонні, головному болю, глаукомі.

Препарати, що містять йод

Йод необхідний для нормальної діяльності організму. Він бере участь у синтезі тироксину (гормону щитовидної залози), який стимулює обмін речовин. При збільшенні тироксину порушується функція вегетативної нервової системи (тахікардія, безсоння, виснаження).

Молекулярний йод виявляє антимікробну дію. Препарати йоду мають подразнюючу та відвертаючу дію. Для йоду характерна "розсмоктуюча" дія при атеросклерозі, для розсмоктування гум при сифілісі. Однак, яких-небудь теоретичних обґрунтувань цієї дії не існує.

Виділяються йодиди з організму головним чином нирками (80%) і частково залозами ШКТ, дихальних шляхів і шкіри. При виділенні йод посилює секрецію бронхіальних залоз та розріджує мокроту, з чим пов'язана його відхаркувальна дія.

Йодиди знаходять широке застосування для лікування ендемічного зобу, гіпертиреозу, сифілісу, атеросклерозу, як відхаркуючі препарати, при захворюваннях шкіри, при запальних захворюваннях дихальних шляхів, при хронічному отруєнні ртуттю та свинцем. Як антимікробний препарат йод застосовується у хірургії для підготовки операційного поля. Так як йод затримує проходження рентгенівських променів, то деякі його органічні сполуки використовують як контрастні засоби з метою рентгенодіагностики. При тривалому використанні йодидів у великих дозах розвивається хронічне отруєння, яке називають йодизмом. Це отруєння характеризується катаральним станом слизових оболонок (нежить, слезотеча, почервоніння кон'юнктиви, набряк повік, слинотеча, висипання на шкірі).

Йодизм не потребує спеціального лікування. Достатньо відмінити препарати йоду і для прискорення його виділення з організму підвищити вміст хлоридів в їжі.

З препаратів, які містять йод, застосовуються **5% спиртовий розчин йоду, розчин Люголя** (1 частина йоду, 2 частини калію йодиду і 17 частин води), **йоддицерин** (що містить йод, димексид, гліцерин).

Калію йодид – один з ефективних муколітичних засобів.

Натрію йодид призначений лише для перорального застосування.

Препарати йоду бажано запивати молоком для запобігання подразнення ШКТ.

Препарати, що містять натрій

Фізіологічне значення натрію або фармакодинаміка його препаратів пов'язана з тим, що натрій є позаклітинним катіоном. В організмі міститься 150г натрію (здебільшого в екстрацелюлярній рідині). Щоденна потреба у натрії складає 5-6 г. Відрізняються іони натрію малою фізіологічною активністю, їх функціональне значення зводиться до регуляції осмотичних процесів. Перехід натрію з позаклітинної рідини до внутрішньоклітинної рідини контролюється гормоном кори надниркових залоз. Натрій забезпечує постійний осмотичний тиск. Надлишкова кількість кальцію перешкоджає переходу натрію до клітини.

Застосовуються: **ізотонічний розчин натрію хлориду (0,9%)** як кровозамінник (запропонований 100 років тому). Застосовують його також для промивання ран, слизових оболонок, як розчинник для ліків.

Гіпертонічний розчин натрію хлориду застосовується для лікування ран (сприяє відтоку гною, виявляє антимікробну дію), також при хворобі Аддісона (коли порушується функція кори надниркових залоз і посилюється виділення солей натрію з організму).

Натрію гідрокарбонат застосовують як антацидний засіб.

Препарати, що містять калій

Калій – головний внутрішньоклітинний катіон. Калій бере участь у нервовій передачі збудження, забезпечує деполяризацію постсинаптичних мембран, бере участь у підтриманні ізотонічності клітини. Підтримує автоматизм серцевого м'яза, викликає уповільнення серцевої частоти, є антагоністом кальцію, зменшує токсичність серцевих глікозидів, але водночас не змінює їх позитивну інотропну дію, помірно збільшує діурез.

Препарати калію застосовуються при гіпокаліємії, серцевій аритмії, при отруєнні серцевими глікозидами, як сечогінний засіб. При всіх цих станах застосовується калію хлорид після їжі, оскільки він подразнює ШКТ.

Панангін (містить калію і магнію аспарагинати) застосовується при серцевій недостатності. Замінником його є аспаркам.

Препарати, що містять кальцій

В організмі міститься більш ніж 1400 г кальцію (більш ніж 99% у кістках у вигляді фосфатів). Недостатня кількість кальцію в організмі пов'язана з недостатчею в кишечнику фосфору, вітаміну Д і кислій реакції шлунка.

Кальцій забезпечує міцність скелету, зубів. Нормальна кількість кальцію в крові (10 мг%) необхідна для підтримання нормального рівня нервово-м'язового збудження. Кальцій відіграє важливу роль у регулюванні проникності клітинних мембран для калію та натрію. Він ущільнює

клітинні мембрани, стимулює роботу серця (антагоніст калію), бере участь у зсіданні крові.

Застосування препаратів кальцію: при тривалому нерухомому стані хворих, при алергічних і запальних захворюваннях, при гепатитах, нефритах; у поєднанні з іншими препаратами – для стимулювання пологової діяльності і як сечогінний засіб; для підвищення зсідання крові входить до складу кровозамісників; при отруєнні солями магнію, щавелевої кислоти; при тетанії і спазмофілії (недостатність паращитовидних залоз).

Із препаратів застосовують *кальцію хлорид* (при усіх перерахованих показаннях, парентерально вводять тільки у вену); *кальцію глюконат* (має меншу подразнювальну дію, тому може вводитися під шкіру, у м'язи).

Препарати, що містять магній

Магній – переважно внутрішньоклітинний катіон. Він активує мембранну Na^+/K^+ -АТФ-азу, видаляючи Na^+ з клітини і повертаючи до неї K^+ .

Магній підвищує вивільнення паратгормону і реакцію на нього кісткової тканини, гальмує вивільнення норадреналіну; сприяє вивільненню простагліну з ендотелію судин, покращуючи цим мікроциркуляцію.

Основним препаратом магнію є *магнію сульфат*. При пероральному прийманні він виявляє послаблюючу та жовчогінну дію, при парентеральному – гіпотензивну, седативну, снотворну, протисудомну і потенціюючу (для анальгетиків та ін.) дію. Також його використовують як антидот при отруєнні солями барію (застосовують усередину); ртуттю, арсеном, тетраетилсвинцем (застосовують внутрішньом'язово).

Препарати цинку та міді

Цинк взаємодіє з компонентами клітинних мембран, підтримуючи їх стабільність, обмежує вивільнення гістаміну з базофілів; серотоніну з тромбоцитів, обмежує активуючу здатність йонів заліза в утворенні вільних радикалів (особливо гідроксильного) та їх пошкоджуючу дію на клітинні мембрани. *Zn* активує лімфоїдну тканину та бере участь в імуногенезі.

Як препарати цинку використовують цинку оксид і цинку сульфат. Їх застосовують усередину для лікування і профілактики гострих респіраторних захворювань у дітей (попередньо розбавляючи молоком); у комплексній терапії гіпогонадізму, дитячого церебрального паралічу, гніздовому облісінні. Місцево як антисептичний та в'яжучий засіб.

Цинку сульфат використовують при кон'юнктивітах, ларингітах, уретритах, а також як блювотний засіб рефлекторної дії.

Цинку оксид використовують у дерматології у вигляді мазей, паст, лініментів, присипок.

Препарати міді

Ферменти, що містять мідь, беруть участь у транспорті заліза через клітини слизової оболонки кишечника, вони каталізують синтез порфіринів, дозрівання ретикулоцитів; регулюють активність процесів ВРО.

З препаратів міді широко використовується *міді сульфат*, його застосовують як антисептичний та в'яжучий засіб при лікуванні кон'юнктивітів, уретритів, вагінітів; опіках білим фосфором. Внутрішню міді сульфат використовують при отруєнні білим фосфором, вітиліго, анеміях.

Препарати, що містять селен

Селен є важливою частиною ферментативної системи глутатіонпероксидази – одного з ключових ферментів антиокислювальної системи організму. Препарати, що містять селен, мають:

1. Антиоксидантну дію.
2. Антикancerогенну дію.

Застосовуються для лікування і профілактики серцево-судинної патології (кардіоміопатії), а також для зниження шкідливих впливів навколишнього середовища (радіаційні, хімічні та ін.)

Препарати селену можуть кумулювати, тому при появі запаху часнику у повітрі, що виходується (симптом передозування селену) препарат треба відмінити. Найбільш ефективні препарати селену, що містять його у вигляді комплексу з біологічними лігандами: селен на дріжджах (тріовіт, вітамакс, аурит); водоростях (мареніл).

Препарати, що містять залізо, арсен, кобальт, фтор, золото розглядалися у темі "Стимулятори гемопоєзу".

Ферментні та антиферментні препарати

Ферментні препарати беруть участь у синтезі, руйнуванні і перетворенні речовин, в обміні енергії і речовин в інших процесах.

Класифікація ферментних препаратів

1. Пептидази: пепсин, ацидин-пепсин, пепсиділ, сік шлунковий натуральний, абомін.
2. Протеази: трипсин кристалічний, хімотрипсин кристалічний, хімопсин.
3. Нуклеази: рибонуклеаза (РНК-аза), дезоксирибонуклеаза (ДНК-аза).
4. Препарати фібринолітичних ферментів: стрептолаза.
5. Препарати гіалуронідази: лідаза, ронідаза, колагеназа.
6. Змішані препарати ферментів: панкреатин, фестал, панзинорм, мезим-форте, ораза, месаза, трифермент.
7. Інші: аспарагіназа (протипухлинне), пеніциліназа (розщеплює пеніцилін). Ферментні препарати призначають при проведенні замісної терапії, подавленні підвищеної активності ферментної системи у тканинах та рідинах організму, прискоренні літичних процесів, при ферментопатіях, а також для лікування серцево-судинних захворювань, хвороб системи травлення, ран та опіків, гельмінтозів, пухлин та ін. В організм вони вводяться внутрішньо (інгаляції, ін'єкції, перорально) або зовнішньо.

Протеолітичні ферменти шлункового соку пепсин, ацидин-пепсин, абомін розщеплюють білки переважно до поліпептидів. Їх застосовують для замісної терапії при розладах травлення, які супроводжуються секреторною недостатністю шлунка (ахілії, гіпоацидні і анацидні гастрити, диспепсії). При анацидних станах, різкому зниженні або відсутності кислотоутворюючої функції шлунка пепсин необхідно призначати разом з розбавленою соляною кислотою. Призначають перед їжею або під час їжі.

Шлунковий сік натуральний. Препарат шлункового соку виявляє нормалізуючий вплив на секреторну і моторну діяльність ШКТ. Покращує функціональний стан підшлункової залози, жовчних шляхів, кровотворної системи, проявляє бактерицидну дію, стимулює регенеративні процеси. Основними показниками до застосування є хронічні гіпо- і анацидні гастрити, ахілія.

Абомін містить суму протеолітичних ферментів, отримують зі слизової оболонки шлунка телят та ягнят молочного віку. Застосовують при зниженій кислотності шлункового соку.

Панкреатин – ферментний препарат, який являє собою суміш протеази, амілази і ліпази. Препарат отримують з підшлункових залоз забійної худоби. Він розщеплює білки їжі на пептиди. Застосовують при ахілії, гіпо-

та анацидному гастриті, панкреатитах з недостатньою функцією підшлункової залози.

Препарат також є джерелом пуринів і особливо попередників сечової кислоти – аденіну та гуаніну. Крім того, екстракт підшлункової залози містить РНК-азу, яка каталізує утворення попередників сечової кислоти. Тому існує фактор ризику при призначенні препарату у великих дозах, особливо у зневоднених хворих і навіть у невисоких дозах при підозрі на заменеутворення. Призначають перед прийманням їжі, запиваючи теплою водою.

Змішані препарати ферментів зазвичай містять протеази і пептидази.

Панзинорм містить екстракт слизової оболонки шлунка, екстракт жовчі, панкреатин та амінокислоти. Подібну дію виявляють **фестал**, **ораз**, **мезим-форте** та ін. Їх призначають при недостатності секреторної та переварюючої здатності шлунка і кишечника, хронічних панкреатитах, гепатитах, холециститах.

Мексаза та мексаформ – препарати не тільки з ферментною, але і з антибактеріальною дією.

Трипсин кристалічний – протеолітичний фермент, що розриває пептидні зв'язки у молекулі білка, який розщеплює високомолекулярні продукти розпаду білків, низькомолекулярні пептиди. Він розщеплює некротичні тканини та нитки фібрину, розріджуючи в'язкі секрети, сприяє їх видаленню. Трипсин виявляє антизапальну дію, розчиняючи фібрин, який оточує вогнище запалення і створює можливість проникнення у нього антитіл, фагоцитів та лікарських засобів. Препарат покращує процеси кровообігу в осередку запалення, особливо мікроциркуляцію, що призводить до нормалізації метаболічних та імунологічних порушень, активізації фагоцитозу, сприяє зменшенню антигенних властивостей бактеріальних токсинів, наприклад, стафілококового токсину.

Призначають для лікування трофічних виразок, хронічних остеомієлітів, профілактики запалювальних та тромбоемболічних ускладнень після операцій.

Подібну дію мають **хімотрипсин кристалічний**. Хімотрипсин більш стійкий, ніж трипсин, призводить до більш глибокого гідролізу білка. Хімопсин нестійкий, менш очищений, застосовується лише місцево.

Фібринолітичні та антикоагулянтні властивості має також **тромбоцитин** (трипсин та гепарин). Застосовують при гострому тромбоемболіті та тромбоемболіях.

Рибонуклеаза (РНК-аза) і **дезоксирибонуклеаза** (ДНК-аза) – препарати, які отримують з підшлункової залози великої рогатої худоби. Відносяться до протеолітичних ферментів, які гідролізують складно-ефірний зв'язок у білкових сполуках, нуклеїнових кислотах. Показання до застосування ті ж, що і у трипсину. Рибонуклеазу призначають також і при кліщовому енцефаліті.

Колагеназа – ферментний препарат, який отримують з підшлункової залози. Препарат впливає на колагенові волокна, сприяє відторгненню некротичних тканин. Призначають для прискорення відторгнення струтів після опіків та обморожень. При трофічних виразках для очищення від гнійно-некротичних налетів.

Лідаза (гіалуронідаза) – препарат гіалуронідази, який отримують із сім'яників великої рогатої худоби. Лідаза знижує в'язкість гіалуронової кислоти, підвищуючи текучість міжклітинної ріднини. Розм'якшує та розпушує тканини, збільшує їх еластичність, активує внутрішньотканинний обмін, виділення токсичних продуктів метаболізму, токсичних речовин.

Препарат застосовують для розм'якшення сполучної рубцевої тканини при контрактурах та поганій руховій здатності суглобів, для лікування рубців після операцій на черевній порожнині, при підготовці до шкірно-пластичних операцій.

Ронідаза – препарат гіалуронідази для зовнішнього використання. Застосовують також для розм'якшення та розсмоктування рубцевої тканини після опіків, при контрактурах суглобів, при невралгіях.

Пеніциліназа має специфічну здатність інактивувати бензил-пеніцилін, а також інші чутливі до даного ферменту пеніциліни. Застосовують при гострих алергічних реакціях та анафілактичному шоку, викликає препаратами групи пеніциліну.

Антиферментні препарати

З антиферментів, в першу чергу, слід назвати інгібітор протеаз контрикал. Його отримують з підшлункової залози великої рогатої худоби.

Механізм дії

Препарати інгібують активність трипсину, хімотрипсину, плазміну та інших протеаз.

Фармакодинаміка

Препарати усувають самоперетравлення тканин підшлункової залози, крововиливи, набряк у ній.

Показання до застосування

Застосовують при гострому панкреатиті та рецидивуючих хронічних панкреатитах, для профілактики панкреатиту.

Інгібітори фібринолізу розглянуті при висвітленні засобів, що впливають на зсідання крові.

ПЛАЗМОЗАМІННІ РОЗЧИНИ

Втрата понад 20% крові може призвести до смерті. При порушенні водно-сольового балансу в організмі також виникають гідродинамічні порушення. Для їх лікування застосовують плазмозамінні розчини.

Механізм дії

За механізмом дії плазмозамінні розчини поділяються на ряд груп:

а) гемодинамічні, б) дезінтоксикаційні, в) регулятори водно-сольової та кислотно-лужної рівноваги. Вони мають відносно велику молекулярну масу, близьку до молекулярної маси альбуміну крові, при введенні відносно довго циркулюють у кров'яному руслі, підтримуючи необхідний рівень артеріального тиску. Вони містять розчин полімеру глюкози - декстран. Декстран може мати різний ступінь полімеризації і, відповідно, - різну молекулярну масу. Розчини, що містять декстран з відносною молекулярною масою біля 60000 використовуються як гемозамінні засоби, а з меншою молекулярною масою (30000-40000) – як дезінтоксикаційні засоби. Як дезінтоксикаційні і гемодинамічні засоби поряд з препаратами декстрану застосовуються також інші речовини з відносно високою молекулярною масою (полівінілпіролідон, полівініловий спирт, желатин).

Фармакодинаміка

Сприяють відновленню кровотоку у дрібних капілярах, зменшують агрегацію формених елементів крові. При введенні у кровообіг посилюють

процеси переміщення рідини з тканини у кров'яне русло, збільшують діурез і виділяються через нирки, сприяють процесам дезінтоксикації.

Показання до застосування

Гемодинамічні препарати призначені, головним чином, для лікування і профілактики шоку різноманітного походження, нормалізації артеріального тиску і поліпшення у цілому гемодинамічних показників. Використовується для заміщення плазми при гострих кровотратах, порушенні мікроциркуляції, інтоксикаціях. Широке застосування як дезінтоксикаційних розчинів, так і розчинів, що застосовуються для регуляції водно-сольової і кислотно-лужної рівноваги, мають ізотонічні розчини натрію хлориду та інші сольові розчини.

Натрію хлорид міститься у крові та у тканинах організму. Концентрація його в крові складає близько 0,5%, його вмістом в значній мірі забезпечується сталість осмотичного тиску крові. Надходить він до організму у необхідних кількостях разом з їжею. При недостатній кількості натрію хлориду спостерігається згущення крові в зв'язку з переходом води із судинного русла у тканини; при значній недостатці можуть спостерігатися спазми гладкої мускулатури, судомні скорочення скелетних м'язів, порушення кровообігу.

Ізотонічний розчин натрію хлориду є ізотонічним плазмі крові людини, його називають фізіологічним. Основне застосування він знаходить при зневодженні організму і як дезінтоксикаційний засіб; вводять повільно у вену при легеневих, шлункових, кишкових кровотечах, для посилення діурезу – гіпертонічний розчин (10-20 мл 10% розчину).

Поліглюкін виявляє гемодинамічну дію. **Реополіглюкін** зменшує агрегацію формених елементів крові, сприяє відновленню кровотоку у мілких капілярах, виявляє дезінтоксикаційну дію. **Неогемодез** застосовують для дезінтоксикації організму. **Ентеродез** подібний до гемодезу, але застосовується тільки внутрішньо і використовується лише дорослими. **Желатиноль** – колоїдний розчин желатину, застосовується при дезінтоксикації організму і при геморагії.

Розчини "Дисоль", "Трисоль", "Ацесоль", "Хлосоль", "Лактосоль" є збалансованими комбінованими препаратами, які містять розчин натрію хлориду і інших солей.

Побічні ефекти

При застосуванні глютамінової кислоти можливе блювання, діарея, збудження. При тривалому застосуванні – зниження вмісту гемоглобіну та лейкопенія.

Інозин зазвичай добре переноситься, але можлива поява свербіжу, гіперемії шкіри. При тривалому застосуванні можливе загострення подагри.

При внутрішньом'язовому введенні аденозинтрифосфornoї кислоти можливий головний біль, тахікардія, посилення діурезу, при внутрішньовенному введенні – нудота, почервоніння обличчя.

При швидкому внутрішньовенному введенні фосфокреатину можливе падіння артеріального тиску.

При застосуванні солкосерилу у вигляді гелю може виникати печія шкіри.

При застосуванні актовегіну – алергічні реакції, слъзотеча (при застосуванні очного гелю).

Ліки, які містять отруту бджіл, змій і продукти їх життєдіяльності, можуть викликати алергічні реакції.

Введення великих кількостей сольових розчинів може призвести до хлоридного ацидозу, гіпергідратації, збільшенню виведення калію з організму.

При застосуванні антиоксидантів можливе виникнення алергічних реакцій.

При використанні вітаміну А може виникати загострення жовчнокам'яної хвороби та хронічного панкреатиту. При отриманні великих доз можливий гіпервітаміноз.

При тривалому використанні вітаміну С можливе пригнічення функції інсулярного апарату підшлункової залози.

У разі тривалого приймання препаратів йоду можливе виникнення йодизму.

Препарати, що містять калій, треба застосовувати з обережністю у зв'язку з можливістю інтоксикації, також можливі нудота, блювання, діарея.

Препарати, що містять кальцій, можуть викликати алергічні реакції, при внутрішньовенному введенні – почуття жару.

При застосуванні препаратів, що містять магній, може виникати діарея.

Препарати, що містять селен, іноді можуть викликати алергічні реакції.

Всі ферментні та антиферментні препарати можуть викликати алергію.

Після внутрішньом'язового введення протеолітичних препаратів можуть виникати болісність і гіпертермія на місці ін'єкції, підвищення температури, тахікардія. При інгаляціях можуть з'являтися подразнення слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і хриплість голосу.

При прийомі фібринолітичних препаратів може розвиватися головний біль, нудота. При швидкому внутрішньовенному введенні відмічається гіпотензія, порушення серцевого ритму.

Ферментні препарати, які поліпшують процеси травлення, добре переносяться, але іноді може спостерігатися легка нудота, печія.

Протипоказання

Глутамінова кислота протипоказана при гарячкових станах, захворюваннях печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, кровотворчих органів.

Застосування **цистеїну, вицеїну** протипоказане при підвищеному внутрішньоочному тиску. Його не можна застосовувати при чашеподібній катаракті.

Церебролізін протипоказаний при вагітності та тяжких порушеннях функції нирок.

Кислоту аденозинтрифосфору не слід призначати при гострому інфаркті міокарда.

В період лактації застосування **актовегіну** небажане.

При застосуванні **цитохрому С** можливе виникнення алергічних реакцій, при швидкому введенні – озноб з підвищенням температури.

Екстракт алое протипоказаний при тяжких шлунково-кишкових захворюваннях, гіпертензії, вагітності, тяжких формах нефрозонофриту.

Румалон не слід застосовувати у разі запальних захворювань суглобів (ревматоїдний артрит).

Загальними протипоказаннями до застосування **препаратів бджолиної отрути** є захворювання нирок, печінки та підшлункової залози, но-

воутворення, туберкульоз, тяжкі інфекційні захворювання, сепсис, хвороби кровоотворної системи, кахексія, цукровий діабет, вагітність.

Застосування **препаратів, що містять отруту змії**, протипоказане при туберкульозі, кахексії, недостатності мозкового та коронарного кровообігу, пороках серця, органічних враженнях печінки та нирок, вагітності та лактації.

Анілак протипоказаний при хворобі Аддисона та ідіосинкразії до препарату.

Прополіс не можна застосовувати у разі екземи.

Не слід використовувати **ізотонічний розчин натрію хлориду** при гіпернатріємії, циркулярних порушеннях, погрожуючих набряком мозку або легень, при лікуванні великими дозами кортикостероїдів.

Декстран не слід вводити хворим з крововиливом у мозок, травмами черепа, з підвищеним внутрішньочерепним тиском.

Поліглюкін, реополіглюкін протипоказані при тромбоцитопенії, захворюваннях нирок (з анурією), серцевій недостатності, цукровому діабеті.

Гемодез, неогемодез не застосовують при бронхіальній астмі, гострому нефриті, крововиливах у мозок.

Мексидол протипоказаний у разі виражених порушень роботи печінки і нирок.

Не слід призначати великі дози **аскорбінової кислоти** хворим з підвищеним згортанням крові, тромбофлебитами, схильністю до тромбозів, а також при цукровому діабеті.

Препарати йоду протипоказані при туберкульозі, нефритах, нефрозах, фурункульозі, хронічній піодермії, геморагічних діатезах, вагітності.

Препарати, що містять калій, протипоказані при повній блокаді серця, порушенні видільної функції нирок, гіперкаліємії.

Препарати, що містять магній, протипоказані при порушеннях функції нирок і сечокам'яній хворобі.

Препарати кальцію протипоказані при схильності до тромбозів, тяжкому атеросклерозі, підвищеному вмісті кальцію у крові.

Розчини **кальцію хлориду** не можна вводити підшкірно або внутрішньом'язово, тому що вони викликають некроз тканин.

Протеолітичні препарати протипоказані при декомпенсації серцевої діяльності, емфіземі та туберкульозі легень з недостатністю дихання, цирозі печінки, гепатиті, панкреатиті, геморагічних діатезах.

Фібринолітичні препарати не застосовують при кровотечах, свіжих виразках ШКТ, при вираженій гіпертензії, септичному ендокардиті, порушеннях мозкового кровообігу, туберкульозі легень, у першому триместрі вагітності.

Вживання **стрептодекази** протипоказане при цукровому діабеті, злякисісних новоутвореннях, цирозі печінки, сечокам'яній хворобі, вираженому атеросклерозі.

Гіалуронідаза, ронідаза протипоказані при злякисісних новоутвореннях.

Фармакобезпека

Під час лікування **глутаміновою кислотою** треба систематично досліджувати кров та сечу.

У разі застосування **глутамінової кислоти** у вигляді порошку рекомендується полоскати рот після приймання слабким розчином натрію гідрокарбонату.

Цистейн нестійкий, тому його розчини повинні застосовуватись безпосередньо після приготування.

Солкосерил можливо одночасно застосовувати з антибіотиками, судинорозширюючими засобами.

Парентеральне введення *актовегіну* слід проводити з обережністю у зв'язку з можливістю розвитку анафілактичної реакції.

Хворим, які мають схильність до алергічних реакцій, рекомендується проводити пробу з введенням 0,5-1 мл *цитохрому С*, розведеного 1 : 10.

Прополіс не рекомендується сполучати з іншими антисептичними засобами або продуктами життєдіяльності бджіл.

До їжі приймають прополіс.

Емоксипін не слід поєднувати в одному шприці з іншими препаратами.

Вітамін А з обережністю застосовують у вагітних, у хворих з гострим та хронічним нефритом, при декомпенсації серцевої діяльності. Його застосування повинно проводитись під наглядом лікаря.

Після їжі приймають вітамін С.

Токсичність *калію хлориду* підвищується при недостатності надниркових залоз.

Не слід перевищувати дозу *препаратів, що містять селен*. Симптомами передозування селену є запах часнику при видиху.

Колагеназу не слід комбінувати з тетрациклінами, гепарином.

Антикоагулянти слід вживати не раніше, ніж через 4 години після інфузії стрептокінази.

Хімотрипсин дозволений тільки для місцевого застосування.

Після їжі приймають сік шлунковий, солізім, абомін, фестал; під час їжі - сік шлунковий, солізім, панзинорм, фестал.

Порівняльна характеристика

Кисень є високоефективним засобом для лікування різних гіпоксичних станів, а також має використання в гельмінтології.

Декстроза є джерелом цінного живильного матеріалу, який легко засвоюється організмом.

Аденозину фосфат бере участь у нормалізації біосинтезу порфіринів, справляє судинорозширюючу та антиагрегаційну дію.

Інозин за типом дії належить до анаболічних речовин.

Аденозин трифосфат бере участь в багатьох процесах обміну речовин.

Триметазидин – антиангінальний засіб, володіє антиоксидантними та антигіпоксичними властивостями та цитопротекторним впливом на функції кардіоміоцитів.

Фосфокреатин застосовується як “метаболічний” засіб у комплексній терапії і профілактиці порушень функціональної діяльності міокарда.

Кокарбоксілаза за біологічною дією близька до вітамінів і ферментів.

Актовегін є активатором обміну речовин у тканинах, прискорює репаративні процеси, синтез АТФ.

Солкосерил призначають внутрішньом'язово або внутрішньовенно і місцево у вигляді мазі або гелю для покращення обмінних процесів і прискорення регенерації тканин.

Цитохром С є ферментом, який бере участь у процесах тканинного дихання, прискорює хід окисних процесів.

Румалон – хондропротектор, нормалізує прогресування остеоартрозу, нормалізує обмін речовин у гіаліновій тканині хрящів.

Глюкозамін є природним компонентом сполучної тканини, перспективним протизапальним засобом з нетрадиційним механізмом дії.

Екстракт алое рідкий – репарант природного походження, застосовується як зовнішньо, так і парентерально при лікуванні очних захворювань, при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки.

Завись плаценти для ін'єкцій за фармакологічною дією близька до інших біогенних стимуляторів.

Біосед посилює процеси обміну і регенерації, володіє загально-тонізуючою та протизапальною дією.

ФіБС – препарат з отгону лиманної грязі. Застосовують для лікування кон'юнктивітів, кератитів, помутніння скловидного тіла, артритів, радикулітів, міалгії та інших захворювань.

Спленін нормалізує білковий обмін, підвищує утилізацію ліпідів печінкою, стимулює утворення інтерферону.

Склоподібне тіло справляє стимулюючий вплив на утворення кісткової мозолі. Також використовується при офтальмологічних захворюваннях.

Сік каланхое застосовується тільки місцево при лікуванні трофічних виразок, ран, опіків, тріщин сосків, афтозних стоматитів, гінгівітів та ін.

Анілак широко використовується у педіатричній практиці.

Прополіс застосовують місцево у вигляді протизапального та ранозагоюючого засобу у стоматологічній та дерматологічній практиці, внутрішньо як гепатопротекторний засіб.

Апізартрон – препарат бджолиної отрути, використовується у вигляді мазі при ревматизмі, міалгії, радикулітах, при спортивних травмах.

Віпраксин – препарат, що містить отруту змій, застосовується парентерально як анальгезуючий та протизапальний засіб при невралгіях, артралгіях, міалгіях, артриті, міозитах та інших захворюваннях.

Віпросал – препарат, що містить отруту змій, показання до застосування аналогічні апізартрону.

Метіонін – його ефект найбільш виражений при жировій інфільтрації клітин печінки.

Глутамінова кислота використовується головним чином при лікуванні захворювань ЦНС, в педіатрії при церебральних паралічах, хворобі Дауна, поліомієліті, а також у хворих на прогресуючу міопатію.

Цистейн широкого застосування для лікування катаракти в теперішній час не має.

Віцейн – комбінований препарат для лікування катаракти.

Церебралізін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, використовується при захворюваннях, які супроводжуються порушенням функцій ЦНС.

Розчин гідролізіну добре засвоюється, є повноцінним продуктом для парентерального білкового харчування, має детоксикаційну дію.

Гідролізат казеїну за фармакологічною дією близький до розчину гідролізіну.

Інфузамін відрізняється від розчину гідролізіну та гідролізату казеїну більш повним гідролізом, відсутністю пептидів, що підвищує засвоєння і зменшує ризик виникнення побічних явищ.

Ерисод – препарат еритроцитарної СОД, на основі якої розроблено цілий ряд препаратів, що використовуються в гастроентерології, ревматології, дерматології та ін.

Бутилгідрокситолуол є одним з основних препаратів групи синтетичних антиоксидантів.

Емоксипін володіє антигіпоксичною, ангіопротекторною та антиагрегаційною активностями.

Мексидол близький до емоксипіну, але виявляє більш виражену антигіпоксичну дію.

Фітін стимулює кровотворення і розвиток кісткової тканини, покращує функцію нервової системи при захворюваннях, пов'язаних з недостатністю фосфору в організмі.

Церебролецитин використовується при захворюваннях нервової системи, загальному занепаді сил та анемії.

Калію хлорид легко всмоктується при внутрішньому прийманні, спричиняє легку діуретичну дію.

Калію йодид володіє здатністю попереджати накопичення радіоактивного йоду у щитоподібній залозі і забезпечувати її захист від дії радіації.

Натрію хлорид є основним кровозамінником, використовується у вигляді ізотонічного та гіпертонічного розчинів.

Кальцію хлорид бере участь у формуванні кісткової тканини, процесах згортання крові, необхідних для підтримки стабільної серцевої діяльності, здійсненні передачі нервових імпульсів.

Кальцію глюконат близький за фармакологічними властивостями і дією до кальцію хлориду.

Магнію сульфат при внутрішньому прийманні погано всмоктується, володіє проносною та жовчогінною діями. Його особливістю є пригнічуюча дія на нервово-м'язову передачу при парентеральному введенні. У великих дозах може проявляти курареподібну дію.

Цинку сульфат, цинку закись як препарати системної дії беруть участь у метаболічних та імунних процесах в організмі.

Міді сульфат відіграє важливу роль у процесах метаболізму, входить до складу багатьох комплексних полівітамінних препаратів.

Селен — мікроелемент, є одним з сучасних перспективних антиканцерогенних факторів.

Сік натуральний шлунковий в теперішній час широкого використання не має, його замінили інші, більш доступні препарати.

Абомін містить суму протеолітичних ферментів, добре переноситься.

Панкреатин є високоєфективним ферментним препаратом для корекції порушень травлення і всмоктування, не має побічних ефектів, можливе використання при вагітності і лактації.

Мексаза являє собою комбінацію антибактеріального та ферментних компонентів для лікування розладів травлення.

Трипсин розщеплює пептидні зв'язки білків, поліпептидів, фібринозних згустків, які знаходяться на поверхні некротизованих тканин, не впливає на здорові тканини. Володіє протизапальною дією.

Рибонуклеаза за фармакологічною дією близька до трипсину, а також використовується для лікування кліщового енцефаліту.

Колагеназа володіє протеолітичною активністю, призначається місцево.

Гіалуронідаза покращує проникність тканин, полегшує просування рідини у міжтканьових просторах. Її дія має оборотний характер.

Пеніциліназа володіє специфічною здатністю інактивувати бензил-пеніцилін та інші чутливі до цього ферменту пеніциліни. Характеризується швидким та тривалим (4 доби) ефектом.

Апротинін володіє широким спектром інгібування, тому може використовуватись не тільки як антифібринолітик, а також як профілактичний і терапевтичний засіб при порушеннях інших ферментних систем.

Поліглокін, реополіглокін – препарати на основі декстрану.

Неогемодез - комплексний препарат на основі полівінілпіролідону, в порівнянні з гемодезом володіє кращими дезінтоксикаційними властивостями, краще виводиться нирками.

Дисоль, хлосоль є збалансованими комбінованими препаратами, які містять натрію хлорид та інші солі. Справляють гемодинамічну дію, зменшують гіповолемію, покращують капілярний кровообіг, посилюють діурез, володіють дезінтоксикаційними властивостями.

Желатиноль – плазмозамінний препарат на основі желатину.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Абомін	табл. 50000 ОД
Аденозин трифосфат (АТФ-лонг, Аденозинтрифосфорна кислота)	табл. 5; 10; 20 мг; р-н д/і 3 мг/мл
Аденозин фосфат (Аденокард, Аденокор, Фосфаден)	табл. 5; 10; 20 мг; р-н д/і 3 мг/мл
Актовегін	гель 20%, туб., крем, мазь 5%; р-н д/і 10; 20%
Алое (Екстракт алое рідкий д/і, Алое лінімент, Алое сироп, Екстракт Алое рідкий)	сироп, фл.; р-н д/і 1 мл; лінім., туб.
Апізартрон	мазь, туб.
Апілак	мазь 3%, туб.; табл. 10 мг
Апротинін (Контрикал)	пор. д/і 10000 ОД
Біосед	р-н д/і, а
Бутилгідрокситолуол (Дибунол, Іонол)	лінім. 5; 10%, туб.
Віпраксин	р-н д/і, а
Віпросал	мазь, туб.
Віцеїн	р-н, фл.
Гіалуронідаза (Лідаза)	пор. д/і 64 ОД
Гідролізат казеїну	р-н д/і, а
Глюкозамін (Дона)	пор. 1,5
Глютамінова кислота (Калію глютамінат)	табл. 0,25; 0,5
Декстран (Поліглокін)	р-н д/інф. 0,06 г/мл
Декстроза (Глюкоза, Глюкостерил, Дексаква, Лібот)	р-н д/і 5; 10; 25; 40%; табл. 0,5; 1,0
Дисоль	р-н д/і, а
Емоксипін	р-н д/і 1%
Ерисод	пор. д/і, а 5 мл
Желатиноль	р-н д/і, а
Інозин (Авірал, Делімун, Ізоприносин, Інозіе-Ф, Рибоксин)	р-н д/і 0,02 г/мл; табл 0,2; 0,5
Інфузамін	р-н д/і, а
Калію йодид (Антиструмін-Дарниця)	табл. 0,2; 1; 125; 250; 500 мг
Калію хлорид (Каліпоз діуретичний, Каліпоз пролонгatum)	табл. 0,75

Кальцію глюконат	р-н д/і 0,1 г/мл; табл. 0,5
Кальцію хлорид (Кальцій хлористий)	р-н д/і 10%
Кисень	інгал. р-н, бал.
Кокарбоксілаза (Беролазе, Коксилазе, Коензим-В)	р-н д/і 50 мг
Колагеназа (Іруксол Моно, Колалізін)	р-н д/і 500 КО
Магнію сульфат (Кормагnezин)	р-н д/і 0,1; 0,25 г/мл
Мексаза	др.
Мексидол	р-н д/і 50 мг
Метіонін	табл. 0,05; 0,25
Міді сульфат	пор.
Натрію хлорид (Тата Салін, Тономед, Фізіологічний розчин)	р-н д/і 0,9%
Панкреатин (Зимет, Креон, Лікреаза, Мезим форте, Нео-Панаур, Оптілаза, Пангрол, Панцитрат, Фестал)	табл. 0,325; капс. 10000; 20000; 30000 ОД
Пеніциліназа	пор. д/і 500; 1000 тис. ОД
Плацента	р-н д/і, а
Полівідон (Неогемодез, Ентеродез)	р-н д/і, фл.; пор. 5,0
Прополіс	капс. 0,25
Реополіглокін	р-н д/і, фл.
Рибонуклеаза	табл. 2,5; 10; 50 мг
Розчин гідролізіну	р-н д/і, а
Румалон	р-н д/і, а
Селен (Мега-Натріумселеніт, Селена)	табл. 0,1 мг; р-н 50 мкг/мл, фл.
Сік каланхое	сік, бут.
Сік шлунковий натуральний	сік, бут.
Скловидне тіло	р-н д/і, а
Солкосерил	гель, желе 10%, туб.; мазь 5%, туб., р-н д/і, а
Спленін	р-н д/і, а 1 мл
Триметазидин (Продуктал)	табл. 0,02
Трипсин	пор. д/і 0,01; 0,05; 0,025
ФіБС	р-н д/і, а
Фітин	табл. 0,25
Фосфокреатин (Неотон)	пор. д/і 0,5; 1,0
Хлоросоль	р-н д/і, а
Цереброецитин	табл. 0,05
Церебролізін	р-н д/і 0,04 г/мл, а
Цинку окис (Мазь цинкова, паста цинкова)	мазь 0,01 г/г, туб.
Цинку сульфат (Цинкіт, Цинктерал)	р-н 0,25%, фл.; табл. 3; 10; 200 мг; др. 3; 10 мг
Цистеїн	пор. 10,0
Цитохром С (Цито Мак)	пор. д/і 0,015

ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ ЗСІДАННЯ КРОВІ

В організмі процес зсідання крові іде швидко (40 секунд) і здійснюється в три стадії:

- утворення активного тромбопластину;
- перетворення протромбіну в тромбін;
- перетворення фібриногену у фібрин.

Тромбопластин вивільняється з тканин і лізованих тромбоцитів, коли вони прилипають до судинної стінки в місці порушення її цілісності.

Агрегація (злипання) тромбоцитів регулюється системою **тромбоксан** – простагландин. Тромбоксан підвищує агрегацію тромбоцитів та викликає вазоконстрикцію. Простагландин затримує агрегацію тромбоцитів та викликає вазодилатацію.

Тромбоксансинтетаза – фермент, що бере участь у синтезі тромбоксану A_2 , який посилює агрегацію тромбоцитів та звужує судини.

Протромбін, проконвертин, фібриноген – білки плазми, які завжди є в крові. Їх виробляє печінка за участю вітаміну К.

цАМФ сприяє розширенню судин і, таким чином, обмежує умови для запускання зсідання крові, також зменшує агрегацію тромбоцитів.

Плазміноген – шляхом ферментних змін перетворюється в плазмін, а останній викликає лізис згустка крові (Рис. 23, 24).

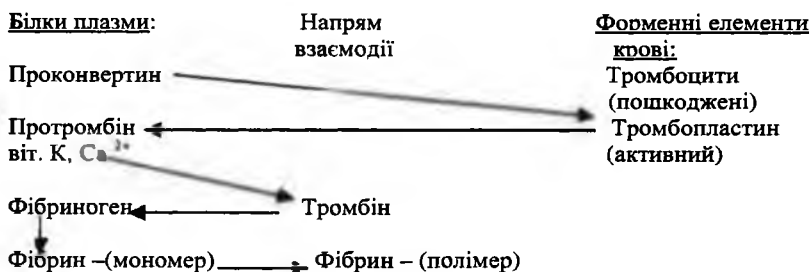


Рис. 23 Чинники, необхідні для формування кров'яного згустка

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
58	521	13	32,8%	Дальтепарин натрію (Фрагмін), ревінарин натрію (Кліварин), еноксопарин натрію (Клексан), надропарин кальцію (фраксипарин) анти-тромбін III (Кібернін), плазміноген (Мега-Плазмо-Анти-Тромб), цертопарин натрію (Тропарин), парнапарин натрію (Флуксум), абсикцимаб (Реопро), тирофібан, ламіфібан, тиклопідин (Тиклід), клопідогрел (Плавікс)

Класифікація та препарати

Антикоагулянти прямої дії		Антикоагулянти непрямої дії
Резорбтивної	Місцевої	Похідні кумарину та індантіону*
Гепарин	Мазь гепаринова	Етилбіскумацетат
Надропарин кальцію	Гірудод (гель)	Аценокумарол
Еноксапарин натрію		Феніндіон*
Ревіпарин натрію		

Активатори фібринолізу	Антиагреганти	
Фібринолізин	Індобуфен	Тиклопідин
Стрептокіназа	Дипіридамо́л	К-та ацетилсаліцилова
Альтеплаза	Клопидогрел	Кардацет

Механізм дії

Антикоагулянти прямої дії несуть у собі сильний негативний заряд, завдяки чому взаємодіють з позитивно зарядженими білками, які беруть участь у процесі зсідання крові. Це сприяє пригніченню прокоагулянтних властивостей останніх (гепарин, надропарин кальцію (фраксипарин, фраксипарин форте), еноксапарин натрію, ревіпарин натрію).

Антикоагулянти непрямої дії не справляють антикоагулянтного впливу безпосередньо на згустки крові, а діють через печінку, перешкоджаючи біосинтезові білків зсідання – проконвертину і протромбіну - через антагонізм з вітаміном К (етилбіскумацетат, аценокумарол, феніндіон).

Фібринолізин є природним компонентом протизсідальної системи крові.

Стрептокіназа утворює активний комплекс із плазміногеном, що сприяє перетворенню плазміногену на плазмін.

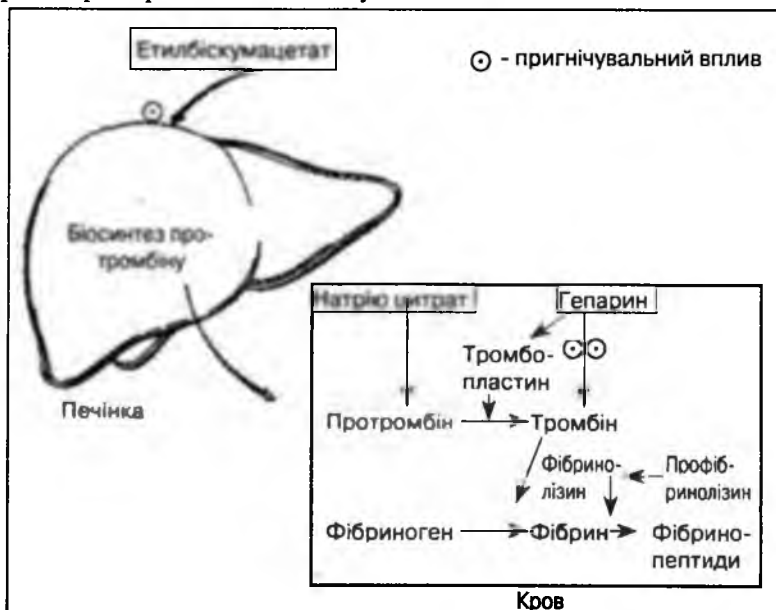


Рис.24 Механізм дії антикоагулянтів прямої і непрямої дії.

Альтеплаза є активатором тканинного плазміногену: зв'язується з фібрином, що стимулює перетворення плазміногену на плазмін.

Клопідогрел (плавікс), тиклопідин (тиклід) інгібують АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів (I, II фази); перешкоджають утворенню фібринових містків між тромбоцитами за рахунок інгібування глікопротеїнових рецепторів Pb/Pa (порушуючи зв'язування фібриногену, фактора Вільбранда, з глікопротеїновими рецепторами), а також через систему тромбоцитарного цАМФ посилюють утворення антиагрегантних простагландинів I_2 , D_2 , E_1 .

Дипіридамол сприяє збільшенню концентрації цАМФ у тромбоцитах внаслідок інгібування фосфодіестерази, а також потенціює дію аденозину, який гальмує агрегацію тромбоцитів.

Індобуфен, кислота ацетилсаліцилова, кардацет інгібують циклооксигеназу всередині тромбоцитів та тромбоксансинтетазу.

Кислота ацетилсаліцилова, кардацет сприяють вивільненню ендотелієм судин простаглініну (PGI_2), який активує аденілатциклазу, що призводить до зниження вмісту у тромбоцитах іонізованого кальцію і, таким чином, зменшує агрегацію тромбоцитів.

Фармакодинаміка

Антикоагулянти прямої резорбтивної дії пригнічують зсідання крові на всіх етапах, активують фібриноліз, виявляють імунодепресивний ефект, знижують рівень ліпідів у крові, покращують коронарний та нирковий кровообіг.

Антикоагулянти непрямої дії, вітаміни Р, С і специфічний антагоніст – вітамін К уповільнюють зсідання крові, підвищують проникність судин, знижують вміст ліпідів у крові.

Фібринолітики розчиняють нитки фібрину, розсмоктовують свіжі тромби.

Антиагреганти гальмують агрегацію та адгезію тромбоцитів і еритроцитів, нормалізують реологічні властивості крові, поліпшують мікроциркуляцію мозку, міокарда, сітківки ока. Кардацет зменшує потребу міокарда в кисні, наділений антиаритмічною дією, блокує β_1 - та β_2 -адренорецептори.

Показання до застосування та взаємозамінність

Профілактика й лікування гіперкоагуляційного синдрому, хронічна коронарна недостатність - індобуфен, дипіридамо, тиклопідин (тиклід), кислота ацетилсаліцилова, кардацет.

Профілактика та лікування тромбозів, емболії, тромбофлебитів, інсультів, коронарної недостатності - етилбіскупаметат, аценокумарол, феніндіон.

Тромбоз вен та артерій, свіжий інфаркт міокарда, тромбоемболія легеневої артерії - фібринолізин, стрептокіназа, альтеплаза.

Емболії та тромбози судин мозку, легенів, очей - гепарин, надропарин кальцію (фраксипарин, фраксипарин форте), еноксапарин натрію, ревіпарин натрію.

Тромбофлебіт, геморой, венотромбоз, трофічні виразки гомілки - мазь гепаринова, гірудоді.

Профілактика виникнення тромбів після шунтування кровоносних судин та протезування клапанів серця - тиклопідин (тиклід), антиагреганти, гепарини.

Інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія; пряме переливання крові, операції на серці та судинах – гепарин, надропарин (фраксипарин, фраксипарин форте).

Ревматизм, бронхіальна астма, гломерулонефрит, гемолітична анемія, пересадження нирок, атеросклероз, коронаросклероз, стенокардія, гіпертонічна хвороба, ендокардит - гепарин, надропарин кальцію (фраксипарин, фраксипарин форте), еноксапарин натрію, ревіпарин натрію.

Ішемічна енцефалопатія, ретинопатія - індобуфен, дипіридамол, клопідогрел (плавікс), тиклопідин (тиклід), кислота ацетилсаліцилова.

Лікування стабільної стенокардії, профілактика інфаркту міокарда (останній в підгострому періоді без недостатності кровообігу) - кардацет.

Нестабільна стенокардія – тиклопідин (тиклід).

Діабетична ангіопатія - тиклопідин (тиклід), індобуфен.

Побічна дія

Побічні реакції *гепарину*: алергійні ускладнення (бронхіальна астма, кропив'янка, риніт, тромбоцитопенія пурпура); передозування гепарину виявляється у формі кровотеч.

При вживанні *гепарину* можливе виникнення важких геморагій.

Надропарину кальцію – тромбоцитопенії, підвищеної кровоточивості, алергійних реакцій.

Непрямі антикоагулянти можуть викликати тяжкі кровотечі, пов'язані не тільки зі зниженням зсідання крові, але і з розширенням судин.

При введенні *дипіридамолу* під шкіру можливі подразнення тканин.

При швидкому внутрішньовенному введенні *фібринолітиків* може виникати гіпотензія, порушення серцевого ритму.

При введенні *фібринолізину*, який є білком, можливий розвиток неспецифічних реакцій на білок – гіперемія обличчя, біль у вені, в яку вводять розчин, біль за грудиною та у животі, лихоманка, підвищення температури тіла, кропив'янка та інші.

Використання *тиклопідину* може призвести до появи диспепсичних, шкірних алергійних, геморагійних явищ, тромбоцитопенії, лейкопенії, агранулоцитозу.

При використанні *дипіридамолу* – гіперемія обличчя, шкірні алергійні реакції.

Протипоказання

Геморагічні діатези, вагітність, порушення функції нирок, злоякісні новоутворення.

Надропарин кальцію протипоказаний при схильності до кровотеч, гострих бактеріальних ендокардитів.

Фібринолітики протипоказані при кровотечах, виразковій хворобі, променевій хворобі, туберкульозі.

Антиагреганти протипоказані хворим з підвищеним ризиком кровотеч, при загостренні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, гострому ішемічному інсульті, захворюваннях печінки, вагітності та лактації.

Клопідогрел (плавікс) не призначають дітям і підліткам (до 18 років).

Дипіридамол протипоказаний при атеросклерозі коронарних артерій.

Фармакобезпека

При синдромі внутрішньосудинної гіперкоагуляції лікування починають з одночасного парентерального введення гепарину 4-6 разів на добу і антикоагулянтів непрямой дії перорально. Гепарин вводять, контролюючи час зсідання крові, до моменту, коли почнеться дія непрямих антикоагулянтів (18-24 години).

Антикоагулянти орального застосування не можна призначати одночасно зі снодійним препаратами барбітуратного ряду, хлоралгідратом. Усі ці препарати підвищують активність метаболічних ферментів печінки (індукція ферментів), які повністю руйнують антикоагулянт в організмі хворого.

Антикоагулянти прямої дії несумісні з АКІТ, антигістамінними засобами, пеніциліном, тетрацикліном, папаверином, галоперидолом, трициклічними антидепресантами, препаратами дигіталісу, строфантіном, похідними пурину, гризеофульвіном, міорелаксантами.

Не можна вводити хворому для боротьби з тромбозом **натрію цитрат**.

Антикоагулянти непрямой дії несумісні з α - та β -адреноміметиками, трициклічними антидепресантами, естрогенами, саліцилатами, дифеніном, бутамідом, глюкокортикоїдами, антиагрегантами, барбітуратами.

Розчин **гепарину** несумісний в одному шприці з розчинами, які мають лужне значення рН, тетрациклінами, тироксिन, АКІТ, протаміну сульфатом, антиагрегантами, НІІЗЗ.

Еноксапарин натрію та **дипіридамо**л не можна змішувати в одному шприці з іншими препаратами.

Фраксипарин, фраксипарин форте застосовуються п/ш та в/в. Не можна вводити в/м.

Лікування ~~непрямими антикоагулянтами~~ треба припиняти поступово.

✓ **Фібринолітики** призначають при свіжих (до 5-ти діб) тромбах разом з антикоагулянтами, контролюючи показники зсідання крові.

Фібринолізин має виражені антигенні властивості.

Ефект **дипіридамо**лу зменшується під впливом кофеїну та інших похідних ксантину.

На відміну від гепарину **непрямі антикоагулянти** призначаються *per os* після їди, діють тільки *in vivo*. Вони кумулюють, взаємозамінюють один одного.

Антагоніст гепарину – протаміну сульфат.

Перед їдою призначають дипіридамо, після їди – індобуфен, кислоти ацетилсаліцилової, під час їди – тиклопідин.

Порівняльна характеристика препаратів

Антикоагулянти прямої дії

Основним представником цієї групи є **гепарин**. Він утворюється в організмі тварин і людини тучними клітинами печінки, легенів, міокарда, тканиною нирок, селезінки, тонкої кишки. Джерела отримання гепарину – легені великої рогатої худоби. Активність його встановлюють методом біологічної стандартизації і виражають в ОД.

Гепарин знижує рівень ліпідів крові, поліпшує кровообіг у нирках, коронарних судинах серця, помірно знижує АТ, підвищує діурез і виведення іонів натрію, сечової кислоти, зменшує виведення іонів калію. Натрій-

діуретична властивість гепарину виражається у його гальмівному впливі на утворення й активність альдостерону.

Гепарин бере активну участь в обміні речовин, знижує вміст атерогенних білків у крові, що використовується для лікування атеросклерозу.

Препарат виявляє також протизапальну активність.

Гепарин несефективний при оральному вживанні, але добре всмоктується після підшкірного і внутрішньом'язового введення. При внутрішньовенному введенні антикоагулянтна дія гепарину виявляється негайно, максимальний ефект спостерігається через 5 хвилин.

Низькомолекулярні гепарини (**еноксапарин натрію, ревіпарин натрію, надропарин кальцію (фраксипарин, фраксипарин форте)**) значно рідше, ніж гепарин викликають геморагії.

Надропарин кальцію (фраксипарин, фраксипарин форте) ефективний при лікуванні і профілактиці тромбозу глибоких вен. Біодоступність практично повна (98%). **Фраксипарин** чинить швидку та тривалу дію.

Фраксипарин форте має пролонговану дію (до 24 годин після вживання).

До антикоагулянтної прямої дії можна відносити й лікувальний вплив **медицих п'явок**.

Для місцевого застосування призначають **мазь гепаринову**. Широкого застосування як консервант донорської крові набув **натрію цитрат**, який зв'язує вільні іони кальцію, витісняє його з процесу коагуляції. Натрію цитрат застосовують тільки для консервування донорської крові.

Антикоагулянти непрямої дії

Етилбіскумацетат дає максимальний ефект через 18-24 години після вживання. Виводиться нирками повільно, протягом 48 годин. Лікування курсове, скасування препарату поступове.

Аценокумарол менш кумулює, ніж етилбіскумацетат.

Феніндіон знижує зсідання крові через 8-10 годин після введення, кумулює сильніше, ніж етилбіскумацетат.

Активатори фібринолізу

Стрептокіназа застосовується для поновлення прохідності кровосносних судин (особливо при свіжих тромбах). Має здатність проникати всередину тромба і активувати там процес фібринолізу.

Альтеплаза. У порівнянні з іншими фібринолітиками альтеплаза діє на тромб більш вибірково. Препарат має короткий період напіввиведення, не наділений антигенними властивостями, що дозволяє використовувати його повторно.

Фібринолізин - натуральний компонент протизсідальної системи крові, який розчиняє нитки фібрину. Викликає тільки зовнішній лізис тромба (переважно у венах, тому що швидко інактивується антиплазміном). Препарат добувають з плазми крові людини.

Антиагреганти

Дипіридабол стимулює синтез простагліну, інгібує агрегацію й адгезію тромбоцитів, розширює судини. Поєднання властивостей вазодилатації та гальмування прилипання тромбоцитів до стінок судин дозволяє з успіхом застосовувати цей препарат для лікування внутрішньосудинної гіперкоагуляції.

Тиклопідин (тиклід) у хворих з тромбоемболічним інсультом знижує ризик вторинних інсультів, інфаркту міокарда і смертність від серцево-

судинних захворювань, є вибірним антиагрегантом, сильнішим за ацетилсаліцилову кислоту.

Клопідогрел (плавікс) є селективним інгібітором агрегації тромбоцитів. Не впливає на активність фосфодіестерази. Препарат необоротно змінює к АДФ на тромбоциті, тому агрегація тромбоцитів і час кровотечі повертається до вихідного рівня через 7 днів після припинення вживання плавіксу. Використовується для профілактики ішемічних порушень у хворих на атеросклероз.

Кислота ацетилсаліцилова інгібує циклооксигеназу всередині тромбоцита. Циклооксигеназа сприяє синтезу тромбосану і простаглініну. Під впливом ацетилсаліцилової кислоти пригнічується синтез тромбосану, меншою мірою - синтез простаглініну. У людей похилого віку в усіх дозах кислота ацетилсаліцилова подовжує час зсідання крові.

Кардацет є комбінацією анаприліну та ацетилсаліцилової кислоти, володіє високою біодоступністю.

Індобуфен не впливає на фактори зсідання крові, час кровотечі декілька збільшує.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Альтеплаза (Актилізе)	амп. 20; 50 мг
Аденокумарол (Синкумар, Тромбостоп)	табл. 2; 4 мг
Ацетилсаліцилова кислота (АСА, Анопірин, Асалгін, Аспірин, Аспро, Ацелзін, Ацилпірин, Джасприн, Буферин, Ацифеїн, Новандол, Мікрістин, Плідол, Нью-Аспер, Ронал)	табл. 0,325, 0,5; суп. 0,2
Венітан	гель, крем
Гепарин (Ліотон, Тромбофоб)	амп. 5000; 10000; 25000 МО/мл; гель 300; 600 МО/г
Гірудод гель	гель
Дипіридамо́л (Вікор, Курантил, Персантин, Тромбоніл)	табл. 25; 75 мг; амп. 5 мг/мл
Еноксапарин натрію (Клексан)	амп. 0,1 г/мл
Етилбіскумацетат (Біскурон, Неодикумарин, Пелентан, Стабілен, Тромексан)	табл. 0,05; 0,1; 0,3
Індобуфен (Ібустрин)	табл. 0,2
Кардацет	табл.
Клопідогрел (Плавікс)	табл. вкр. об. 75 мг
Мазь гепаринова	мазь 100 МО/г
Надропарин кальцію (Фраксипарин, Фраксипарин Форте)	шприць 0,3; 0,6; 0,8; 1,0 мл
Ревіпарин натрію (Кліварин)	амп. 1750 МО
Стрептокіназа (Авелізін, Кабікіназа, Стрептаза)	амп. 100000; 2500000; 750000 МО
Тиклопідин (Тиклід, Аклотин, Тагрет)	табл. 0,25
Феніндіон (Фенілін)	табл. 0,03
Фібринолізин (Глазмін)	амп. 10000; 30000; 40000 ОД

ЗАСОБИ, ЩО ПІДВИЩУЮТЬ ЗСІДАННЯ КРОВІ

Засоби, що підвищують зсідання крові, гемостатичні або антигеморагічні засоби, сприяють зупинці кровотечі при місцевому застосуванні або шляхом резорбтивної дії.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
43	417	1	2,3	Фітаменадіон

Класифікація та препарати

Інгібітори фібринолізу	Гемостатичні засоби			Коагулянти синтетичного, тваринного* й рослинного** походження
	Резорбтивної дії	Місцевої дії		
Амінокапронова к-та Транексамова к-та Амінометилбензойна к-та	Фібриноген Кальцію хлорид Менадіон Етамзилат	Тромбін Губка гемостатична		Желатиноль* Карбазохром Трава водяного перцю** Лист кропиви**

Механізм дії

Інгібітори фібринолізу блокують активатори плазміногену й частково дію плазміну, що призводить до пригнічення фібринолізу; пригнічують кінінові системи, хімотрипсин та α -хімотрипсин.

Гемостатичні засоби є природними компонентами системи згортання крові.

Етамзилат пригнічує розщеплення мукополісахаридів судинної стінки, що призводить до підвищення резистентності капілярів та зменшує їх проникність, активізує утворення нових тромбоцитів та вихід їх з депо, сприяє повільному утворенню тромбопластину.

Коагулянти синтетичного, тваринного й рослинного походження зменшують проникність судинної стінки. Желатиноль підвищує в'язкість крові.

Фармакодинаміка

Гемостатичний ефект: зупинка або зменшення кровотечі.

Коагулянти рослинного походження та транексамова кислота мають слабку протизапальну дію.

Показання до застосування та взаємозамінність

Гострий фібриноліз, тромбоцитопенія (інгібітори фібринолізу). Виразові та післяпологові кровотечі (амінокапронова кислота, транексамова кислота); гострий панкреатит (амінокапронова кислота).

Місцеві (носові кровотечі, тонзилектомія, екстракція зубів та ін.), фібринолітичні кровотечі (інгібітори фібринолізу).

Масивні кровотечі в хірургії, акушерстві, травматології, пов'язані з дефіцитом фібриногену (фібриноген), протромбіну (кальцію хлорид, вікасол, дицинон, тромбін).

Усі види хронічних кровотеч: капілярні й паренхіматозні (етамзилат, тромбін, губка гемостатична, карбазохром).

Геморагічні діатези, носові й маточні кровотечі (етамзилат, желатиноль, карбазохром, трава водяного перцю, лист кропиви).

Побічна дія

При застосуванні **амінокапронової кислоти, етамзилату** можливі запаморочення, нудота, діарея, артеріальна гіпотензія, аритмії, катаральні явища верхніх дихальних шляхів.

При застосуванні **транексамової кислоти** – постгін'єкційні тромбоблебіти.

При застосуванні **менадіону** – тромбоемболія, підвищення згортання крові, гемолітична хвороба новонароджених.

Протипоказання

Протипоказаннями до застосування інгібіторів фібринолізу є схильність до тромбозів з емболіями, захворювання нирок, вагітність.

Фібриноген протипоказаний при підвищеному згортанні крові, інфаркті міокарда.

Губка гемостатична протипоказана при кровотечі великих судин, підвищеній чутливості до фурациліну та інших нітрофуранів.

Етамзилат протипоказаний при порфірії.

Фармакобезпека

Кислоту амінокапронову потрібно вводити під контролем коагулограми.

Розчин транексамової кислоти не слід змішувати в одному шприці з розчинами, які містять пеніцилін, з препаратами крові.

Етамзилат не слід змішувати в одному шприці з іншими препаратами.

Розчин тромбіну не можна вводити внутрішньосудинно та внутрішньом'язово. Застосовують тільки місцево на рану.

Розчин фібриногену використовують протягом години.

Після їди приймають кальцію хлорид.

Порівняльна характеристика

Амінокапронова кислота – синтетичний препарат, чинить кровозупинну дію при кровотечах, пов'язаних з гострим фібринолізмом.

Транексамова кислота крім гемостатичної дії має протиалергічну та протизапальну.

Амінометилбензойна кислота в порівнянні з кислотою амінокапроною більш активна.

Фібриноген – стерильна фракція плазми крові людини, застосовується внутрішньовенно крапельно.

Кальцію хлорид бере участь у трьох фазах прокоагуляції: стимулює утворення тромбопластины, перетворення протромбіну на тромбін, полімеризацію фібрину. Зменшує проникність стінки кровоносних судин.

Вітамін К і його синтетичний аналог **вікасол**. Міжнародна назва Менадіон.

Менадіон необхідний для синтезу в печінці протромбіну та інших факторів зсідання крові (VI, VII, X, XI). Ефект розвивається повільно – через 12-18 годин після введення. Жиророзчинні вітаміни К₁ і К₂ активніші за

синтетичний водорозчинний віт. К₃ (вікасол). Препарат призначають перорально, внутрішньом'язово, внутрішньовенно.

Етамзилат нормалізує проникність судинної стінки, поліпшує мікроциркуляцію, має гемостатичну дію. Застосовують внутрішньовенно і внутрішньом'язово для профілактики і зупинки капілярних кровотеч.

Тромбін (порошок) застосовують для зупинки місцевої кровотечі при операціях на печінку, нирки.

Губка гемостатична виявляє гемостатичну та антисептичну дії, стимулює регенерацію тканин.

Карбазохром застосовується місцево при капілярних кровотечах. **Лист кропиви** застосовують у вигляді настою при легеневих, ниркових, маткових та кишкових кровотечах.

Крім цих препаратів, підвищує зсідання крові аскорбіт, кислота аскорбінова, рутин.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Амінокапронова к-та (Амікар)	р-н д/і 5%; табл. 0,5; суп. рект. 0,5
Транексамова к-та (Трансамча, Циклокапрон, Екзацил)	р-н д/і 0,05; 0,1 г/мл; табл. 0,05; 0,25; 0,5; капс. 5; 10 мг
Амінометилбензойна к-та (Амбен, Памба, Гумбікс)	р-н д/і 0,01 г/мл
Фібриноген	пор. 1,0; 2,0
Кальцію хлорид (Кальцій хлористий)	р-н д/і 10%
Менадіон (Вікасол)	р-н д/і 1%; табл. 15 мг
Етамзилат (Дицинон, Алтодор)	р-н д/і 0,125 мг/мл; табл. 0,25
Тромбін	пор. д/і 125 ОД
Губка гемостатична	пласт.
Желатиноль*	р-н д/і 8%
Карбазохром (Андроксон)	р-н д/і 0,25 мг/мл
Трава водяного перцю**	екстракт
Лист кропиви**	пакет 100,0

ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЕРИТРОПОЕЗ ТА ЛЕЙКОПОЕЗ

Порушення еритро- і лейкопоезу посідають одне з провідних місць у клініці внутрішніх хвороб, педіатрії, акушерстві та гінекології.

Фармакокоректори еритропоезу

Залізодефіцитна анемія – найпоширеніша хвороба на землі. Дефіцит заліза (явний або прихований) реєструється у 30% всіх жінок і у половини дітей раннього віку. За даними ВООЗ, 700 млн. людей на землі страждають на дефіцит заліза.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
11	49	1	9%	Епоетин омега (Епомакс, Рекормон, Еритростим д/і)

Класифікація та препарати

Препарати заліза для ентерального та парентерального* введення, монопрепарати та комбіновані	Вітаміни	Еритропоєтини*, препарати, що містять кобальт, мідь, магній	Інгібітори еритропоезу
Заліза фумарат	Ціанокобаламін	Еритропоєтини людини (α, β, ω)*	Розчин натрію фосфату, поміченого фосфором-32
Асктофер*	Фолієва к-та	Магнію сульфат	
Заліза сульфат	Аскорбінова к-та	Міді сульфат	
Заліза -декстран	Піридоксин	Коамід	
Заліза сахарат *	Рибофлавін		
Заліза хлорид	Токоферолу ацетат		
Заліза гідроокис полімальтозний комплекс			

Механізм дії

Препарати *заліза* є донаторами іона заліза і стимулюють синтез гемоглобіну.

Ціанокобаламін сприяє перевodu фолієвої кислоти в тетрагідрофолієву, синтезу ДНК, посиленню процесів поділу клітин. Ціанокобаламін бере участь у синтезі лабільних метильних груп і в утворенні нуклеїнових кислот, є фактором росту, необхідним для нормального кровотворення і визрівання еритроцитів.

Фолієва кислота стимулює синтез пуринових та піримідинових нуклеотидів, посилює процеси дозрівання мегалобластів та утворення нормобластів.

Аскорбінова кислота сприяє всмоктуванню заліза у кишечнику, виключенню його до гему, а також перевodu фолієвої кислоти у тетрагідрофолієву.

Піридоксин, токоферолу ацетат стимулюють утворення гему.

Рибофлавін сприяє утворенню у нирках еритропоєтину, посиленню синтезу глобіну, збереженню відновлювальної форми фолієвої кислоти.

Еритропоєтини людини (α, β, ω) стимулюють проліферацію та диференціацію клітин еритроїдного паростка, внаслідок дії на специфічні рецептори еритропоєтину, які містяться на попередниках еритроцитів у кістковому мозку.

Магнію сульфат є донатором іона Mg^{2+} , а також сприяє підтриманню еластичності мембран еритроцитів.

Міді сульфат є донатором іона міді, необхідного для відновлення або підтримки мідьвміщуючих ферментів, які беруть участь у транспорті заліза через клітини слизової оболонки кишечника, у включенні заліза до гему, у стимуляції дозрівання ретикулоцитів.

Коамід сприяє перевodu фолієвої кислоти в тетрагідрофолієву, синтезу ДНК, посиленню процесів поділу клітин.

Розчин натрію фосфату, поміченого фосфором-32, пригнічує червоний кров'яний паросток кісткового мозку.

Фармакодинаміка

Основний фармакодинамічний ефект препаратів – підвищення вмісту еритроцитів і гемоглобіну в периферичній крові, поліпшення оксигенації тканини і, як наслідок цього, зменшення або повне зникнення симптомів анемії.

Розчин натрію фосфату, поміченого фосфором-32, пригнічує утворення еритроцитів.

Раціональні принципи застосування препаратів заліза

Лікування залізодефіцитної анемії, на жаль, не завжди проводиться правильно. Сучасна фармакологічна корекція анемії передбачає такі раціональні принципи:

1. Неможливо лікувати залізодефіцитну анемію без препаратів заліза лише дієтою, яка складається з багатих залізом продуктів. Це пояснюється обмеженням можливості всмоктування заліза з харчових продуктів. Якщо виходити з даних про погане всмоктування заліза, яке входить до складу продуктів рослинного походження, то треба пам'ятати, що найкраще всмоктується залізо, яке входить до складу гему. Хворим залізодефіцитною анемією, перш за все, рекомендується споживання великої кількості м'ясних продуктів.

Залізо міститься у багатьох продуктах рослинного і тваринного походження (м'яси, печінці, горосі, сої, шпинаті, чорносливі, ізюмі, рисі, хлібі). Із рослинних продуктів залізо майже не всмоктується, а основна його частина засвоюється з тваринних продуктів. Із яловичини всмоктується до 22% заліза, з фруктів - 1%. З точки зору сучасних уявлень про всмоктування харчового заліза не можна вважати доцільним призначення великої кількості яблук, гречаної крупи, гранатів та інших продуктів рослинного походження, які містять залізо.

2. При залізодефіцитній анемії не слід звертатися до гемотрансфузій без життєвих показань, оскільки існує велика небезпека зараження вірусним гепатитом, інфекційним мононуклеозом, а в останній час і СНІДом. У США від трансфузійного гепатиту щорічно вмирає не менше 3000 чоловік. Крім того, переливання еритроцитів імунізує хворого, що приховує особливо велику небезпеку для дівчат та молодих жінок (загроза розвитку гемолітичної хвороби новонароджених).

3. Лікування залізодефіцитних анемій слід проводити препаратами заліза для внутрішнього приймання, а препарати для ін'єкцій слід застосовувати тільки за спеціальними показаннями. Ферум-лек, фербітол часто дають алергічні реакції, хворобливі інфільтрати у місці введення, можуть призвести до надмірного відкладення заліза у тканинах - розвитку сидерозу.

4. Не слід припиняти лікування препаратами заліза після нормалізації вмісту гемоглобіну і еритроцитів. Треба продовжувати приймання препаратів для поповнення запасів заліза, але у значно менших дозах. Як правило, таке лікування рекомендується проводити протягом трьох місяців.

Слід попереджувати хворих, що ефект від лікування часто виявляється стрибкоподібно. У більшості хворих повна нормалізація рівня гемоглобіну, еритроцитів настає, як правило, після 4-5 тижнів приймання препаратів заліза. Причому спочатку нормалізуються клінічні ознаки анемії.

5. Препарати заліза раціонально призначати до вживання їжі, оскільки при цьому вони краще всмоктуються. Якщо погано переносяться препарати заліза при пероральному прийманні, то їх можна давати під час або після їди, але у цьому випадку всмоктування погіршується.

Показання до застосування

Профілактично препарати заліза призначають вагітним, новонародженим дітям, жінкам під час менструацій, особам, які систематично здають кров і хворим після перенесення гастроектомії.

З лікувальною метою препарати заліза призначають хворим залізо-дефіцитною анемією. Ін'єкційну терапію препаратів заліза призначають особам, які перенесли гастроектомію, широкі резекції тонкої кишки, тим, хто хворіє важкими ентеритами з порушенням кишкового всмоктування.

При гіперхромній мегалобластній анемії призначають ціанокобаламін, а при гіперхромній макроцитарній анемії - кислоту фолієву.

При анемії, що виникла внаслідок приймання цитотоксичних речовин та ХНН - еритропоетини людини (α, β, ω).

При анемії, викликаній гіпомагніємією - магнію сульфат.

Профілактика анемії у недоношених дітей - міді сульфат.

Анемія при хронічній нирковій недостатності - коамід.

Еритроємія - розчин натрію фосфату, поміченого фосфором-32.

Фармакокінетика препаратів заліза

В організмі дорослої людини з вагою тіла 70 кг міститься 4,5 грамів заліза. Основний білок, який містить залізо, гемоглобін. Білком, який зв'язує залізо у сироватці крові і переносить його у кістковий мозок, а також у інші тканини, є трансферин. Він синтезується печінкою і належить до класу глобулінів.

Всмоктування заліза. Кількість заліза в організмі залежить від вмісту його в продуктах харчування і від того, як воно всмоктується. Всмоктування неорганічних солей заліза може проходити у будь-якому відділі шлунково-кишкового тракту. Однак, існує градієнт всмоктування, який зменшується у напрямку від дванадцятипалої до прямої кишки. На всмоктування заліза діють численні фактори. Для того, щоб всмоктатися, іон заліза у людини повинен відновитись, це значить – перейти з тривалентного в дивалентний (з окисного у закисний). Відновлення починається у шлунку і продовжується у тонкому кишечнику. Іонізація заліза відбувається у шлунку під дією соляної кислоти, при $pH=5$. При зниженій кислотності всмоктування заліза з харчових продуктів може зменшуватись.

Відновлюючі агенти, такі як аскорбінова кислота, сукцинат, SH-групи амінокислот (цистеїн) і білків, що присутні у їжі, перетворюють окисне залізо у закисне, сприяючи його абсорбції. Посилює всмоктування заліза і алкоголь, а оксалати, фосфати, танін знижують його всмоктування.

При дефіциті піридоксину також підвищується всмоктування заліза, незважаючи на підвищення рівня його у плазмі.

Антациди, такі як кальцію карбонат, амонію і магнезії гідроксид зменшують всмоктування заліза, можливо нейтралізуючи кислотність шлункового соку.

Всмоктування заліза знижується при використанні його під час або відразу після їди.

Зменшується всмоктування заліза при частковій гастроектомії і масивних резекціях кишечника, кахексії, інфекційних хворобах.

Секрет підшлункової залози має інгібуючу дію на всмоктування заліза. При хронічних панкреатитах і цирозі печінки цей процес значно посилюється. Панкреатин запобігає надмірному всмоктуванню заліза.

Всмоктування заліза залежить як від форми заліза, так і від абсолютної кількості його. Допускають два механізми всмоктування заліза: активний транспорт і пасивна абсорбція.

Активний транспорт відбувається за участю ферментних механізмів або переносників. Залізо, яке всмокталось у закисній формі, у ворсинках тонкого кишечника переходить у фосфат окису заліза. Залізо цього комплексу з'єднується з апоферитином у ворсинках епітелію з утворенням феритину. Всмоктування заліза залежить від кількості апоферитину. Якщо він

повністю насичений до утворення феритину, то всмоктування припиняється.

Пасивна абсорбція складається з дифузії заліза через кишкові ворсинки, а також можлива в комплексі з такими амінокислотами, як гліцин і серин. Цей процес функціонує переважно при надходженні заліза в дозах, які переважають вміст його у харчових продуктах.

Після всмоктування залізо циркулює в крові у зв'язаному з бетаглобуліном (трансферином). У нормі рівень заліза в плазмі коливається між 66 і 146 мкг/мл і залежить від дефіциту заліза, який супроводжується зниженням рівня його у сироватці і підвищенням можливості зв'язувати залізо.

Щорічна витрата заліза у людини становить 35 мг. Основна частина цієї кількості (21 мг) припадає на нормальний процес руйнування еритроцитів. Залізо, що вивільнилося із зруйнованих червоних клітин крові, знову утилізується.

Злоякісні захворювання, інфекції, запалення і уремія зменшують утилізацію заліза.

Депонування заліза. Біля 30% від загального вмісту заліза в організмі перебуває в депо. Ця кількість життєво необхідна, оскільки залізодефіцитні анемії не виявляються до тих пір, доки повністю не використається депоноване залізо. Воно депонується у формі феритину і гемосидерину у кістковому мозку, печінці, селезінці та інших зонах, у яких домінують елементи ретикулоендотеліальних структур. Як феритин, так і гемосидерин можуть бути джерелом заліза у синтезі гему при дефіциті заліза.

Екскреція заліза. За добу із організму людини екскретується 0,51 г заліза. Залізо втрачається також з десквамуючим епітелієм шкіри і випаданням волоссям. Екскреція заліза із сечею становить 0,1 мг/доб, але вона збільшується при протейнурії і перенасиченні залізом.

Фармакокоректори лейкопоезу

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
12	49	3	25%	Ленограстим (Граноцит), філграстим (Нейпоген), молграмостим (Лейкомакс)

Класифікація та препарати

Стимулятори лейкопоезу та колонієстимулювальні фактори*	Інгібітори лейкопоезу
Філграстим* Ленограстим* Натрію нуклеоспермат Етил-карбоксифеніл-тіазолідин-ацетат Метил-оксиметилурацил Молграмостим* Метилурацил	Бусульфан Меркаптопурин Хлоретиламіноурацил

Механізм дії

Філграстим, ленограстим зв'язуються зі специфічними рецепторами мієлоїдних клітин-попередників і тим самим активують проліферацію та диференціацію клітин-попередників нейтрофільного ряду. **Молграмостим**

зв'язується зі специфічними рецепторами клітин-попередників, які утворюють нейтрофіли, моноцити/макрофаги.

Натрію нуклеоспермат прискорює гранулоцитопоез на ступені промієлоцитів та мієлоцитів, збільшує індекс дозрівання нейтрофілів.

Метил-оксиметилурацил, етил-карбоксифеніл-тіазолідин-ацетат, молграмостим стимулюють синтез нуклеїнових кислот.

Бусульфан пригнічує мієлоїдну тканину та гранулоцитопоез.

Меркаптопурин порушує біосинтез пуринових нуклеотидів.

Хлоретиламіноурацил вступає у взаємодію з нуклеотидами клітинних ядер кровоутворюючих тканин, порушуючи синтез ДНК.

Фармакодинаміка

Філграстим, ленограстим регулюють продукцію нейтрофілів та їх надходження в кров з кісткового мозку.

Ленограстим посилює нейтрофільний фагоцитоз. Молграмостим регулює продукцію гранулоцитів і моноцитів/макрофагів. Гранулоцити та моноцити стимулюють імунні процеси, регулюють утворення цитокінів. Завдяки останньому стимулятори колонієстимулювальних факторів захищають організм від бактерій, грибів, паразитів.

Стимулюють лейкопоез, прискорюють процеси регенерації - натрію нуклеоспермат, етил-карбоксифеніл-тіазолідин-ацетат, метил-оксиметилурацил, метилурацил.

Бусульфан, меркаптопурин, хлоретиламіноурацил пригнічують утворення лейкоцитів.

Показання до застосування та взаємозамінність

Лейкопенія, обумовлена терапією цитостатиками (філграстим, ленограстим, натрію нуклеоспермат, етил-карбоксифеніл-тіазолідин-ацетат, метил-оксиметилурацил, молграмостим).

Трансплантація кісткового мозку (філграстим, молграмостим).

Апластична анемія (молграмостим).

Лейкопенія, агранулоцитоз (натрію нуклеоспермат, етил-карбоксифеніл-тіазолідин-ацетат, метил-оксиметилурацил, молграмостим).

Променева хвороба (філграстим, ленограстим, молграмостим).

Лейкози, лімфогрануломатоз (бусульфан, меркаптопурин, хлоретиламіноурацил).

Побічна дія

При застосуванні **філграстиму** можлива дизурія, алергічні реакції, "кістковий" біль; **молграмостиму** – нудота, блювання, діарея, судоми, міалгії, почуття втомленості, головний біль, запаморочення, парези, артеріальна гіпотонія, непритомність, набряк легенів.

При прийманні **метил-оксиметилурацилу** можливі диспепсичні явища.

При використанні **метилурацилу** - виникнення алергічних реакцій.

При використанні **меркаптопурину** – загальна слабкість, ураження слизової оболонки ротової порожнини, диспепсичні явища з блюванням.

Хлоретиламіноурацилу – головний біль, нудота, блювання.

Бусульфану – депресія кісткового мозку, особливо тромбоцитопенія та лейкопенія, аменорея.

Протипоказання

Філграстим, ленограстим, етил-карбоксифеніл-тіазолідин-ацетат протипоказані при гострому і хронічному мієлолейкозі.

Метил-оксиметилаурацил – при лейкозах, злоякісних захворюваннях кісткового мозку, лімфогрануломатозі.

Меркаптопурин – при лейкопенії (лейкоцитів менш 3×10^9 л крові), тромбоцитопенії (тромбоцитів менш 100×10^9 л), при захворюваннях печінки, нирок, при вагітності.

Хлоретиламіноурацил – при гострому лейкозі та гострому лімфогранулематозі, прогресуючій анемії.

Бусульфан – при вагітності та лактації.

Фармакобезпека

Препарати заліза несумісні з саліцилатами, серцевими глікозидами, антацидами, фторхінолонами, тетрациклінами.

Фолієва кислота несумісна з сульфаніламидами.

Всмоктування **препаратів заліза** покращують аскорбінова, янтарна кислоти, фруктоза, лактоза, глюкоза, цистеїн, метіонін, інозин.

Вітамін В₁₂ не можна вводити в одному шприці з іншими препаратами.

Препарати заліза викликають запори, забарвлюють кал і зуби у чорний колір (після приймання препаратів заліза слід полоскати ротову порожнину).

При використанні **інгібіторів лейкопоезу** треба систематично спостерігати за показниками крові.

При лікуванні дрібними дозами **хлоретиламіноурацилу** зменшується вплив на лейко- та тромбоцитопоез.

Перед їдою приймають за 1 годину або після 2-х годин – заліза фумарат, заліза сульфат, заліза хлорид, заліза гідроокис полімальтозний комплекс, метилаурацил.

Після їди приймають хлоретиламіноурацил.

Порівняльна характеристика препаратів

Препарати, які впливають на еритропоез

Заліза фумарат – таблетки, вкриті оболонкою, містять 300 мг заліза фумарату.

Жектофер – комплекс залізо-сорбітол-цитрат.

Заліза сульфат. Фруктоза, що міститься в препараті, сприяє більш активному всмоктуванню заліза. Препарат бажано призначати разом з аскорбіновою кислотою.

Фероплекс складається з сульфату заліза і аскорбінової кислоти, добре переноситься. Його єдиним недоліком є мала доза заліза у одному драже – 50 мг сульфату заліза. Фероплекс, враховуючи малу кількість заліза в препараті і те, що він добре переноситься хворим, може бути рекомендований у великій дозі – 8-9 драже на добу.

Феро-градумет – нерозчинні таблетки, з лакун яких через дрібні отвори поступово надходить залізо сульфат.

Заліза-декстран добре переноситься, тому часто застосовується як внутрішньовенно, так і внутрішньом'язово.

Ціанокобаламін В₁₂ стимулює перехід мегалобластного типу кровотворення в нормобластний, знижує процеси гемолізу. Спільно з фолієвою кислотою бере участь у синтезі пурино- і піримідинових основ, внаслідок чого посилюється синтез нуклеїнових кислот. Активізує синтез білка, метіоніну – донатора метильних груп, необхідних для гемопоезу. Крім різноманітних видів гіперхромних анемії вітамін В₁₂ застосовується при променевій хворобі, дистрофії у недоношених дітей, захворюваннях печінки, нервової системи, міокардитах та кардіоміопатіях.

Вводять вітамін B_{12} підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, інтراكумбально. Ціанокобаламін погано всмоктується при застосуванні всередину, але всмоктування покращується при призначенні його разом з фолієвою кислотою.

Фолієва кислота в організмі людини утворюється мікрофлорою кишечника. Разом з вітаміном B_{12} стимулює еритропоез, бере участь у синтезі амінокислот, нуклеїнових кислот, пуринів, піримідинів. Має ліпотропні властивості, знижуючи вміст жиру в печінці, регулює обмін та вміст холіну в плазмі та печінці.

При анемії Адисона-Бірмера одна **фолієва кислота** неефективна, її застосовують разом з **ціанокобаламіном** та аскорбіною кислотою.

Піридоксин гідрохлорид. Дія його виражена при порушенні лейкопоезу: агранулоцитозі, алейкії, які спостерігаються при променевій хворобі. При залізодефіцитній і злоякісній анеміях піридоксин не активний.

Рибофлавін бере участь у процесах вуглеводного і білкового обміну, відіграє важливу роль у синтезі гемоглобіну.

Токоферолу ацетат бере участь у біосинтезі гему і білків, проліферації клітин, тканевому диханні та інших важливих процесах клітинного метаболізму.

Еритропоетин людини поповнює кількісний дефіцит еритропоетину, компенсує зниження відповіді клітин-попередників еритроцитів, покращує толерантність хворого до базисної терапії.

Коамід – комплексна сполука кобальту та нікотинамід, сприяє засвоєнню заліза і включенню його до метаболічних ефектів, нормалізує еритропоез.

Препарати, які впливають на лейкопоез

Філграстим - гемопоетичний фактор росту, який посилює утворення нейтрофілів та вивільнення їх з кісткового мозку в кров. Показаний препарат хворим, які одержують терапію протипухлинними препаратами.

Ленограстим - рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор людини, аналогічний за дією відповідній ендогенній сполуці (групи цитокінів). Дія препарату розвивається протягом першої доби після введення.

Молграмостим - рекомбінантний гранулоцитно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор людини. Препарат виявляє виражений вплив на функціональну активність лейкоцитів. Показаний при трансплантації кісткового мозку, ВІЧ-інфекції.

Натрію нуклеоспермат - суміш солей натрію поліхлоргідратів дериватів ДНК та РНК. Отримується з молок осетрових риб. При застосуванні препарату терапевтичний ефект настає протягом 3-10 днів.

Етил-карбоксифеніл-тіазолідин-ацетат застосовують як стимулятор лейкопоезу, головним чином, при лейкопеніях, які викликані рентгено-терапією, при агранулоцитарній ангіні.

Метил-оксиметилурацил. Особливістю препарату є стимуляція разом лейкопоезу та еритропоезу. Доцільно застосовувати тільки при легких формах лейкопенії.

Засоби, які пригнічують лейкопоез та еритропоез, відносяться до антибластомних (протипухлинних) препаратів, не володіють вибірковою дією. Докладно вони будуть охарактеризовані у темі «Антибластомні засоби».

Перелік препаратів

Стимулятори еритропоєзу

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Аскорбінова кислота (Вітамін С, Біовіталь, Вітрум Вітамін С, Редоксон, Слоу-Сі, Таксофіт-Вітамін С, Фармацитрон, Цебїон, Целаскон, Цетебе	табл. дисп. 1; драже 0,05; р-н д/ї 5; 10%; табл. 0,025; 0,05; 0,1; табл. жев. 0,5; капс. 0,5
Жектофер (Ектофер)	р-н д/ї
Заліза сахарат (Венофер, Ферум Лек)	р-н д/ї 2%
Заліза сульфат (Актиферин, Фероград, Фероградумет, Тардиферон)	сироп 0,171 г/5мл, табл. 0,3
Заліза фумарат (Феронат, Хеферол)	табл. 0,2
Коамід	амп. 1 %
Залізо-декстран (Феролек-пліус)	р-н д/ї
Піридоксин (Вітамін В ₆)	р-н д/ї 0,01; 0,05; 0,1 г/мл; табл. 10; 40; 50 мг
Рибофлавін (Вітамін В ₂ , Рибофлавін-мононуклеотид)	табл. 2; 10 мг; р-р д/ї 1%
Токоферол (Альфа-Токоферол-Ацетат, Біовіталь Вітамін Е, Вітрум Вітамін Е, Сант-Е-Гал, Токофарм, Токофер, Евітол)	капс. 0,1; 0,2; 0,4; олія р-н д/ї 5; 10; 30%; р-р per os 5%; драже 0,15
Фоліева кислота (Апо-Фолік)	табл. 5 мг
Ціанокобаламін (Вітамін В ₁₂ , Додекс, Нейробене)	табл. 100 мкг, амп. 0,005; 0,01; 0,02; 0,05%
Еритропоєтин людини (Рекормон, Епомакс)	пор. д/ї 1000; 2000; 5000 МО

Інгібітори еритропоєзу

Розчин натрію фосфату, поміченому фосфором-32	р-н д/ї

Стимулятори лейкопоєзу

Ленограстим (Граноцит)	ліоф. пор. д/ї 13,4 мл
Метил-оксиметилурацил (Пентоксил)	табл. 0,2
Метилурацил	табл. 0,5; мазь 10%; суп. 0,5
Молграмостим (Лейкомакс)	ліоф. пор. д/ї 50 мкг
Натрію нуклеоспермат (Полідан)	р-н д/ї 15 мг/мл
Филграстим (Нейпоген)	р-н д/ї 300 мкг/мл
Етил-карбоксифеніл-тіазолідин-ацетат (Лейкоген)	табл. 0,02

Інгібітори лейкопоєзу

Бусульфан (Міелосан, Мілеран, Мілецитан)	табл. 2 мг
Меркаптопурин (Пури-Нетол)	табл. 50 мг
Хлоретиламіноурацил (Допан)	табл. 2 мг

АНТИБЛАСТОМНІ ЗАСОБИ

Проблема профілактики й лікування злоякісних новоутворень є під сучасну пору однією з найважливіших у біології та медицині. Це зумовлено ростом захворювань і смертністю від пухлин в усіх країнах світу. Згідно зі статистичними даними, кожен останній рік від злоякісних новоутворень вмирає більше 2 млн. осіб. Сьогодні в Україні злоякісні пухлини посідають друге місце серед причин смерті населення.

Загальноновизнаними методами лікування онкологічних хворих є хірургічне втручання та променева терапія. Але незадоволення наслідками застосування цих методів змушує шукати нових шляхів та засобів лікування пухлин, які могли б використовуватись у тих випадках, коли операція й променева терапія неможливі через поширеність патологічного процесу. У зв'язку з цим близько 40 років тому з'явився новий напрям в онкології – хіміотерапія, яка спочатку мала емпіричний характер, без серйозних теоретичних і наукових обґрунтувань. Під хіміотерапією пухлин розуміють застосування специфічних речовин синтетичного та природного походження, дія яких була б вибірково спрямована на пухлинний процес і не викликала б ушкодження нормальних тканин організму.

Треба підкреслити, що проблема протипухлинної терапії докорінно відрізняється від проблеми хіміотерапії при інфекціях, а саме:

1. Інфекційний агент біологічно чужорідний для господаря, його метаболічні процеси настільки далекі від метаболічних процесів, які відбуваються у клітинах господаря, що за допомогою хіміотерапевтичних засобів при інфекціях можна вибірково діяти на них, не діючи на сам макроорганізм. Такої чіткої різниці в метаболізмі здорових і злоякісно перероджених клітин виявити не вдалось. Протипухлинним засобом бракує специфічності протимікробних засобів, і вони відрізняються більш вузькою терапевтичною дією.
2. При інфекційних захворюваннях організм завдяки захисним системам (антитілам, фагоцитозу та іншим) підвищує ефективність хіміотерапевтичних засобів. Система імунітету при злоякісних новоутвореннях не така ефективна, тому протипухлинні препарати доводиться застосовувати в дозах, які руйнують злоякісні клітини. Як правило, цього досягти неможливо, оскільки на сьогодні антибластичні препарати не мають достатньої специфічності і тому виявляють високу токсичність щодо тканин організму в цілому. У зв'язку з цим, навіть при задовільних (спочатку) результатах лікування завжди залишається імовірність рецидиву захворювання.
3. Пухлинні клітини можуть набувати резистентності до хіміопрепаратів. Можливо, ідеальним способом впливу на злоякісні новоутворення була б зміна чи усунення факторів, які є пусковим механізмом підтримки метаболічних процесів, що допомагають перетворенню нормальних клітин у злоякісні. На жаль, не існує визначених даних, на основі яких можна було б відрізнити нормальні клітини від злоякісних на різних етапах утворення пухлин. У зв'язку з цим усі протипухлинні засоби, що існують на сьогодні, є, за деяким винятком, засобами паліативного характеру, а основним методом лікування залишається хірургічний у поєднанні з хіміотерапією і без неї.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN за останні 5 років	% поновлення в групі	
229	2927	7	3%	Німустин (Нідран), фотемустин (Мюсторфан), оксалиплатин (Елоксатин), іфосфамід (Холоксан), капецитабін (Ксепода), ралтитрексед (Томудекс), трастузумаб (Герцептин)

Класифікація і препарати

У цій класифікації наведені засоби, найчастіше використовувані в онкології та достатньо вивчені в клініці.

1. Алкілувальні засоби				
Хлоретиламін	Етиленіміни	Ефіри дисульфонових кислот	Похідні нітрозосечовини	Металоорганічні сполуки
Іфосфамід Хлоретиламіноурацил Лофенал Новембіхін Мелфалан Хлорамбуцил Циклофосфамід	Тіофосфамід Бензотет Іміфос Фосфемід Фотретамін	Мітобронітол Бусульфан	Ломустин Кармустин Німустин Фотемустин Нітрозометилсечовина	Оксаліплатин (Елоксацин) Карбоплатин Цисплатин

2. Антиметаболіти	
Аналоги фолієвої кислоти*	
Аналоги пуринів**	
Аналоги піримідинів	
Метотрексат* Едотрексат* Меркаптопурин** Фопурин** Флударабін фосфат** Тіогуанін**	Цитарабін Гемцитабін Фторафур Фторурацил УФТ (урацил+фторафур)

3. Алкалоїди		
Барвінку(вінкалкалоїди)	Пододілу щитоподібного (пододілотоксини)	Пізнюцвіту чудового,* тису (таксани)
Вінбластин Вінкрестин Вінорельбін Віндезин	Етопозид Теніпозид Пододілін Етопозилу фосфат	Колхамін* Паклітаксел Доцетаксел

4. Гормональні та антигормональні препарати						
Гестагени	Естрогени	Антиестрогени	Андрогени	Антиандрогени	Агоністи лютеїнізуючого гормону	Інгібітори біосинтезу гормонів надниркових залоз
Мегестрол Медрокси-прогестерону ацетат Гестенорону капроат	Поліестрадіолу фосфат Фосфестрол Хлортрианізен Діетилstil-бестрол Етинілестрадіол	Тамоксифен Гореміфен	Тестостерону пропіонат Надролон	Нілутамід Флутамід Ципротерону ацетат	Гозерелін Бузерелін Лейпролід	Аміноглютепнімід Хлодитан

5. Протипухлинні антибіотики		6. Інгібітори топоізомерази
Актиноміцини:	Антрацикліни:	Топотекан Іринотекан
Дактиноміцин	Доксорубіцин	
Мітоміцин	Мітоксантрон	
Блеоміцин	Епірубіцин	
Стрептозоцин	Рубоміцин	
	Карміноміцин	

Механізм дії

Алкілувальні засоби – це азотисті іприти, механізм дії яких пов'язаний з передачею алкільного радикала рецептору іншої молекули. Високоспроможні реакційні четвертинні амонієві похідні реагують (алкілюють) з такими фізіологічно важливими групами клітинних молекул, як аміни, сульфгідрильні, гідроксильні, фосфатні, у результаті чого останні втрачають можливість брати участь у звичайних метаболічних процесах. Крім того, алкілувальні засоби, будучи нуклеофільними, реагують з основами нуклеїнових кислот і порушують синтез ДНК, сприяють утворенню перехресних зв'язків між нитками ДНК, які перебувають у стані спокою, та у клітинах, що діляться. При цьому порушується реплікація клітин, пригнічується здатність пухлинних клітин до поділу. Алкілювання її функцій у процесах реплікації та транскрипції, що викликає мітотичні блоки, незбалансований ріст та загибель клітин.

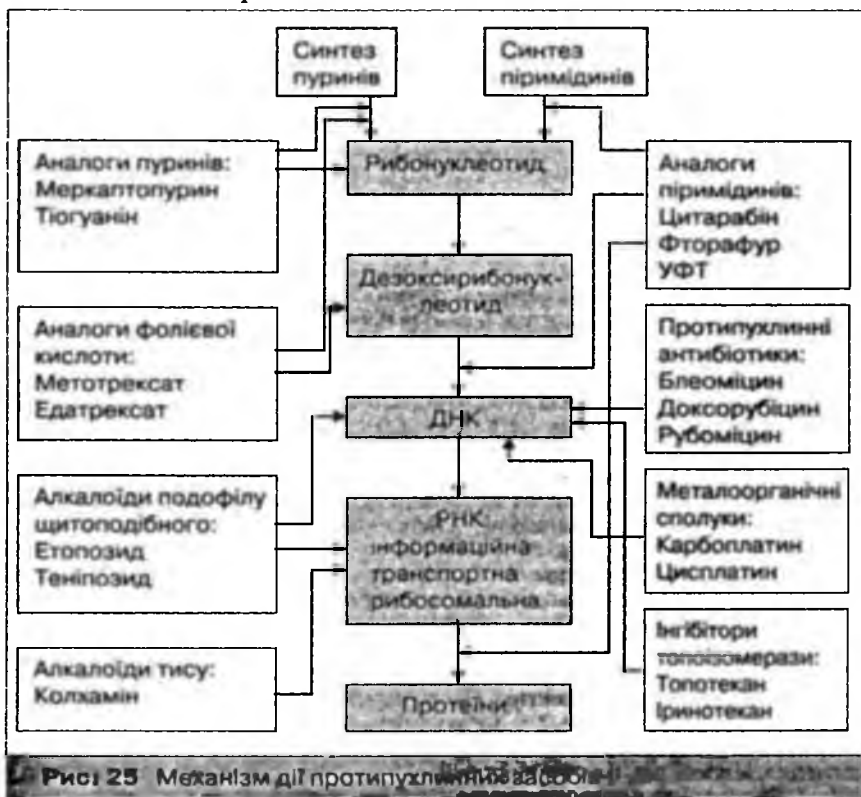


Рис. 25 Механізм дії протипухлинних засобів

Хімічні речовини, що беруть участь у метаболізмі клітин, називаються метаболітами. Хімічно схожі з ними речовини, які блокують дію метаболітів, є **антиметаболітами**. За хімічною будовою засоби цієї групи є структурними аналогами амінокислот, пуринових і піримідинових основ, тобто попередників нуклеїнових кислот, кислоти фолієвої, вітамінів, гормонів. Механізм дії останніх полягає в їх здатності вступати в конкурентні зв'язки з близькими за будовою метаболітами організму, що знижує активність життєво важливих біохімічних процесів у клітині. Таким чином, ан-

тиметаболіти стають для клітин речовиною метаболічно неактивною або навіть токсичною. Цей процес іноді називають «летальним синтезом». Вони діють як псевдометаболіти. Враховуючи значну роль тимідилатсинтетази в обміні нуклеїнових кислот, створено препарат томудекс (ралпітрексед), прямий та специфічний інгібітор тимідилатсинтетази.

Дія алкалоїдів пояснюється їх здатністю блокувати мітоз клітин у фазі метафази і знижувати синтез ДНК. За механізмом дії їх можна віднести до каріопластичних отрут. З рослини *Samothecana acuminata* вперше одержані камптедини – іринотекан (кампто) і топотекан. За механізмом дії вони є інгібіторами топоізомерази I, яка бере участь у синтезі ДНК і забезпечує її репарацію при пошкодженні. Кампто може сьогодні вважатися одним з найбільш ефективних препаратів для лікування поширеного колоректального раку, який до сьогоднішнього часу вважався малочутливим до хіміотерапії. Інгібіторами топоізомерази II є похідні подофілотоксинів – теніпозид та етопозид. Для них характерно гальмування вступу клітин у мітоз.

Механізм дії **гормональних та антигормональних препаратів** полягає у створенні комплексів з одноіменними рецепторами, проникненні в ядра клітин, зв'язуванні з хроматином і порушенні синтезу нуклеїнових кислот у клітинах – мішенях (чутливих до цього гормону).

Протипухлинні антибіотики створюють стійкі комплекси з ДНК клітин, що призводить до порушення ДНК – залежного синтезу РНК, механізм їх дії пов'язаний з інтеркаляцією ДНК, гальмуванням топоізомерази II, формуванням вільних радикалів, звідси інша назва цих препаратів – межкаланти. Практично всі антибіотики у своїй структурі містять ті чи інші аміноцукри, що й зумовлює їх виразний нуклеофільний ефект, очевидно, за рахунок аміногрупи.

Інгібітори топоізомерази інгібують фермент ДНК – гіразу, що порушує функцію ДНК і відповідно синтез РНК.

Фармакодинаміка

Фармакодинаміка **алкільовальних засобів** найбільш демонстративна й характерна практично для всіх груп протипухлинних препаратів. Вона включає в себе цитотоксичну, цитостатичну та імунодепресивну дію.

Цитотоксична дія. Лікарські речовини цієї групи порушують ядра клітин, що ростуть і діляться. Система кровотворення є високочутливою до цих препаратів. Вони викликають лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, а в токсичних дозах – аплазію кісткового мозку.

Під їх дією припиняється мітоз, починається пікноз, фрагментація ядер і десквамація епітелію, що супроводжується утворенням виразок, порушуються волосяні фолікули і розвивається алопеція. У чоловіків порушується сперматогенез, а у жінок може виникнути аменорея.

Цитостатична дія, як правило, попереджує цитотоксичну і проявляється у затримці росту клітин. Цьому, до певної міри, сприяє порушений синтез ДНК.

Імунодепресивна дія. Алкільовальні засоби пригнічують продукцію антитіл і, відповідно, імунну відповідь.

Фармакодинаміка **антиметаболітів** є аналогічною до алкільовальних сполук і виявляється, в основному, в інгібуючому впливі на еритро- та мієлопоєз і пригніченні проліферації клітин епітелію шлунково-кишкового тракту і бронхів. Крім того, антиметаболіти інгібують деякі імунні реакції.

Гормональні та антигормональні препарати пригнічують: вироблення гіпофізарних гонадотропінів, що призводить до гальмування синтезу естрогенів (гестагени); ріст гормонозалежних пухлин у тканинах-мішенях (естрогени, андрогени);

гормонсинтезуючу функцію яєчок та яєчників (тобто викликають фармакологічну кастрацію) (агоністи лютеїнізуючого гормону); біосинтез гормонів надниркових залоз (інгібітори біосинтезу гормонів надниркових залоз).

Для них властиві такі фармакологічні ефекти: антиандрогенний (естрогени, антиандрогени); андрогенний (андрогени); естрогенний (естрогени); антиестрогенний (гестагени, антиестрогени, інгібітори біосинтезу гормонів надниркових залоз).

Для *протипухлинних антибіотиків* властиві такі ефекти: цитостатичний, цитотоксичний, антимікробний (актиноміцини, антрацикліни), а для інгібіторів топоізомерази I – імунодепресивний. На відміну від протимікробних антибіотиків, їм властива висока токсичність для людини.

Показання до застосування та взаємозамінність

Лейкози: хлоретиламіни (крім новембіхіну та мелфалану), етиленіміни (крім бензотефу, імісофу), ефіри дисульфонових кислот, нітрозометилсечовина, метотрексат, меркаптопурин, фопурин, тіогуанін, цитарабін, флупарабін, фосфат, вінкакалоїди (крім вінорельбіну), подофілотоксини (крім подофіліну), мітоміцин, антрацикліни (крім карміноміцину).

Рак матки: іфосфамід, циклофосфамід, металоорганічні сполуки (крім оксаліплатину), метотрексат, меркаптопурин, фторурацил, УФТ, вінкристин, гестагени, антиестрогени, тестостерону пропінат, актиноміцини (крім стрептозоцину), доксорубіцин, епірубіцин, іринотекан.

Рак шлунку: ломустин, кармустин, цисплатин, фторафур, фторурацил, етопозид, етопозиду фосфат, актиноміцини (крім стрептозоцину), доксорубіцин, іринотекан.

Рак молочної залози: іфосфамід, допан, мелфалан, циклофосфамід, тіофосфамід, бензотеф, ломустин, цисплатин, метотрексат, едотрексат, фторафур, фторурацил, вінкакалоїди, таксани (крім колхаміну), гестагени, хлортрианзен, антиестрогени, андрогени, аміноглутетимід, мітоміцин, доксорубіцин, мітоксантрон, карміноміцин.

Рак легенів (іфосфамід, новембіхін, циклофосфамід, тіофосфамід, ломустин, німустин, нітрозометилсечовина, металоорганічні сполуки (крім оксаліплатину), метотрексат, едотрексат, гемцитабін, фторурацил, вінкакалоїди, подофілотоксини (крім подофіліну), таксани (крім колхаміну), мітоміцин, блеоміцин, антрацикліни (крім рубоміцину), інгібітори топоізомерази I).

Лімфогранулематоз: хлоретиламіни (крім іфосфаміду і мелфалану), тіофосфамід, ломустин, кармустин, нітрозометилсечовина, цисплатин, цитарабін, етопозид, вінбластин, вінкристин, етопозиду фосфат, дактиноміцин, блеоміцин, доксорубіцин, карміноміцин.

Пухлини головного мозку: мелфалан, похідні нітрозосечовини, фторафур, вінбластин, вінкристин, теніпозид, блеоміцин, стрептозин, мітоксантрон, епірубіцин, інгібітори топоізомерази I.

Меланома: мелфалан, похідні нітрозосечовини, вінкристин, віндезин, дактиноміцин.

Рак прямої та товстої кишки, колоректальна карцинома: оксаліплатин (елоксатин), метотрексат, фторафур, фторурацил, вінкристин, актиноміцини (крім дактиноміцину), іринотекан.

Рак стравоходу: німустин, метотрексат, віндезин, подофілін, блеоміцин.

Рак статевого члена: блеоміцин.

Рак щитоподібної залози: мелфалан, блеоміцин, доксорубіцин.

Еритремія: іміфос.

Рак яєчників: хлоретиламіни (крім допану та новембіхіну), бензотеф, фотрин, металоорганічні сполуки (крім оксаліплатину), метотрексат, фторурацил, УФТ, вінбластин, вінкрисдин, таксани (крім колхаміну), гестагени, антиестрогени, тестостерону пропіонат, дактиноміцин, блеоміцин, доксорубіцин.

Рак простати: циклофосфамід, цисплатин, метотрексат, фторурацил, естрогени, антиестрогени, антиандрогени, агоністи лютенізуєчого гормону, інгібітори біосинтезу гормонів надниркових залоз, блеоміцин, доксорубіцин;

Саркома: хлоретиламіни (крім допану та лофеналу), тіофосфамід, кармустин, цисплатин, метотрексат, вінкалкалоїди (крім вінорельбіну), етопозид, етопозиду фосфат, дактиноміцин, блеоміцин, доксорубіцин, карміноміцин.

Рак сечового міхура: циклофосфамід, тіофосфамід, металоорганічні сполуки (крім оксаліплатину), метотрексат, фторурацил, вінбластин, вінкрисдин, подофілотоксини (крім подофіліну), мітоміцин, доксорубіцин).

Рак шкіри: колхамін, блеоміцин, стрептозоцин, мітоксантрон.

Рак підшлункової залози: іфосфамід, гемцитабін, фторурацил, мітоміцин, стрептозоцин, доксорубіцин.

Рак печінки: кармустин, метотрексат, фторурацил, антрацикліни (крім епірубіцину і карміноміцину).

Рак яєчка: іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, циклофосфамід, металоорганічні сполуки, метотрексат, вінбластин, етопозид, етопозиду фосфат, дактиноміцин, блеоміцин.

Рак нирки, нефробластома: циклофосфамід, ломустин, метотрексат, вінбластин, вінкрисдин, етопозиду фосфат, дактиноміцин, блеоміцин, доксорубіцин, епірубіцин, рубоміцин.

Рак голови, шиї: металоорганічні сполуки, метотрексат, фторурацил, вікалколоїди (крім вінорельбіну), доцетаксел, мітоміцин, блеоміцин, доксорубіцин, топотекан.

Рак кори надниркових залоз: цисплатин, аміноглютемід, хлодитан.

Пухлина Юінга: іфосфамід, циклофосфамід, вінкрисдин, етопозид, етопозиду фосфат, дактиноміцин, рубоміцин.

Мієломна хвороба: мелфалан, циклофосфамід, ломустин, кармустин, метотрексат, вінкрисдин, доксорубіцин.

Таблиця 19

Основні показання до застосування антибластотних препаратів

Препарати	Пухлини
<i>Алкілюючі засоби</i> Хлоретиламіни	Молочної залози, яєчників, бронхів, крові
<i>Етиленіміни</i> Похідні нітрозосечовини Ефіри дисульфонової кислоти	Сечового міхура Мозку, крові Лейкемія
<i>Антиметаболіти</i> Аналоги фолієвої кислоти	Голови та шиї, молочної залози, бронхів, крові
Аналоги пурину Аналоги піримідину	Лейкемія Товстої кишки, молочної залози, шлунка, голови та шиї
<i>Різні цитотоксичні речовини</i> Сполуки платини (крім оксаліплатину) Оксаліплатин (елоксацин)	Яєчка, сечового міхура, яєчників, голови та шиї Колоректальний рак

Принципи хіміотерапії пухлин

1. Використання курсового лікування. Є декілька його варіантів:
 - а) багатомісячне застосування малих доз аж до виникнення ремісії;
 - б) короткочасні курси з частим застосуванням великих доз;
 - в) одноразове введення дуже великої дози препарату.
2. Майже всі цитостатичні засоби впливають на реплікацію клітин, тому доцільно застосовувати комбінацію лікарських засобів, що мають різні механізми та забезпечують більш високу ефективність у комбінації.
3. Хіміотерапію потрібно застосовувати як доповнення до загальноновизначених методів лікування: хірургічного й променевого. Самостійно антибластомні засоби використовують при злоякісних захворюваннях крові та кровотворних органів.
4. Щоразу при введенні препарату гине певна кількість ракових клітин, тому хіміотерапевтичні засоби стають більш ефективними, коли після настання ремісії лікування продовжують, можливо, навіть із застосуванням іншого препарату.
5. Термінове лікування необхідно проводити при швидко прогресуючих захворюваннях: гострих лейкозах, саркомах, меланомах.
6. Хіміотерапевтичні засоби необхідно застосовувати суворо за призначенням лікаря і показанням, залежно від виду злоякісного новоутворення, наявності метастазів, загального стану хворого.

Побічна дія

Нудота: алкілувальні засоби, антиметаболіти, алкалоїди, гестагени, антиестрогени, антиандрогени, агоністи лютеїнізуючого гормону, дактиноміцин, стрептозоцин, доксорубіцин, мітоксантрон, рубоміцин, карміноміцин, іринотекан, оксаліплатин.

Втрата апетиту, блювання, діарея: алкілувальні засоби, антиметаболіти, алкалоїди.

Стоматит: мелфалан, хлорамбуцил, циклофосфамід, тіофосфамід, похідні нітрозосечовини, карбоплатин, антиметаболіти (крім фопурину), алкалоїди (крім вінорельбіну).

Пригнічення функції кісткового мозку: допан, мелфалан, хлорамбуцил, тіофосфамід, міелосан, ломустин, кармустин, нітрозометилсечовина, цисплатин, меркаптопурин, тіогуанін, цитарабін, фторурацил, дактиноміцин, мітоміцин.

Нефропатія: іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, циклофосфамід, міелосан, метотрексат, меркаптопурин, тіогуанін, цитарабін, вінбластин, вінкрисдин, рубоміцин.

Міалгії: таксани, крім колхаміну.

Нейропатії: карбоплатин, вінкрисдин, вінорельбін, оксаліплатин (елоксатин).

Бронхоспазм: гемцитабін.

Гіперпігментація шкіри: німустин, дактиноміцин.

Флебії: кармустин.

Геморагічний цистит: іфосфамід, циклофосфамід.

Затримка рідини: гестагени, естрогени, антиандрогени.

Підвищення зсідання крові: гестагени, естрогени.

Припливи: кармустин, антиандрогени, агоністи лютеїнізуючого гормону, аміноглутетимід, блеоміцин.

Вірилізація - гірсутизм, зміна голосу, акне: андрогени.

Збільшення ваги: гестагени.

Гінекомастія: гестагени, естрогени, антиандрогени.

Маткові кровотечі: естрогени, антиандрогени, андрогени.

Гіперкальціємія: естрогени, антиандрогени.

Кардіотоксичність: циклофосфамід, антрациклін, гемцитабін, доксорубіцин.

Виразкові ураження ШКТ: метотрексат, фторурацил, дактиноміцин, блеоміцин, доксорубіцин, мітоксантрон, рубоміцин.

Діарея: іринотекан.

Гепатотоксичність: метотрексат, меркаптопурин, тамоксифен, антиандроєни (крім нілутаміду), дактиноміцин.

Мієлосупресія: новемхімбін, фопурин, фторафур, дактиноміцин, мітоміцин, мітоксантрон, рубоміцин, карміноміцин, іринотекан.

Гіперглікемія: стрептозоцин.

Гарячка: блеоміцин, мітоксантрон, іринотекан.

Алопеція: дактиноміцин, доксорубіцин, антрацикліни (крім доксорубіцину і карміноміцину), іринотекан.

Протипоказання

Метотрексат протипоказаний при вагітності, недостатності нирок, печінки, порушенні гемопоезу.

Протипоказаннями до застосування *похідних хлоретиламіну* є термінальна стадія захворювання.

Меркаптопурин, фопурин не треба використовувати при лейкопенії, тромбоцитопенії, при захворюваннях нирок, печінки, при вагітності.

Цитостатичні засоби, як правило, протипоказані при вагітності, тому що вони можуть викликати спонтанний аборт або порушення розвитку плоду.

Головний недолік *меркаптопурину* – здатність викликати достатньо швидкий розвиток лікарської резистентності пухлинних тканин при повторних курсах лікування.

Бусульфан протипоказаний при гострому лейкозі, алейкемічній та сублейкемічній формах хронічного лейкозу.

Цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин (елоксатин) не треба використовувати при порушеннях функції нирок і печінки, пригніченнях кістково-мозкового кровотворення, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, при вагітності та лактації.

Для *антибластичних антибіотиків* характерна висока тропність до міокарда.

В *алкалоїдів* же відзначається висока тропність до слизових шлунково-кишкового тракту, нервової системи.

Алкалоїди протипоказані при пригніченні кровотворної системи, гострих кишково-шлункових захворюваннях і виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, у термінальній стадії захворювання.

Хлорамбуцил, фторурацил протипоказані при тяжких захворюваннях печінки та нирок, гострих захворюваннях шлунково-кишкового тракту, безпосередньо після застосування інших протипухлинних препаратів і променевої терапії, при вираженій лейкопенії, тромбоцитопенії і анемії, пов'язаних із розвитком зловиясного процесу.

Циклофосфамід, нітрозометилсечовина – при анемії, кахексії, тяжких захворюваннях серця, печінки і нирок, у термінальних стадіях хвороби.

Похідні нітрозосечовини – при порушеннях кровотвору, вагітності, лактації.

Протипоказаннями до застосування *тіофосфаміду, фторафуру* при хронічних лейкозах є алейкічні форми захворювання, тромбоцитопенія, виражена анемія.

Фармакобезпека

У більшості випадків **антибластонні засоби** застосовують у таких **дозах**, що побічні ефекти їх дуже виражені та вимагають ретельного контролю. Постійно необхідно контролювати стан органів кровотворення, печінки, нирок, серцево-судинної системи.

Треба запобігати одночасному призначенню **мелфалану** і налідиксової кислоти.

Мієлобрамол не рекомендують комбінувати з іншими протипухлинними препаратами та променевою терапією.

Карбоплатин не можна призначати з препаратами, що мають мієлодепресивну, нефро- і нейротоксичну дію.

Оксалиплатин (елоксатин) не застосовується у дітей.

Клінічна ефективність **цитарабіну** лімітується його швидким дезамінуванням в організмі.

Вінбластин не слід змішувати в одному шприці з препаратами, рН розчину яких виходить за межі 3,5-5.

Розчин **вінкристину** несумісний в одному об'ємі з розчином фуросеміду через появу осадку.

Токсичну дію **метотрексату** можна ліквідувати чи зменшити введенням лейковорину (антидот метотрексату).

Розчин **німустину, етопозиду, мітоксантрону** не можна змішувати в одному шприці з розчинами інших препаратів.

Фосфестрал не можна змішувати з розчинами, що містять солі кальцію чи магнію.

Епірубіцин несумісний із розчином гепарину, іншими протипухлинними засобами.

Постійними фармакологічними ефектами **алкілювальних речовин** є їх холінолітична та адренолітична дії, а також виражені протизапальна і протигістамінна дії.

Після їди призначають допан, лофенал.

Порівняльна характеристика препаратів

Іфосфамід швидко всмоктується, добре сприймається, має високу протипухлинну активність. Часто застосовується при комплексній терапії.

Хлоретиламіноурацил (допан) за хімічною будовою і дією близький до емобіну, але застосовується тільки внутрішньо.

Лофенал менш, ніж інші протипухлинні препарати, пригнічує процес кровотворення.

Новембіксін на сьогодні, головним чином, використовується у комплексній терапії лімфограулематозу.

Мелфалан має широкий спектр протипухлинної дії.

Хлтрамбуцил у терапевтичних дозах більш вибірково діє на лімфоїдну тканину, ніж на гранулоцити. Може викликати незворотно мієлосупресію.

Циклофосфамід більш м'яко, ніж інші протипухлинні препарати, впливає на тромбоцитопоез.

Тіофосфамід – застосування препарату сприяє зменшенню кількості рецидивів і метастазів після радикальної мастектомії.

Бензонтеф суттєво не відрізняється від інших сполук, що містять групи етилендіаміну.

Іміфос. У деяких хворих спостерігається рефрактерність до препарату.

Фосфемід доцільно комбінувати з кортикостероїдами, що дозволяє зменшити його дозу.

Фотретамін має протилейкозну активність. Пригнічує гранулоцитопоез та, меншою мірою, еритро- і тромбоцитопоез.

Митобронітол застосовується при хронічному мієлолейкозі, активний при стійкості до бусульфану.

Бусульфан вибірково пригнічує гранулоцитопоез. Виникає резистентність до препарату, що знижує ефективність лікування.

Ломустин, кармустин, німустин, фотемустин легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр.

Нітрозометилсечовину потрібно вводити суворо в/в, при потрапленні під шкіру можливе виникнення некрозу, пігментація шкіри. За рахунок високої ліпофільності та розчинності в ліпідах препарат проникає через гематоенцефалічний бар'єр та застосовується в лікуванні злоякісних пухлин головного мозку та метастазів у мозок пухлин інших локалізацій.

В сьогоdnішній час препарати платини є базисними в терапії багатьох солідних пухлин. Перший з них – цисплатин поряд з високою протипухлинною активністю володіє вираженою емітогенною активністю та нефротоксичністю. Спроби знизити ці побічні ефекти привели до створення нових похідних платини – карбоплатин, циклоплатин, оксалиплатин, у яких суттєво знижена нефротоксичність, але з'явилися мієлосупресивні властивості (карбоплатин, циклоплатин) та нейротоксичність (оксалиплатин).

Цисплатин швидко проникає в органи й тканини, не проходить крізь ГЕБ. Викликає регресію первинних пухлин і метастазів. При внутрішньому застосуванні неефективний.

Карбоплатин за механізмом дії схожий з цисплатином, але менш ото-, нефро- і нейротоксичний, більш виражено пригнічує кровотворення.

Оксалиплатин (елоксатин) є препаратом першого вибору при метастазуючому колоректальному раку. Використовується як у монотерапії, так і в комбінації з похідними фторопіримідину.

Метотрексат є структурним аналогом кислоти фолієвої, перешкоджає перетворенню її на тетрагідрофолієву, яка бере участь у метаболізмі й репродукції клітин. Має імунодепресивну дію. Може застосовуватись для лікування тяжких форм псоріазу.

Меркаптопурин має пролонговану дію, використовується 1 раз на добу.

Фопурин виражено пригнічує лейкозний процес.

Тіогуанін особливо ефективний у поєднанні з цитарабіном і преднізолоном при комбінованій терапії лейкозів.

Цитарабіном проводять «високодозову» терапію.

Гемцитабін активний на пізніх стадіях раку молочної залози, простати, яєчників, нирок, підшлункової залози.

Фторурацил високо токсичний, пригнічує функцію кісткового мозку. Фторурацил є конкурентним інгібітором тимідилатсинтази. Він достатньо швидко інактивується ферментом деїдротимідин деїдрогеназою та підтримка його концентрації в крові потребує тривалих внутрішньовенних інфузій.

Фторафур у порівнянні з фторурацилом краще сприймається хворими. Значно переважає фторурацил за ефективністю і спектром протипухлинної дії. Має меншу токсичність.

Флударабін фосфат, на відміну від цитарабіну, не підлягає дезамінуванню та перетворюється під впливом дезоксицитидилкінази в активний метаболіт, що інгібує синтез ДНК.

УФТ. Комплексний пероральний препарат, що містить фторафур та урацил у співвідношенні 1 : 4. Цей препарат підвищує час циркуляції фторурацилу в крові за рахунок зв'язування урацилом ферменту, який інактивує фторурацил. Урацил, який входить до складу препарату, збільшує тривалість дії фторафуру.

Вінбластин ефективний у разі резистентності до інших цитостатиків.

Вінкристин є препаратом першого вибору для моно- і комплексної терапії гострого лейкозу.

Вінорельбін за фармакологічною дією схожий з вінкристином і вінбластином.

Віндезин ефективний при гострому дитячому лейкозі, резистентному до інших лікарських засобів.

Етопозид викликає алопецію рідше за інші протипухлинні препарати.

Теніпозид за фармакологічною дією схожий з етопозидом.

Колхамін застосовується, головним чином, при злоякісних захворюваннях шкіри. Має каріопластичну дію, пригнічує лейко- та лімфопоез, антимікотично активний.

Подофілін блокує мітози на стадії метафази, дією нагадуючи колхіцин.

Паклітаксел має унікальний механізм дії, ефективний при раку яєчників.

Доцетаксел схожий на паклітаксел. Добре сприймається пацієнтами дитячого віку.

Мегестрол рекомендують при анорексії та кахексії в онкологічних хворих і хворих на СНІД.

Медроксипрогестерону ацетат застосовується як протипухлинний засіб при гормонозалежних пухлинах.

Гестерону канпроат має пролонговану гестагенну активність.

Поліестрадіолу фосфат діє пролонговано, застосовується як підтримуюча терапія після використання швидкодіючих препаратів.

Фосфестрол є специфічним засобом для лікування всіх стадій раку простати, чутливого до естрогенних препаратів.

Хлортріанізен ефективний при внутрішньому застосуванні. У порівнянні з іншими синтетичними естрогенними препаратами діє більш тривало.

Діетилstilьбестрол у зв'язку з побічними явищами використовується обмежено.

Етинілестрадіол є одним з найбільш активних естрогенних препаратів. Ефективний при внутрішньому застосуванні, добре переноситься.

Тамоксифен - найбільш поширений сучасний антиестроген. Швидко всмоктується при внутрішньому застосуванні. Основне показання – рак молочної залози в жінок у постменструальному періоді.

Тореміфен аналогічний тамоксифену.

Тестостерону пропіонат має біологічні та лікувальні властивості природного гормону, але повільніше всмоктується і більш стійкий в організмі, ніж тестостерон.

Нандролон є тривало діючим анаболічним стероїдом, виявляє слабкий андрогенний ефект, малотоксичний.

Флутамід швидко всмоктується при внутрішньому застосуванні, добре сприймається. Головним чином, використовується для паліативного лікування прогресуючого раку простати.

Нілутамід схожий на флутамід.

Ципротерону ацетат – антиандроген стероїдної структури. Іноді ефективний при резистентності пухлини до інших гормональних препаратів.

Гозерелін випускається у вигляді спеціального депо-препарату, вводиться 1 раз на місяць.

Буззерелін застосовується парентерально та інтраназально (у вигляді аерозолі).

Лейпролід має високу біодоступність, незначну кількість побічних ефектів при застосуванні у хворих на рак простати.

Аміноглютетимід за хімічною природою схожий на снодійні та протисудомні засоби, має протисудомну активність, інгібує синтез адренокортикостероїдів. Добре сприймається.

Хлодитан використовується як профілактичний засіб при відсутності метастазів і високому рівні глюкокортикоїдів у організмі. Має кумулятивні властивості, виявляючи лікувальний ефект через 2-3 місяці після початку лікування.

Дактиноміцин за типом фармакологічної дії відноситься до міжкалантів.

Мітоміцин володіє слабким імунодепресивним ефектом.

Блеоміцин відносно слабо пригнічує кровотворення кісткового мозку. Має здатність накопичуватись у шкірі, у зв'язку з чим особливо ефективний при злоякісних захворюваннях шкіри та слизових оболонок. Його особливістю є виражена органотропність відносно легеневої тканини.

Стрептозоцин діє гіперглікемічно.

Доксорубіцин відзначається високою протипухлинною активністю, імунодепресивним і кардіотоксичним ефектами.

Мітоксантрон подібний до протипухлинних антрациклінових антибіотиків.

Епірубіцин має менш виражену кардіо- та міотоксичність, ніж доксорубіцин, більший терапевтичний індекс.

Рубоміцин після внутрішньовенного введення швидко проникає в органи та тканини, не проходить крізь ГЕБ.

Карміноміцин високоактивний при злоякісних пухлинах у дітей, також відноситься до міжкалантів.

Топотекан з успіхом використовується при резистентності до препаратів платини та паклітакселу. Не кумулює, менш токсичний.

Іринотекан є протипухлинним препаратом вибору. Використовується при метастазуючому раку кишечника у випадку відсутності ефекту від фторурацилу.

Перелік препаратів

INN, (Торгова назва)	Форма випуску
Аміноглютетимід (Мамоміт, Ориметен)	табл. 0,25
Бензотеф	пор.д/і 0,024
Блеоміцин (Бленоксан, Блео, Блеоцин, Верублен)	пор.д/і 15 ОД
Бусерелін (Супрекур, Супрефакт)	наз.р-н 0,2 %; р-р д/и 0,001 г/мл
Бусульфан (Міслосан, Мілеран, Мілецитан)	табл. 0,002; 0,0005
Вінбластин (Бластовін, Велбан, Велбе, Онкобластин, Розевін, Цитобластин)	люф.пор.д/і 5; 10 мг
Віндезин (Елдізин)	пор.д/і 1; 5 мг
Вінкрисдин (Вінкрекс, Кристовін, Онкокрисдин, Цитомід)	р-н д/и 0,5; 1; 5 мг/мл
Вінорельбін (Навельбін)	р-н д/і 13,85 мг/мл
Гемцитабін (Гемзар)	пор. д/і 0,2; 1,0
Гестонорону капроат (Депостат)	олій.р-н д/і 0,05; 0,1 г/мл
Гозерелін (Золадекс)	пор.д/і 3,6 мг; табл.депо 3,6 мг
Дактиноміцин (Космеген)	пор.д/і 0,5 мг
Даунорубіцин (Даунобластин, Даунозом, Ондена, Рубоміцин)	люф.пор.д/і 20 мг
Діетилstilbестрол	табл. 0,025

Доксорубіцин (Адріабластин, Адріацин, Акси- доксо, Блостоцин, Доксодем, Ліподокс, Растоцин, Рубекс, Фармібластин)	р-н в/в 2 мг/мл; пор.д/і 0,01; 0,05
Доцетаксел (Таксотер)	конц. д/інф. 0,02
Едатрексат	р-р д/і 25 мг/мл; табл. 2,5; 5; 10 мг
Етинілестрадіол (Мікрофолін)	табл. 0,05 мг
Етопозид (Вепезид, Ластет)	капс. 0,025; 0,05; 0,1; р-н д/і 0,02 г/мл
Іміфос	пор.д/і 50 мг/фл.
Іринотекан (Кампто)	р-р д/інф. 20 мг/мл
Іфосфамід (Холоскан)	сух.р-на д/і 0,2
Карбоплатин (Бластокарб, Карбоплат, Парапла- тин, Циклоплатин)	ліоф.пор.д/і 50; 150; 450 мг
Кармустин (БіКНУ)	пор.д/і 0,1
Карубіцин (Карміноміцин)	пор.д/і 0,005
Колхамін	мазь 5 %; табл. 2 мг
Лейпролід ацетат (Люкрин Депо, Простап)	ліоф.пор.д/і 3,75 мг
Ломустин (Белустин, Ломебластин, СііНУ)	капс. 40 мг
Лофенал	табл. 0,3
Мегестрол (Мегейс, Оварид, Ситестрол)	табл. 20; 40 мг
Медроксипрогестерону ацетат (Амен, Депо- Провера, Кліновіл, Мегестрон, Фарлутал, Проге- вера)	табл. 5; 10 мг; сусп.д/і 0,15 г/мл
Мелфалан (Алкран, Сарколізин)	пор.д/і 0,1; табл. 5 мг
Меркаптопурин (Пури-Негол)	табл. 0,05
Метотрексат (Мексат, Мефобластин, Трексан, Триксилем)	р-р д/і 25 мг/мл; табл. 2,5; 5; 10 мг
Мітобронітол (Міелобромол)	табл. 0,25
Мітоміцин (Мітолем, Мутаміцин)	ліоф.пор.д/і 2; 5; 10 мг
Нандролон (Анадур, Дека-Дураболін, Нероболіл, Ретаболіл)	олій.р-р д/і 5 %
Нілутамід (Анандрон)	табл. 0,05
Німустин (Нідран)	пор.д/і 0,025
Нітрозометилсечовина	пор.д/і 0,1
Новембіхін	пор.д/і 0,1
Оксалиплатин (Елоксатин)	пор.д/і 0,05; 0,1
Паклітаксел (Таксол, Ютакан)	конц. д/інф. 6 мг/мл
Пододілін	пор. 100,0
Поліестрадіол фосфат (Естрадурин)	пор.д/і 0,08
Стрептозоцин (Занозар)	ліоф.пор.д/і 1,0
Тамоксифен (Апо-Тамокс, Білем, Зитазоніум, Йе- ноксифен, Нолавадекс, Тамофен, Цемід)	табл. 10; 20 мг
Теніпозид (Вумон)	р-н д/і 0,01 г/мл
Тестостерон (Анакур, Андріол, Нувір)	олій.р-н д/і 5 %; капс. 40 мг
Тіогуанін (Ланвіс)	табл. 0,04
Тіотеп (Онкотіотеп, Тіофосфамід)	пор.д/і 15 мг
Тіопотекан (Гікамтин)	р-р д/інф. 4 мл
Тореміфен (Фарестон)	табл. 0,02; 0,06
УФТ	капс.
Флударабін фосфат (Флудара)	ліоф.пор.д/і 50 мг/фл.
Флутамід (Ніфтолід, Флутакан, Флуцином, Еуф- лекс)	табл. 0,25

Фопурин	пор.д/і 0,04
Фосфемід (Фосфазин)	пор.д/і 0,02
Фосфестрол (Хонван)	р-н д/і 0,06 г/мл; табл. 0,12
Фотемустин (Мюсторфан)	пор. для в/в 0,2
Фотретамін (Фотрин)	ліоф.пор.д/і 10 мг
Фторафур	капс. 0,4; р-н д/і 4%; мазь 0,05 г/г
Фторурацил	р-н д/і 0,025; 0,05 г/мл
Хлодитан	табл. 0,5
Хлорамбуцил (Лейкеран, Хлорамінофен)	табл. 2; 5 мг
Хлортріанізен	фл.
Хлоретиламіноурацил (Допан)	табл. 0,002
Циклофосамід (Ледоксина, Неозар, Сендоксан, Ендоксан)	табл. 50 мг; ліоф.пор.д/і 0,5
Ципротерон (Андрокур, Ципростат)	масл.р-н д/і 0.1 г/мл; табл. 0,01; 0,05
Цисплатин (Бластолеом, Онкоплатин, Платидіам, Платинекс, Платинол)	р-н д/і 0.5 мг/мл
Цитарабін (Алексан, Удицил, Цитозар)	пор.д/і 100 мг

ПРОТИВИРАЗКОВІ ЗАСОБИ

Для нормального функціонування органів, що входять у систему шлунково-кишкового тракту, потрібна взаємодія всіх органів і механізмів травлення. Порушення функції одного з органів призводить до дисгармонії роботи всієї системи. Тому не можна лікувати тільки виразку кишечника та шлунка, а потрібно здійснювати заходи по нормалізації всієї системи травлення, застосовувати комплексну фармакотерапію засобами, що регулюють систему травлення.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
129	2580	10	7,8%	Лансопразол (Ланзап), пантопразол (Контролок), алмаплат (Мегалак, Симагель), гідротальцид (Тальцид), карбальдрат (Алпогастин, Компенсан), магальдрат (Магалфіл), симальдрат (Гелюсил, Гелусиллак), гефарнат (Гефарніл), рабепразол (Паріет), алверин

Класифікація та препарати

Блокатори H ₂ -гістамінових рецепторів, M ₁ -холінолітики*, Інгібітори H ⁺ -K ⁺ -АТФ-ази**	Антацидні та обволікаючі засоби	В'язучі засоби	Репаранти, комбіновані* та інші противиразкові засоби**	Антихелікобактерні засоби
Фамотидин Циметидин Ранітидин Пірензепін* Омепразол**	Монокомпонентні Алюмінію фосфат Карбальдрат Симальдрат Комбіновані Алмомаг	Вісмут субцитрат коллоїдний Сукральфат	Дротаверин** Гастрофіт* Мізопростол Метилурацил Вікаір* Гастрофарм*	Метронідазол Хелікоцин Препарати вісмуту

	Альмагель Маалокс Рені		Ліквіритон** Плантаглоцид** Бенциклан**	

Механізм дії

Блокатори H_2 -гістамінових рецепторів та **M_1 -холінолітики** блокують H_2 -гістамінові рецептори (фамотидин, циметидин, ранітидин) та M_1 -холінорецептори (пірензепін) слизової оболонки шлунка.

Інгібітори H^+-K^+ -АТФ-ази (протонної помпи парієтальних екзокриноцитів шлунка) блокують фермент H^+-K^+ -АТФ-азу, яка відповідає за продукцію соляної кислоти (омепразол).

Антацидні - нейтралізують соляну кислоту в шлунку (алюмінію фосфат (фосфалюгель), алюмаг, карбальдрат).

Обволікаючі засоби створюють плівку з колоїду, яка захищає чутливі нервові закінчення від дії подразнюючих речовин і соляної кислоти, слизової оболонки шлунка.

В'язучі засоби викликають дегідратацію або часткову коагуляцію тканинних білків чи ранового ексудату і утворюють альбумінати (які захищають слизову оболонку); діють бактерицидно на *Helicobacter pylori* (вісмуту субцитрат колоїдний (де-нол), сукральфат).

Мізопростол, метилурацил стимулюють процеси регенерації.

Антихелікобактерні засоби бактерицидно діють на *Helicobacter pylori*.

Фармакодинаміка

Блокатори H_2 -гістамінових рецепторів, M_1 -холінолітики та інгібітори H^+-K^+ -АТФ-ази зменшують секрецію соляної кислоти та пепсину.

Пірензепін має спазмолітичний ефект.

Антацидні та обволікаючі засоби наділені обволікаючим та антацидним ефектом (Табл. 20).

Таблиця 20

Порівняльна характеристика антацидних засобів

Препарат	Антацидний ефект			Утворення в шлунку CO_2	Додаткові ефекти
	вираженість	швидкість розвитку	тривалість		
Натрію гідрокарбонат ($NaHCO_3$)	висока	швидка	коротко-часна	+	
Магнію окис (MgO)	висока	повільна	тривала		
Алюмінію гідроокис $[Al(OH)_3]$	низька	повільна	тривала		Адсорбуюча та в'язуча дія

В'язучі засоби наділені гастропротекторним, антимікробним, в'язучим ефектом (вісмуту субцитрат колоїдний (де-нол), сукральфат).

Репаранти, комбіновані та інші противиразкові засоби мають гастропротекторний; антацидний, в'язучий (вікаір, гастрофарм, ліквіритон); спазмолітичний (дротаверин (но-шпа, но-шпа форте, но-кру-ша), ліквіритон, плантаглоцид), протизапальний ефекти (метилурацил, ліквіритон, вісмуту субцитрат, плантаглоцид).

Антихелікобактерні засоби наділені антибактеріальним ефектом (Табл. 21).

Фармакологічні ефекти противиражкових засобів

Група	Фактори, що сприяють регресії виразкового процесу			
	Зниження секреції НСІ	Пригнічення секреції пепсину	Посилення синтезу простагландинів	Вплив на <i>Helicobacter pylori</i>
1. Антациди	+	+	++	0
2. H_2 -гістаміноблокатори	++	+	0	0
3. Антагоністи M_1 -холіно-рецепторів	+	0	0	0
4. Інгібітори прогонної помпи	+++	+	0	0
5. Синтетичні аналоги простагландинів	0	+	++	0
6. Препарати, що містять вісмут	0	+	++	++

Примітки: +++ - дуже виражений ефект, ++ - помірно виражений ефект, + - наявність ефекту, 0 – відсутність ефекту, * - препарати, які нейтралізують соляну кислоту.

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки, гіперацидний гастрит (всі противиражкові засоби, крім плантаглюциду).
2. Рефлюкс езофагіт, синдром Золінгера-Елісона (блокатори H_2 -гістамінових рецепторів, M_1 -холінолітики, інгібітори H^+-K^+ -АТФ-ази, бенциклан).
3. Гіпоацидні гастрити, виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки з нормальною чи зниженою кислотністю (плантаглюцид, гастрофіт).
4. Спазм периферичних судин, печінкові та ниркові коліки, холецистит, спастична і гіпермоторна дискінезія ШКТ, для зниження збудливості матки в період вагітності (дротаверин (но-шпа, но-шпа форте, но-кру-ша), бенциклан).

Побічна дія

Пригнічуючи секрецію водневих іонів і пепсину, **блокатори H_2 -гістамінових рецепторів** стимулюють збільшення продукції гастрину G клітинами антрального відділу шлунка, що може призводити до рецидивів виразки після раптової відміни препарату.

При швидкому введенні **циметидину** та **ранітидину** іноді спостерігаються серцеві аритмії.

При застосуванні **циметидину** можуть спостерігатися такі побічні явища: діарея, біль у м'язах, алергічні реакції, при тривалому застосуванні можливий розвиток імпотенції.

При застосуванні **пірензепіну** спостерігаються сухість у роті, легкі порушення ближнього зору; **омепразолу**, **вісмуту субцитрату та антацидів** - можливі диспепсичні явища; **сукральфату, препаратів алюмінію** - можливі запори.

При застосуванні **метилурацилу**, **мізонпростолу**, **метронідазолу**, **хелікоцину** можливі диспепсичні явища, головний біль, алергічні реакції.

При лікуванні **метронідазолом** можлива лейкопенія.

Протипоказання

H₂-гістаміноблокатори та **омепразол** не слід призначати при вагітності та лактації, хворим з порушеннями функції печінки і нирок. **Циметидин** – дітям до 14 років.

Пірензепін не слід застосовувати у перші 3 місяці вагітності.

При виражених порушеннях функції нирок застосування **препаратів алюмінію, вісмуту субцитрату, сукральфату** протипоказане.

Сукральфат та **мізопростол** також протипоказані при вагітності.

Метилурацил не можна застосовувати при гострих і хронічних формах лейкозу, лімфогранулематозі, злоякісних захворюваннях кісткового мозку.

Плантаглюцид не слід застосовувати при гіперацидних гастритах та виразковій хворобі шлунка з підвищеною кислотністю.

Метронідазол і **хелікоцин** протипоказані при вагітності, лактації, порушеннях кровотворення, активних захворюваннях ЦНС.

Хелікоцин не слід застосовувати пацієнтам молодше 18 років, а також при захворюваннях ШКТ з тривалою діареєю чи блюванням.

Фармакобезпека

Антациди знижують всмоктування заліза, НПЗЗ, тетрацикліну, блокаторів H₂-гістамінових рецепторів.

Антациди потрібно приймати за 1,5-2 години або через 1,5-2 години після приймання інших лікарських препаратів.

Циметидин не можна застосовувати одночасно з бензодіазепінами, пероральними антикоагулянтами, пропранололом, верапамілом, цитостатиками та препаратами, які пригнічують кровотворення.

Тривале приймання **вісмуту субцитрату** призводить до рубцевих деформацій шлунка та 12-палої кишки.

Алюмаг треба розжувати та тримати у роті до повного розчинення.

Перед їдою призначають блокатори H₂-гістамінових рецепторів, M₁-холінолітики та інгібітори H⁺-K⁺-АТФ-ази, карбальдрат, алюмаг, альмагель, в'язучі засоби, плантаглюцид, препарати вісмуту (де-нол).

Після їди потрібно призначати симальдрат, маалокс, рені, метилурацил, вікаір.

Під час їди - мізопростол, метилурацил, всі антихелікобактерні засоби, окрім препаратів вісмуту.

Порівняльна характеристика препаратів

H₂-гістаміноблокатори

Циметидин був першим препаратом блокаторів H₂-гістамінових рецепторів. Застосування його супроводжується численними побічними ефектами. У печінці циметидин блокує систему цитохром Р-450, яка необхідна для метаболізму багатьох лікарських засобів.

Ранітидин є більш активним (у 4-5 разів) інгібітором секреції соляної кислоти, ніж циметидин. Поеднує гальмуючий вплив на H₂-рецептори з активацією гістамін-метил-трансферази та інтенсивним порушенням синтезу гістаміну. Не викликає підвищення концентрації гастрину. На відміну від циметидину не порушує в печінці метаболізм лікарських препаратів. Призначається 2 рази на день.

Побічні явища виражені слабше, ніж у циметидину (рідко нудота, блювання, головний біль, висипання).

Фамотидин - специфічний блокатор H₂-рецепторів гістаміну третього покоління. З урахуванням еквімолярної дози фамотидин у 10 разів ефективніший за ранітидин та в 50 разів – за циметидин. Фамотидин вияв-

ляє більш тривалу дію на шлункову секрецію. Завдяки цьому для лікування виразкової хвороби достатньо одноразового приймання 40 мг препарату щовечора при тривалості терапії 6-8 тижнів. Для запобігання рецидивів призначають по 20 мг фамотидину одноразово ввечері.

M₁-холінолітики та інгібітори протонного насоса

Омепразол ефективний при пептичних виразках, які не піддаються лікуванню іншими противиразковими препаратами. При лікуванні препаратом не потрібний спеціальний підбір доз людям похилого віку та хворим з порушеними функціями печінки і нирок.

Пірензепін – представник нового покоління антихолінергічних засобів, вибірково пригнічує секрецію залозами шлунка соляної кислоти і пепсиногену, не має суттєвого впливу на M-холінорецептори слинних залоз, серця та інших органів. Препарат добре переноситься.

Антациди

До антацидів звертаються тоді, коли гіперсекреція шлункових залоз не усувається холіно- та гістаміноблокуючими засобами.

До антацидів швидкої, але короткочасної дії належить **карбальдрат** (дигідроксід алюмінію натрію карбонат). Взаємодіючи з хлористоводневою кислотою шлункового соку, він утворює CO₂, який подразнює рецептори слизової оболонки шлунка. Тому його рекомендують як засіб симптоматичної фармакотерапії.

Алюмінію фосфат (фосфалюгель) призначають у вигляді колоїдного гелю за 30 хвилин до їди. Має в'язучі властивості, ефективний при інтоксикаціях. Можна застосовувати під час вагітності та лактації.

Алюмаг – збалансований препарат з однаковими кількостями гідроксидів магнію та алюмінію (по 0,2) - для запобігання проносів та запорів. Швидко нейтралізує шлунковий сік, а завдяки утворенню гелю в шлунку проявляє адсорбуючу, обволікальну та знеболювальну дію. Алюмаг можна застосовувати в лікувальних та профілактичних цілях при виразковій хворобі та гіперацидному гастриті, а також епізодично – при необхідності позбавитись відрижки, жого та болю в шлунку. Майже не справляє системного впливу у зв'язку з мінімальним всмоктуванням у ШКТ.

Альмагель – комбінований засіб з антацидними, адсорбуючими, обволікаючими властивостями. Наявність D-сорбіту сприяє посиленню жовчовиділення та проносної дії. Лікарська форма у вигляді гелю посилює тривалість ефекту та складає умови для більш рівноважного розподілення препарату по слизовій оболонці шлунка.

Рені діє швидко, і ефект триває протягом 60-90 хвилин. Можна застосовувати декілька разів на день.

В'язучі засоби

Сукралфат утворює клейку речовину, яка особливо інтенсивно і міцно покриває виразкову поверхню шлунка і 12-палої кишки приблизно на 6 годин.

Вismutu субцитрат колоїдний (де-нол) має антацидну і цитропротекторну дію, являє собою колоїдну суспензію, яка під впливом хлористоводневої кислоти шлунка утворює білий осад у вигляді полімерглікопротеїнового комплексу, що має високу спорідненість з глікопротеїнами слизової оболонки, особливо некротичних тканин виразкової поверхні. Де-нол стимулює синтез PgE₂, що підвищує утворення слизу та бікарбонатів. Має також антисептичну дію та бактерицидну на *Helicobacter pylori*.

Репаранти, комбіновані та інші засоби

Мізопростол - синтетичний аналог простагландину E₁. Виявляє цитопротективний вплив, пов'язаний зі збільшенням утворення слизу в шлунку та підвищенням секреції бікарбонату слизової оболонки шлунка. Виявляючи безпосередній вплив на парієнтальні клітини шлунка,

мізопростол пригнічує базальну, нічну та стимульовану (ідою, гістаміном, пентагастрином) секрецію.

Метилурацил має протизапальну дію, прискорює процеси клітинної регенерації, стимулює лейкопоез.

Вікаїр містить вісмут, магнію карбонат основний, натрію гідрокарбонат, порошок корневища айру і кору крушини.

Гастрофарм - комбінований препарат. Виявляє анальгезуючу та антацидну дії за рахунок буферних властивостей протеїну, який міститься у великій кількості (25-35%) в препараті. Стимулює процеси регенерації в слизовій оболонці шлунка та 12-палої кишки.

Гастрофіт - лікарський збір з 15 лікарських рослин, стимулює репаративні процеси, виявляє жовчогінну, вітрогінну, протизапальну дію. Використовується для профілактики та оптимізації лікування гастриту (у тому числі гіпоацидного), дуоденіту, ентероколіту, профілактики рецидивів виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки, коліту, холециститу, холангіту, дискінезії сечовивідних шляхів, для регуляції моторної функції шлунка та кишкової, нормалізації випорожнення.

Дротаверин (но-шпа, но-шпа форте, но-кру-ша) за фармакологічними властивостями близький до папаверину, але володіє більш вираженою та тривалою міотропною спазмолітичною дією. Чинить також вазодилатуючу дію. Після вживання всередину швидко всмоктується з ЖКТ. Біодоступність - 100%. Не проникає через ГЕБ. Не впливає на вегетативну нервову систему.

Бенциклан поряд зі спазмолітичною дією виявляє помірну судинорозширювальну. Володіє місцевонаестезуючою активністю, викликає помірний седативний ефект.

Антихелікобактерні засоби

Метронідазол - антипротозойний засіб, який має також широкий спектр антибактеріальної дії та наділений високою бактерицидною активністю по відношенню до хелікобактера. Використовують при лікуванні виразкової хвороби в схемі так званої "потрійної терапії", де метронідазол комбінують з препаратом вісмуту і тетрацикліну або амоксициліном. Стандартна "потрійна терапія" звичайно проводиться протягом більше двох тижнів і дозволяє домогтися знищення хелікобактера в 90-95% випадках. Звичай "потрійна терапія" проводиться на фоні приймання антагоністів H₂-рецепторів гістаміну протягом 2-4 тижнів після закінчення антибактеріального лікування.

Хелікоцин є комбінацією амоксициліну та метронідазолу. Курс лікування включає трьохразове приймання обох препаратів протягом 12 днів.

Оксиферискарбон натрію, ретаболіл, вітамінні препарати А, В, В₂, РР, В₆, В₁₂, С, Р також прискорюють загоювання виразок.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Алюмаг	сусп. per os, табл.
Алюмінію фосфат (Фосфалюгель, Альфогель, Гастерин-гель)	ор. гель 0,8 г/пак.
Бенциклан (Галідор)	табл. 0,1; р-н д/і 25 мг/мл
Вікаїр	табл.
Вісмуту субцитрат колоїдний (Де-нол)	табл. вкр. об. 0,12
Гастрофарм	табл. розжов. 2,5

Гастрофіт	пачка 100,0
Дротаверин (Но-шпа, Но-шпа форте)	табл. 0,04; 0,08; р-н д/і 40; 80 мг
Дротаверин (Но-кру-ша)	табл. 0,4
Кабальдрат (Алюгастрин)	сусп. per os
Ліквіритон	табл. 0,1
Маалокс	сусп. per os
Метилурацил	табл. 0,5
Метронідазол (Ариніл, Ген-Золерол, Дефламон, Зоацид, Кліон, Медазол, Метро, Метранізол, Метрозин, Нідазол, Орвагіл, Протамет, Ривозол, Трихопол, Флагіл, Ефлоран)	табл. 0,25; 0,2; 0,5; р-н д/інф. 5 мг/мл
Мізопростол (Сайтотек)	табл. 0,2 мг
Омепразол (Антра, Біопразол, Гастропакс, Главерал, Гастрозол, Лосек, Омез, Омезин, Оменат, Омізап, Пептикум, Прояз, Ромесек, Ерозид)	капс. 20; 40 мг, табл 20; 40 мг
Пірензепін (Абринак, Гастрил, Гастрозем, Гастромен, Дуогастрал, Пірегексал, Пірен)	табл. 25; 50 мг; р-н д/і 5 мг/мл
Плантаглюцид	гран. per os
Ранітидин (Азантак, Альциблок, Антак, Ацилок-Е, Гастріал, Гертокалм, Зантак, Неосептин-Р, Пілорид, Раніберл, Ранісан, Рантак, Ринтид, Улькосан, Ультак, Язитин)	табл. 0,15; 0,3; р-н д/і 10; 25 мг/мл
Сукральфат (Алсукрал, Антепсин, Вентер, Карафат, Сукральбене, Сукрейс, Урбал)	табл. 0,5; 1; гран. per os 1 г/пак.
Фамотидин (Адвантак, Антодин, Аципеп, Блокацид, Гастросидин, Лецедил, Пепдин, Пепсидин, Топцид, Ульфамід, Ульцеран, Фамоніт, Фамопсин, Фамосан, Фамотек, Фамоцид)	табл. 20; 40 мг, ліоф пор. д/і 0,02
Фосфалюгель	гель, пак. 16,0
Хелікоцин	табл. 1,25
Циметидин (Альтрамет, Ацилок, Гістодил, Йенаметидин, Нейтронорм, Ново-Циметин, Примамет, Симесан, Ново-Циметин, Симетидин, Стомакон, Тагамет, Улькометин, Цемідин, Цимегексал, Цимет)	табл. 0,2; 0,4; 0,8; р-н д/і 10%; капс. 0,2; фільм-табл. 0,2; 0,4; сусп. в пак. 0,2

ГЕПАТОПРОТЕКТОРИ

Гепатопротектори - група лікарських препаратів, які підвищують стійкість печінки до патологічних впливів і сприяють відновленню її функції при різних пошкодженнях.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення по INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
88	293	7	8%	Ліолів, глутаргін, цинари (Ангірол, Екстракт артишоків орнітин (Гепа-мерц, Орніцетил антраль, тіотриазолін (Тіотриазолін), малотилат (Кантек, Мамісималон, Трактал)

Класифікація та препарати

Рослинного походження	Тваринного походження	Вміщуючі амі-нокислоти есенціальні фосфоліпіди*	Синтетичного походження	Гомеопатичні
Гепатофіт Фламін Силібінін Силігінін Симепар Тиквеол Цинарин Апкосул Гепабене Лів 52 Гепатофальк ПЛанта Солярен Фосфоглів	Сирепар Трофопар Вігератин Вітогепат Ербісол	Глутаргін Адеметіонін Орнітин Гепастерил А Гепастерил Б Гепасол Есенціале* Фосфоліп*	Антраль Тіотриазолін Ліолів Бетаїну цитрат Малотилат Гіазолідин Катерген Зиксорин Урсодезоксихо- лова к-та	Галстена Гепар композитум Хепель

Механізм дії

Головним у механізмі дії **гепатопротекторів** є:

- їхня здатність інгібувати процеси вільно-радикальної деструкції гепатоцитів (антиоксидантна дія);
- зменшувати явища цитолізу і таким чином стабілізувати мембранні структури гепатоцитів;
- посилювати процеси детоксикації за рахунок покращення функціонування монооксигеназних систем гепатоцитів і посилення процесів кон'югації;
- зменшувати явища мезенхімально-клітинного запалення за рахунок впливу на імунологічні та біосинтетичні процеси в печінковій тканині;
- нормалізувати процеси тканинного дихання (здебільшого за рахунок системи цитохромів) та окислювального фосфорилування;
- покращувати енергозабезпеченість гепатоцитів.

Есенціальні фосфоліпіди забезпечують відновлення структури і функцій клітинних та субклітинних мембран і таким чином ліквідують дефекти в клітинних мембранах, викликані гепатотоксинами. Зменшують щільність біологічних мембран, зумовлену віковими змінами; сприяють зростанню загальної кількості рибосом, стимулюючи синтез білка.

Механізм дії **фосфогліву** складається з дії соєвого фосфатидилхоліну, який відновлює пошкоджені клітинні мембрани, та гліциризинової кислоти, глікозиду з кореня солодки, відомого противірусною дією, в основі якого лежить її здатність до модуляції імунних властивостей і індукції γ-інтерферону. Таким чином, за механізмом дії фосфоглів можна розглядати як есенціале та інтерферон в одному препараті.

Фармакодинаміка

Гепатопротектори наділені такими фармакологічними ефектами:

- Гепатопротекторний (всі гепатопротектори).
- Антитоксичний (глутаргін, гепатофіт, силібінін, цинарин, апкосул, гепатофальк ПЛанта, антраль, ліолів, солярен, сирепар, ербісол, гепастерил Б, есенціале, зиксорин, хепель, фосфоглів, цинарин).
- Антиоксидантний (силібінін, гепабене, гепатофальк ПЛанта, ербісол, антраль, тіотриазолін, катерген, ліолів, фосфоглів).
- Мембраностабілізуючий (глутаргін, силібінін, тиквеол, апкосул, гепабене, гепатофальк ПЛанта, есенціале, антраль, тіотриазолін, катерген, урсодезоксихохова к-та, ліолів, фосфоглів).
- Жовчогінний (всі препарати рослинного походження, крім силібініну, симепару, апкосулу, лів 52; а також антраль, тіотриазолін, зиксорин, бе-

тайн цитрат, ліолів, гепар композитум, тиквеол, цинарин, хепель, гепатофіт).

- Регенеруючий (гепабене, лів 52, гепатофальк Планта, сирепар, хепель, тіотриазолін).
- Спазмолітичний (гепабене, гепатофальк Планта, ербісол, хепель).
- Протизапальний (силібінін, тиквеол, солярен, ербісол, антраль, ліолів, фосфоглів, гепатофіт).
- Холелітолітичний (солярен, урсдекзосихолова к-та).
- Імуномодуючий (ербісол, антраль, ліолів, фосфоглів).
- Гіпоамонемічний (глутаргін).

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Хронічний гепатит (всі препарати рослинного походження, крім апкосулу, гепабене, солярену; всі препарати тваринного походження, крім ербісолу; глутаргін, орнітин, гепастерил А, гепастерил Б, есенціале, антраль, ліолів, тіотриазолін, зиксорин, тіазолідин, катерген, урсдекзосихолова к-та, хепель, фосфоглів).
2. Цироз печінки (глутаргін, силібінін, білігнін, симепар, лів 52, сирепар, трофопар, всі препарати, які містять амінокислоти і есенціальні фосфоліпіди, крім орнітину, гепастерилу Б; всі препарати синтетичного походження, крім тіотриазоліну, бетаїну цитрату, ліоліву).
3. Гострий гепатит (лів 52, глутаргін, гепатофальк Планта, трофопар, орнітин, галстена, гепастерил А, гепастерил Б, антраль, ліолів, гепар композитум).
4. Холецистит (гепатофіт, фламін, тиквеол, цинарин, гепатофальк Планта, хепель, гепар композитум, галстена).
5. Дискінезія жовчовивідних шляхів (фламін, тиквеол, цинарин, гепабене, гепатофальк Планта).
6. Печінкова кома (глутаргін, гепастерил А, гепастерил Б, гепасол).
7. Холестатичні гепатити (білігнін, адеметіонін, хепель).
8. Панкреатит (вігератин, гепар композитум, гепатофіт).
9. Гастрит зі зниженою кислотністю (вігератин, вітогепат).
10. Гіперхолестеринемія (бетаїну цитрат, хепель).
11. Лептоспіроз (глутаргін).
12. Отруєння гепатотропними отрутами (глутаргін).
13. Печінкова енцефалопатія (глутаргін).
14. Холангіт (гепатофіт).
15. Гепатохолецистит (гепатофіт).

Побічна дія

Алергічні реакції викликають цинарин, Лів-52, сирепар, трофопар, вігератин, вітогепат, орнітин, гепастерил А, гепастерил Б, гепасол, тіотриазолін, бетаїну цитрат, малотилат, тіазолідин, епаргризевіт, зиксорин, катерген, фосфоглів.

Диспепсію – лів-52, силібінін, фосфоліп, вігератин, тіазолідин, малотилат, орнітин.

Дискомфорт в області епігастрії – гепатофальк Планта, адеметіонін, есенціале, малотилат, сирепар, симепар.

Діарею – силібінін, гепабене, гепатофальк Планта, тиквеол, малотилат.

Головний біль, сонливість, лейкопенію – малотилат.

Протипоказання

Застосування орнітину, гепастерилу А, гепастерилу Б, гепасолу протипоказане при хронічній нирковій недостатності.

Цинарин, сирепар, симепар - при гострому гепатиті.

Цинарин і гепабене – при захворюваннях нирок.

Вігератин, гепасол – при гіперацидному гастриті, виразковій хворобі шлунка.

Тіазолідин, адеметіонін - у віці до 15 років, при вагітності, лактації.

Фармакобезпека

Не рекомендується застосування *урсодезоксихолової кислоти* разом з антацидними засобами, які містять алюміній, холестираміном, колестиполом.

При приготуванні *есенціале* для в/в введення не можна застосовувати розчини електролітів.

При застосуванні *бетаїну цитрату* у разі дієти треба враховувати вміст кухонної солі у добовій дозі препарату (1 табл. містить 0,45 г).

Покращення переносимості *гепастерилу Б* можна досягнути більш повільним введенням розчину.

Призначати *гепабене* у період вагітності і лактації треба з обережністю.

Тривале застосування *білігніну* може призвести до порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів.

Враховуючи тонізуючий ефект *адеметіоніну*, не рекомендується приймати його перед сном.

При хронічному гепатиті важливо не припиняти лікування *катергеном* навіть при отриманні добрих клінічних результатів; лікування треба продовжувати протягом декількох місяців.

Перед їдою призначають силібінін, білігнін, тиквеол, а після їди - орнітин, антраль. Під час їди потрібно приймати гепабене та есенціале.

Порівняльна характеристика препаратів

Препарати рослинного походження

Гепатофіт – комбінований препарат рослинного походження, володіє гепатопротекторною, жовчогінною, протизапальною дією, покращує стабілізуючі властивості жовчі, антитоксичну функцію печінки, надає помірну гіпоглікемічну дію. Комбінація діючих речовин вдало доповнює схему комплексного лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів, ентєроколіту, дуоденіту, панкреатиту. Також є препаратом вибору при лікуванні даних захворювань на фоні цукрового діабету.

Фламін – препарат цмїну піскового, володіє жовчогінною та гепатозахисною дією, зменшує запалення та покращує кровоток у печінці. Крім таблеток випускається в гранулах для дітей та хворих похилого віку.

Силібінін складається з суми флавоноїдів плодів розторопші плямистої. Стимулює синтез білка, нормалізує обмін фосфоліпідів, є активним антиоксидантом. Препарат малотоксичний.

Білігнін містить модифікацію лігніну. Крім гепатитів використовується для лікування захворювань обміну речовин і станів, пов'язаних з підвищенням вмісту в організмі жовчних кислот і холестерину.

Симепар містить силімарин і комплекс вітамінів групи В, придатний для тривалого застосування.

Тиквеол – комплексний препарат, який містить БАР, виділені з гарбуза. Препарат являє противиразкову, жовчогінну дію, знижує проліферацію клітин передміхурової залози, при зовнішньому застосуванні виявляє протимікробну дію.

Алкосул – комплексний фітопрепарат. Крім гепатопротекторної дії, поліпшує апетит.

Цинарин являє собою звільнений від протеїнів водний екстракт з листя *Cynarae sulinus*. Препарат, крім гепатопротекторної дії, наділений вираженим жовчогінним ефектом, сприяє виведенню з організму сечовини і токсичних нітросполук. Застосовується при алергійних хворобах.

Гепабене – комбінований препарат, до складу якого входять екстракти трави рутики лікарської і плодів розторопші плямистої. Крім гепатопротекторного, наділений також проносним і діуретичним ефектами.

Лів-52 містить екстракти 8 рослин, у тому числі деревію, цикорію, сенни, чорного пасльону. На відміну від інших гепатопротекторів він підвищує апетит, поліпшує травлення, підвищує масу тіла, стимулює гемопоєз, усуває метеоризм.

Гепатофальк Планта – комбінований рослинний препарат, до складу якого входять екстракти плодів розторопші плямистої, трави і коренів чистотілу, кореневища турмерика яванського. Стимулює синтез білка і фосфоліпідів в ушкоджених гепатоцитах, знижує вміст у жовчі холестерину, наділений бактерицидною і бактериостатичною активністю по відношенню до золотистого стафілокока, сальмонел, мікобактерій туберкульозу.

Солярен являє собою екстракт кореневища куркуми довгої. Підвищує антитоксичну функцію печінки, виявляє протизапальну дію при захворюваннях печінки, шлунка і кишечника, має жовчогінну дію, перешкоджає утворенню жовчних каменів.

Фосфоглів складається з фосфоліпідів сої, які містять 75-80% фосфатидилхоліну. Особливість цього препарату полягає в тому, він здатний ефективно діяти на відновлення пошкоджених мембран гепатоцитів.

Препарати тваринного походження

Сирепар – гідролізат екстракту печінки зі стандартизованою концентрацією ціанокобаламіну. Сприяє регенерації паренхіми печінки.

Трофопар – поліпептид, отриманий екстракцією з тваринної сировини. Нормалізує синтетичні процеси у печінці, жировий і білковий обмін, попереджає та зменшує гепато- і гемотоксичні ускладнення лікарської терапії.

Візератин – гепатопротекторний препарат з екстракту печінки великої рогатої худоби, містить ціанокобаламін, фолієву кислоту, панкреатин. Застосовується також при гастритах зі зниженою кислотністю.

Вітогенат – препарат зі свіжої печінки великої рогатої худоби, застосовується як протианемічний засіб, при хворобі Боткіна і хронічних ураженнях печінки. Можливе застосування у вагітних.

Ербісол є небілковим низькомолекулярним комплексом природних органічних сполук негормональної природи, отриманих з ембріональної тканини печінки великої рогатої худоби. Репарант з імуномодуючою дією. Препарат нетоксичний, не викликає побічних ефектів.

Препарати, які містять амінокислоти

Глутаргін – комбінований препарат, вміщує глютамінову кислоту та аргінін. Використовується для дезінтоксикаційної терапії при захворюваннях печінки, знижує рівень аміаку в крові шляхом активації знешкодження аміаку у нетоксичні глютамін та сечовину. Глутаргін зменшує загальнотоксичні і в першу чергу нейротоксичні ефекти аміаку. Єдиний вітчизняний препарат подібного типу дії, ефективний при комі та передкомі гіперамоніємічного генезу при гострих та хронічних гепатитах різної етіології.

Адеметіонін – S-аденозин-Z-метіонін (метаболіт) наділений антидепресантною активністю, сприяє нормалізації метаболічних процесів у печінці. Препарат покращує метаболізм хрящової тканини суглобів.

Орнітин (амінокислота) знижує підвищений рівень аміаку в організмі при захворюваннях печінки. Сприяє виробленню інсуліну і соматотропного гормону, поліпшує білковий обмін при захворюваннях, які потребують парентерального живлення.

Гепастерил А – комбінований препарат, до складу якого входять замінні амінокислоти, субстрати метаболізму, електроліти (Na^+ , K^+), вітаміни (B_2 , B_5 , B_6 , PP). Сприяє зниженню рівня аміаку в крові, є джерелом енергії при метаболізмі сечовини.

Гепастерил Б аналогічний гепастерилу А.

Гепасол – комбінований препарат, до складу якого входять натрій, калій, хлор, аспарагін, малат, яблучна кислота, аргінін, сорбіт, рибофлавін, фосфорнокислий ефір натрію, нікотинамід, пантотеновий спирт, піридоксину гідрохлорид. Дія препарату зумовлена складом його компонентів. Ефективний при гострому та хронічному гепатитах.

Препарати, які містять есенціальні фосфоліпіди

Есенціале – комплексний препарат, містить необхідні (есенціальні) фосфоліпіди. Есенціальні фосфоліпіди забезпечують відновлення структури і функцію клітинних та субклітинних мембран. Препарат нормалізує білковий і жировий обмін, зменшує щільність біологічних мембран, зумовлену віковими змінами; сприяє зростанню загальної кількості рибосом, стимулюючи синтез білка.

Фосфоліп представляє собою комплекс фосфоліпідів, які містяться в лецитині соєвих бобів. Препарат нормалізує білковий і жировий обмін, має ліпотропну дію, відновлює імунні функції лімфоцитів і макрофагів.

Препарати синтетичного походження

Антраль – вітчизняний гепатопротектор, вивчений в ІФТ та НФАУ, містить алюміній, мефенамат. Наділений антиексудативного, анальгезуючого, протизапального та імуностимулюючого діями.

Тіотриазолін – вітчизняний гепатопротектор, похідне триазолу, вивчений у НФАУ та ЗДМУ, крім гепатопротекторної дії має яскраво виражену кардіопротекторну дію, що дозволяє застосовувати його при інфаркті міокарда, стенокардії, аритмії, кардіосклерозі.

Мазь тіотриазоліну призводить до скорочення стадії травматичного запалення, підвищення інтенсивності та швидкості репаративних процесів, скорочення строків загоєння ран. Практично не всмоктується при аплікації на поверхню шкіри та не потрапляє до системного кровотоку. Використовується для лікування тривало гранулюючих і епітелізуючих ран шкіри, трофічних виразок і пролежнів, дистрофічних запальних форм пародонтозу, виразкових поразок слизової ротової порожнини та ясен.

Бетаїну цитрат містить бетаїну цитрат, натрію бікарбонат, лимонну кислоту, активізує ліпідний обмін у печінці, нормалізує рівень тригліцеридів у крові, покращує процес травлення, зменшує агрегацію тромбоцитів.

Малотилат – новий гепатопротекторний препарат, нормалізує морфологічні та біохімічні процеси у гепатоцитах, ефективний при декомпенсованому цирозі печінки.

Епаргризевіт являє собою комплекс вітамінів (ціанокобаламін, фолієва кислота, нікотинамід, аскорбінова кислота), наділений гепатопротекторними та анаболічними властивостями. Ефективний при гострому гепатиті. Придатний до застосування в педіатрії.

Зиксорин містить флумецинол, сприяє виведенню з організму ендогенних метаболітів та ксенобіотиків, підвищує виділення жовчі, застосовується в педіатрії.

Урсодезоксихіолева кислота. Дія препарату пов'язана зі зменшенням концентрації холестерину у жовчі, а також зі зменшенням реабсорбції холестерину у кишечнику; він наділений значною антихолестатичною дією, придатний для застосування при гепатопатіях вагітних.

Ліолів – сучасний вітчизняний гепатопротектор, вивчений у НФАУ та ІФТ, містить мефенамінат алюмінію та фосфатидилхолін, наділений антиоксидантною, мембранопротекторною та протизапальною дією. Нетоксичний, добре переноситься, не має кумулятивних властивостей.

Гомеопатичні препарати

Галстена нормалізує моторну функцію жовчогінних шляхів, виявляє протизапальну дію на органи гепатопанкреобіліарної системи. Препарат підвищує адаптаційні можливості організму, ефективний при гострих гепатитах.

Гепар композитум - складний гомеопатичний препарат, активує дезінтоксикаційну функцію печінки, ефективний при холециститах. Наділений гіпохолестеринемічною активністю.

Хепель застосовується у складі комплексної терапії у разі захворювань гепатобіліарної системи, які супроводжуються холестазом, наділений також жовчогінною, спазмолітичною дією.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Адеметіонін (Гептрал)	табл. 0,76
Антраль	табл. 0,2; 0,25
Апкосул	капс. 0,4
Бетаїну цитрат (Ц.Б.Б.)	гран. для р-ну 0,1 г/г
Білігнін	пор.
Вігератин	табл.
Вітогепат	р-н д/і
Галстена	крапли
Гепабене	капс.
Гепар Композитум	р-н д/і
Гепасол А	р-н д/інф.
Гепастерил-А	р-н д/інф.
Гепастерил-Б	р-н д/інф.
Гепатофальк Планта	капс.
Гепатофіт	пачка, 100,0
Глутаргін	р-н д/і. 4%; табл. 250 мг

Катерген	табл. 0,5
Лів-52 (Гепалів, Ліва)	табл.
Ліолів	
Малотилат (Кантек, Максималон)	табл. 0,1
Орнітин (Геп-Мерц, Орніцетил)	гран. 3,0; 5,0; пор. д/і 2,0
Силібінін (Карсил, Легалон, Силібор, Силімарин, Сиромін)	драже 0,035, табл. 0,04
Симепар	капс. 0,11
Сирепар	р-н д/і 1%
Солярен	р-н
Тіазолідин (Гепареген)	табл. 0,1
Тіотриазолін (Тіотриазоліну мазь)	суп. 0,2; табл. 0,1; мазь 2 %
Трофопар	пор. д/і 0,056
Тиквеол	р-н
Урсодеоксихолова кислота (Урсофальк)	капс. 0,25
Фламін	гран. 0,9
Фосфоліп	капс. 0,35
Хепель	табл.
Цинарин (Ангірол)	драже 0,25, табл.
Епаргризеовіт	р-н д/і
Ербісол	р-н д/і
Есенціале (Ліпофарм Н, Есенціале Форте)	капс., р-н д/і

ПРОНОСНІ ЗАСОБИ

Проносні засоби посилюють моторну функцію кишок і прискорюють дефекацію.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
29	693	3	10,3%	Макрогол (Форлак), докузат натрію (Норгалакс), натрію фосфат (Енімакс)

Класифікація та препарати

Засоби, що рефлекторно стимулюють перистальтику кишечника	Засоби, що мають осмотичні властивості	Засоби, що пом'якшують калові маси	Засоби, що збільшують об'єм вмісту кишечника	Комбіновані засоби
Бісакодил Натрію пікосульфат Плантекс Сенозиди А, В Кора крушини Рицинова олія Ізафенін	Лактулоза Макрогол Магнію сульфат Сіль карловарська	Масло ва-зелінове	Морська капуста	Агіолакс Ізаман

Механізм дії

Засоби, що рефлекторно стимулюють перистальтику кишечника, викликають хімічне подразнення рецепторів кишечника, що призводить до посилення перистальтики.

Рослинні проносні засоби, які містять антраглікозиди, у кишечнику розпадаються з утворенням активних речовин і хризованої кислоти, які поступово звільнюються і стимулюють перистальтику товстої кишки (сенозиди А, В, кора крушини), а також зменшують всмоктування в ній води.

Олія рицинова в кишках розщеплюється ліпазою на гліцерин, рицинову кислоту. Остання подразнює хеморецептори слизової оболонки тонкої та товстої кишки.

Засоби, що мають осмотичні властивості, підвищують осмотичний тиск у просвіті кишок і збільшують об'єм рідини в кишечнику. За рахунок цього збільшується об'єм калових мас, які подразнюють барорецептори стінок товстої кишки.

Масло вазелінове розм'якшує калові маси та поліпшує їх просування по кишечнику.

Морська капуста збільшує об'єм вмісту кишечника, таким чином викликає механічне подразнення рецепторів.

Механізм дії комбінованих та інших проносних представлений на рис 26.

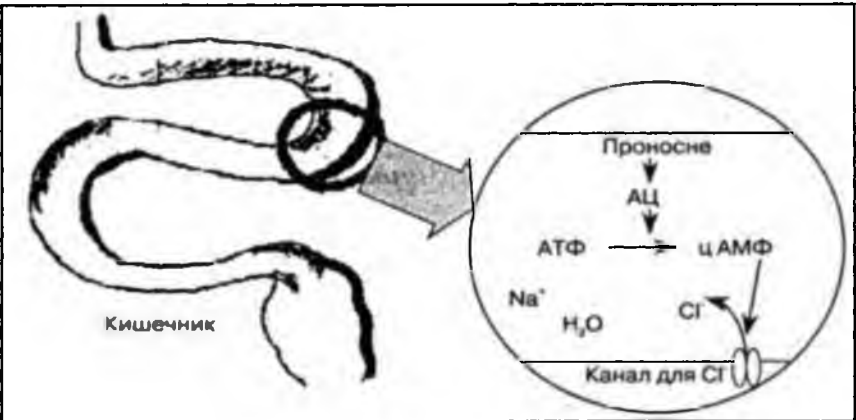


Рис.26 Механізм дії проносних засобів в ентероцитах.

Проносні стимулюють активність аденілатциклази (АЦ), що сприяє збільшенню концентрації цАМФ в ентероцитах (клітини слизової оболонки кишок). Це призводить до активації хлорних каналів і виходу Cl^- , Na^+ і H_2O в просвіт кишок. Рідина накопичується в порожнині кишок і полегшує проходження через товсту кишку калових мас — проносний ефект.

Фармакодинаміка

Основний ефект препаратів цієї групи - проносний, але паралельно з цим серед препаратів відмічається жовчогінний (сіль карловарська, магнію сульфат), а при парентеральному введенні в різних дозах останнього — седативний, снодійний, наркотичний, протисудомний ефекти, знижується арте-

Рициновий тиск. Рицинова олія посилює скорочення матки. Вітрогінну **масло** має бісакодил.

Показання до застосування та взаємозамінність

Запори, зумовлені гіпотонією і повільною перистальтикою кишечника (усі препарати).

Регулювання дефекації при геморої, проктиті, анальних тріщинах (**бісакодил**, натрію пікосульфат, кора крушини, лактулоза, масло вазелінове, **гіюлакс**).

Корегування порушень травлення в дітей (плантекс).

Підготовка до хірургічних операцій, інструментальних і рентгенологічних досліджень (бісакодил, натрію пікосульфат, рицинова олія).

Гострі отруєння водорозчинними отрутами (магнію сульфат, сіль **карловарська**).

Сольові проносні застосовують у випадках загрози крововиливу в **мозок** і при набряку мозку.

Оскільки олія рицинова викликає рефлекторне підвищення моторної функції матки, її іноді застосовують у випадках слабкості пологової діяльності.

Сольові проносні використовують з антигельмінтними засобами (**гальмують** абсорбцію останніх і сприяють підтриманню їх високої концентрації в кишках). Вони прискорюють також виведення гельмінтів і антигельмінтного препарату.

Побічна дія

При підвищених дозах проносних препаратів можливі коликоподібний біль у животі та метеоризм.

При застосуванні рицинової олії можливе рефлекторне скорочення мускулатури матки.

Тривале застосування масла вазелінового призводить до зниження всмоктування жиророзчинних вітамінів А і Д.

Протипоказання

Проносні засоби не рекомендують призначати тривало, щоб не порушити функції кишечника (розвиток діареї з метаболічними розладами, зниження функції кишкових ферментів, загальне порушення харчування організму, атонія товстого кишечника та ін.).

Проносні засоби протипоказані при спастичних запорах, непрохідності кишечника, синдромі гострого живота, апендициті та інших запальних процесах у черевній порожнині, гострих гарячкових станах, захворюваннях, які супроводжуються кровотечами з матки, травного каналу тощо.

Протипоказанням до застосування морської капусти є нефрит, геморагічний діатез та інші стани, при яких протипоказані препарати йоду.

Треба також взяти до уваги можливість негативного впливу посиленої перистальтики і здатності антраглікозидів переходити до молока матері-годувальниці. Олію рицинову не рекомендують уживати вагітним жінкам, а також при отруєнні жиророзчинними отрутами (фосфором, бензолом та інш.).

Фармакобезпека

Призначення **натрію пікосульфату** з антибіотиками може зменшувати проносну дію.

Макрогол не містить цукру, тому може призначатися хворим на цукровий діабет.

Проносні засоби стимулюють скоротливу функцію матки, тому під час вагітності і менструації їх призначають з обережністю.

При прийманні **ізафеніну** не треба вживати мінеральні лужні води (під час приймання препарату та упродовж години до або після його приймання).

Ламінарид несумісний з препаратами йоду.

Агіолак не рекомендують використовувати одночасно з іншими проносними засобами, з інсуліном (посилиє дію останнього).

Сольові проносні застосовують одноразовим прийманням. Повторне приймання найближчими днями неприпустиме через подразнювальну дію цих препаратів.

Препарати крушини призначають хворим з хронічним запором. Тривале лікування цими препаратами призводить до звикання.

Антраглікозиди виводяться з організму з молоком і сечею, забарвлюючи їх у жовтий колір. Проносний ефект препаратів, які містять антраглікозиди, настає через 6-10 год, тому їх призначають звичайно на ніч. У великих дозах вони можуть викликати біль у животі й тенезми.

Аби уникнути абсорбції **макроголом** інших лікарських засобів, його треба використовувати через 2 години після призначення останніх.

Дію **сольових** проносних можна прискорити вживанням великої кількості теплої води: ефект настає значно раніше – через 1-3 год.

Перед їдою приймають сенозиди А, В, ізафенін, магнію сульфат, сіль карловарську, після їди – агіолак, морську капусту.

Олію рицинову приймають одноразово 15-30 г (1-2 стол. ложки). Макрогол - бажано вранці, під час сніданку.

Порівняльна характеристика препаратів

Бісакодил діє вздовж товстого кишечника. Призначається при звичайних запорах.

Натрію пікосульфат діє вздовж усього кишечника; показаний при харчових отруєннях, оскільки не тільки очищує кишечник, але і затримує всмоктування отрути в кров.

Плантекс - препарат рослинного походження, містить екстракт плодів фенхелю. Має вітрогінну дію, стимулює травлення, посилює виділення шлункового соку і перистальтику кишечника.

Сенозиди А, В, кора крушини – рефлекторні проносні засоби рослинного походження. Проносний ефект настає через 8-10 годин.

Рицинова олія. Проносний ефект настає через 2-4 години. Препарат не має подразнювальної дії, у шлунку не змінюється. У дванадцятипалій кишці під впливом ліпази та лужного середовища гідролізується на гліцерин і рицинолову кислоту.

Ізафенін за дією близький до фенолфталеїну, але менш токсичний. Ефективний при звичному запорі, атонії кишечника. Його можна призначати вагітним жінкам і дітям, а також хворим на захворювання нирок.

Ізаман – комбінований препарат (ізафенін і маніт). Використовується при різних видах запору. Проносний ефект настає через 6-12 годин.

Лактулоза крім проносної дії застосовується для лікування і профілактики печінкової енцефалопатії. Добре переноситься, підходить для тривалих курсів лікування та лікування хворих похилого віку.

Макрогол. Ефект настає через 24-48 годин після приймання. Застосовується для лікування симптоматичних запорів у дорослих.

Магнію і натрію сульфат як проносні засоби діють дуже швидко. Магнію сульфат знижує збудження дихального центру, а великі дози при

парентеральному введенні можуть викликати параліч дихання. Проносний ефект настає через 3-5 годин.

Сіль карловарська застосовується як проносний і жовчогінний засіб.

Масло вазелінове при прийманні всередину не всмоктується. Тривале застосування може порушити процес травлення.

Морська капуста призначається при хронічних запорах. При тривалому застосуванні можливі прояви йодизму. Проносний ефект настає через 8-10 годин.

Агіолак – комбінований проносний препарат рослинного походження, призначається при хронічних запорах, геморої, проктиті, лежачим хворим.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Агіолак	гран. 5,0
Бісакодил (Бізалакс, Бісол, Дульколак, Лаксакодил, Лаксбене, Пірилакс, Фенолак)	табл., супоз. рект. 5; 10 мг, драже 5 мг
Вазелінове масло	олія per os 50 мл, 30 мл
Зафенін	табл. 0,01
Заман	табл.
Карловарська сіль	пор. по 25,0; 50,0
Кора крушини	пакет 50,0; 100,0
Лактулоза (Амівалекс, Дюфалак, Лівол-Лак, Лізалак, Нормазе, Порталак, Хронулак)	сіроп 0,33; 0,5 г/мл
Магнію сульфат (Кормагnezин)	пор. по 25,0; 50,0
Макрогол (Форлак)	пор. для р-на 10,0
Морська капуста (Ламінарил)	сіроп, гран., порошок
Натрію пікосульфат (Гутталакс, Лаксигал)	драже 5 мг; краплі per os 7,5 мг/мл
Плантекс	чай, пак. 5,0
Ріцинова олія	капс. 0,5; 1,0; флак. 25,0; 50,0
Сеносиди А + В (Антрасенін, Бекуніс, Глаксен, Ікс-Преп, Каліфіг, Пурсенід, Сенаде, Сенадексин, Сенаде, Сена, Сенапур, Тисасен)	табл. 0,07; 0,01; 0,012

КАРДІОТОНІЧНІ ЗАСОБИ

Кардіотонічними засобами називають препарати, які посилюють скорочувальну активність міокарда та усувають симптоми серцевої недостатності.

Найбільш широко використовуються в терапії серцевої недостатності серцеві глікозиди (СГ), останнім часом – нестероїдні кардіотонічні засоби.

Класифікація та препарати

Серцеві глікозиди (СГ)			
Препарати наперстянки	Препарати строфанту	Препарати конвалії, горищвіту, жовтушника та морської цибулі	Нестероїдні (неглікозидні) кардіотонічні засоби
Дигоксин Дигітоксин Кордигіт Ланатозид Лантозид	Строфантин G Строфантиндину ацетат	Корглікон Адонізид Кардіовален Мепросциларин	похідні арилалкл-амінів (Допамін, Добутамін); біфіридини (Амри- нон, Мілринон);

Ацетилдигоксин - β Метилдигоксин			ксантини (Еуфілін); похідні амінокислот (Суфан); похідні імідазолу (Сульмазол); поліпептиди (Глю- кагон)

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% понов- лення в групі	
14	331	1	7%	Ацетилдигоксин бета (Новодигал)

Механізм дії

Механізм дії **серцевих глікозидів** пов'язаний з впливом на електролітний баланс у міокарді. Інотропна дія цих препаратів базується на їх здатності підвищувати вміст Ca^{++} в кардіоміоцитах. Рівень вільного кальцію в клітині визначає скорочувальну здатність м'язів серця. Ca^{++} зв'язує в клітині модуляторний білок тропонін, який при цьому змінює свою просторову конфігурацію і звільнює скорочувальні білки актин і міозин зі створенням актоміозину. Цей процес супроводжується скороченням м'язових волокон.

Таблиця 22

Вплив іонів калію і кальцію на діяльність серця

Функція серця	Іони калію	Іони кальцію
Сила серцевих скорочень	Зменшення	Збільшення
Частота серцевих скорочень	Зменшення	Збільшення
Автоматизм і збудливість міокарда	Зниження	Підвищення

При серцевій недостатності ритмічна зміна вмісту вільного кальцію в цитоплазмі клітини протікає в'яло, пік зростання цього показника не має чіткості, що призводить до послаблення і дезорієнтації серцевих скорочень.

Препарати СГ посилюють проникнення іонів Ca^{++} в кардіоміоцити з позаклітинної рідини, а також сприяють звільненню його зі саркоплазматичного ретикулула. При цьому СГ втручаються на субклітинному рівні в процес передачі нервового імпульсу (зміна потенціалу на мембрані). При передачі нервового імпульсу клітинна мембрана кардіоміоциту перебуває у трьох функціональних станах: поляризації, деполяризації, реполяризації. Зниження потенціалу дії до рівня потенціалу спокою (реполяризації) проходить завдяки дії активного носія $\text{K}^+-\text{Na}^+-\text{АТФази}$, який виносить Na^+ на зовнішню поверхню мембрани, а K^+ - в середину клітини. СГ блокують сульфгідрильні групи вказаного ферменту і, як наслідок цього, триває деяке продовження деполяризації і затримується початок реполяризації. Збудження мембрани кардіоміоциту (збільшення Na^+ в середині клітини) пов'язане зі збільшенням швидкості звільнення Ca^{++} зі саркоплазматичного ретикулула і виявом інотропної дії.

Цей механізм дії СГ лежить в основі зниження провідності серця і підвищення збудливості серцевого м'яза. Зниження провідності відбувається завдяки уповільненню зміни функціонального стану клітинної мембрани. З іншого боку, уповільнення реполяризації не дозволяє потенціалові спокою досягати вихідної величини в стані поляризації, що призводить до підвищення збудливості міокарда під дією СГ.

У механізмі дії СГ також відіграє роль рефлекторна дія. Інотропна дія і, як наслідок, збільшення систолічного тиску, призводить до подразнення барорецепторів дуги аорти та розвитку кардіо-кардіального рефлексу: підвищення тону су центра блукаючого нерва та уповільнення серцевого ритму.

Негативна хронотропна дія СГ (подовження діастолі) сприяє глибшому відновленню енергетичних і пластичних процесів у міокарді.

СГ відновлюють рівень окиснених і відновлених (НАД) дихальних ферментів, що нормалізує процеси тканинного дихання в міокарді.

Біохімічний механізм дії СГ при недостатності серця зумовлений їх трофічним впливом: нормалізуються показники енергетичного, вуглеводного, білкового, ліпідного, електролітного обміну.

Вони нормалізують обмін ферментів гліколізу та окислювального фосфорилювання, збільшують вміст глікогену та АТФ, нормалізують обмін ліпідів, склад фосфоліпідів, холестерину, ліполітичну активність міокарда та обмін катехоламінів. Крім того, СГ сприяють звільненню функціональних депо катехоламінів, що також сприяє посиленню серцевих скорочень.

При цьому СГ, зменшуючи потребу міокарда в кисні, підвищують енергозабезпечення функції міокарда та коефіцієнт корисної дії серця.

Діуретична дія СГ пов'язана зі зменшенням реабсорбції Na^+ , Cl^- і підвищенням швидкості метаболізму альдостерону, стимулюючим впливом на натрійуретичний чинник.

Механізм дії неглікозидних кардіотоніків в основному пов'язаний з підвищенням вмісту іонів Ca^{++} та цАМФ у кардіоміоцитах за рахунок інгібування активності фосфодіестерази.

Фармакодинаміка

Основними фармакологічними ефектами цієї групи препаратів є:

1. Кардіотонічна дія (**позитивна інотропна дія**). Для неї характерне посилення скорочень серця: систола стає сильнішою і коротшою, що призводить до збільшення серцевого викиду (ударного та хвилинного об'єму крові) (Табл. 23).

Таблиця 23

Характеристика позитивної інотропної дії серцевих глікозидів при різних шляхах введення

Препарат	Шляхи введення					
	у вену			внутрішнє		
	початок дії, (хв.)	максимальний ефект	тривалість (дні)	початок дії (год.)	максимальний ефект (год.)	тривалість (дні)
Ланатозид	10-30	1-3 год.	5-7	1-2	3-6	5-7
Дигоксин	15-40	1,5-6 год.	5-6	1,5-3	4-6	5-6
Дигітоксин	-	-	-	3-6	8-12	14-21
Корглікон	5-10	30-60хв.	2-3,5	-	-	-
Строфантин	5-10	30-90хв.	2-3	-	-	-

2. Подовження діастолі (**негативна хронотропна дія**). Серцеві глікозиди сприяють уповільненню серцевого ритму, що призводить до поліпшення обмінних процесів у міокарді та кращого наповнення кров'ю камер серця. У строфантину та корглікону більш виразний систолічний, у препаратів наперстянки – діастолічний ефект.

3. Під дією серцевих глікозидів уповільнюється проведення імпульсів по провідній системі (**негативна бромотропна дія**).
4. У терапевтичних і токсичних дозах серцеві глікозиди знижують автоматизм водія ритму - синусового вузла, що пов'язано з активацією блукаючого нерва. Зі збільшенням дози серцеві глікозиди підвищують автоматизм розташованих нижче відділів провідної системи міокарда.

На збудливість міокарда препарати також впливають неоднозначно: у терапевтичних дозах збудливість знижується, а зі збільшенням дози – підвищується (**позитивна батмотропна дія**). Підвищення збудливості міокарда у поєднанні з пригніченням атріовентрикулярної провідності та підвищенням автоматизму волокон Пуркінє призводить до виникнення гетеротропних (додаткових) осередків збудливості та розвитку екстрасистолій.

Кардіотонічна дія серцевих глікозидів нормалізує основні показники кровообігу: збільшується ударний і хвилинний об'єм серця, знижується венозний тиск, підвищується швидкість кровообігу, зменшується об'єм циркулюючої плазми крові. Послаблюються і зникають явища гіпоксії, зменшуються симптоми серцевої недостатності: задишка, набряки, ціаноз. Позитивним у дії серцевих глікозидів є їх властивість підвищувати коефіцієнт корисної дії роботи серця. Під впливом серцевих глікозидів серце виконує більшу роботу, але при цьому споживання ним кисню не підвищується, тобто воно працює більш економно.

Позасерцеві ефекти серцевих глікозидів є наслідком їх кардіотонічної дії. Посилення діурезу розглядається як наслідок нормалізації кровообігу у великому колі та в нирках.

Дія серцевих глікозидів **на артеріальний тиск** неоднозначна. При порушенні кровообігу та зниженні АТ інотропний ефект призводить до підвищення АТ. При серцевій недостатності з явищами гіпертензії серцеві глікозиди сприяють зниженню АТ. При нормальному АТ препарати не змінюють його рівень.

Серцеві глікозиди конвалії та горищвіту мають заспокійливу дію.

Показання до застосування та взаємозамінність

Хронічна серцева недостатність (препарати наперстянки, адонізид, кардіовален, мепросциларин).

Гостра серцева недостатність (дигоксин, ланатозид, строфантин G, строфантинину ацетат, корглікон).

Короткочасна терапія застійної серцевої недостатності (амринон, мілринон).

Вегето-судинний невроз (адонізид, кардіовален).

Побічні ефекти СГ

1. Токсична дія СГ пов'язана з їх передозуванням, але частіше, коли застосовуються препарати наперстянки, оскільки вони більш здатні до кумуляції (дигітоксин > дігосин > препарати строфанту > препарати горищвіту, жовтушника, конвалії та морської цибулі).
2. Зниження скорочувальної здатності міокарда, наростання ознак серцевої недостатності.
3. Порушення ритму: брадикардія, тахікардія, аритмія, атріовентрикулярний блок.
4. Порушення функцій органів травлення. СГ у більш високих дозах підвищують тонус гладких м'язів, що призводить до посилення моторики системи травлення (діарея), спостерігається нудота, втрата апетиту, блювання центрального походження, біль у животі.
5. Порушення зору спостерігається у 95% випадках інтоксикації. Розвивається неврит зорового нерва, що призводить до порушення гами зор...

- го сприйняття: переважають жовтий і зелений кольори; порушуються також пропорції: зорове сприйняття йде в збільшеному або зменшеному вигляді (макро- та мікропсія).
6. Нервово-психічні порушення зустрічаються частіше у хворих похилого віку та проявляються безсонням, запамороченням, плутанням думок.
 7. Зменшуються функції нирок, значно знижується клубочкова фільтрація, збільшується маса тіла хворих.
 8. Місцевоподразнююча дія. Тому СГ вводять тільки у вену, внутрішньом'язово – з новокаїном.
 9. Алергічні реакції.

Протипоказання

Загальними протипоказаннями до застосування *серцевих глікозидів* є гострі запальні та дистрофічні зміни міокарда з порушенням ритму, шок, виражена брадикардія, синдром Адамса-Стокса-Морган'ї, стенокардія (застосування при стенокардії можливе тільки при наявності серцевої недостатності).

Застосування *строфантину* протипоказане при різних органічних змінах серця та судин, гострому міокардиті, ендокардиті, вираженому кардіосклерозі.

Засоби допомоги при отруєнні СГ

1. Відміна препаратів.
2. Унітіол, метіонін, L-цистеїн.
3. Введення препаратів, містять K^+ (панангін, калію хлорид).
4. ЕДТА і цитрат Na^+ зв'язують надлишок Ca^{++} в крові.
5. Антиаритмічні засоби (β -адреноблокатори, антагоністи Ca^{++} та інш.).
6. Коронаророзширюючі.
7. Вітамін С і пантотенова кислота.

Фармакокінетика

СГ складаються з аглікону (геніну) і цукрового залишку (глікону). Специфічна фармакологічна дія препаратів цієї групи пов'язана з агліконом. Цукрова частина має певний вплив на розчинність глікозидів, їх всмоктування, біодоступність та інші особливості фармакокінетики. Основною структурною аглікону є циклопентанопергідрофенантенове ядро, яке містить лактонне кільце. Співвідношення метильних і гідроксильних груп в агліконі визначає ліпофільні та гідроксильні властивості молекули. неполярними є препарати наперстянки пурпурової, які мають найбільш високу ліпофільність (дигітоксин), а полярними – препарати строфанту – водорозчинні.

Ліпофільні властивості забезпечують добре всмоктування глікозидів з органів травлення, здатність їх зв'язуватися з білком крові. Вони повільно метаболізуються у печінці. Перелічені властивості глікозидів, які мають виражену ліпофільність, призводять до їх кумуляції в організмі. Ефект препаратів наперстянки розвивається поступово, але зберігається тривалий час.

Водорозчинні полярні глікозили (строфанту, конваллі) не всмоктуються з органів травлення, слабо зв'язуються з білками крові, при введенні у вену швидко досягають клітин-мішеней – кардіоміоцитів. З організму виводяться протягом 24 годин (табл. 24).

За фармакокінетичними властивостями виділяють 3 групи СГ:

- а) швидкої дії й низької здатності до кумуляції (строфантин, корглікони);
- б) середньої тривалості ефекту, помірної здатності до кумуляції (дигітоксин, целанід, адонізид, метилдигітоксин);

- с) з тривалою дією та виразною здатністю до кумуляції (дигітоксин, ацетилдигітоксин).

Таблиця 24

Фармакокінетичні особливості дії серцевих глікозидів

Тривалість дії, дні		Всмоктування з ШКТ	Здатність до кумулювання
Коротка	Строфантин - 2-3	погане	не кумулює
	Корглікон – 3	погане	не кумулює
	Конвалотоксин – 3	погане	не кумулює
Середня	Целанід – 7	добре	кумулює
	Дигоксин – 7	добре	кумулює
Тривала	Ацетилдигітоксин – 13	добре	кумулює
	Дигітоксин -18	добре	кумулює

Таким чином, особливості фармакокінетики серцевих глікозидів з різних рослин визначають шляхи їх виведення і показання до застосування. Препарати наперстянки пурпурової виявляють сильний кардіотонічний ефект, який розвивається повільно і зберігається тривалий час. Випускаються вони у лікарських формах для перорального введення і застосування при хронічній серцевій недостатності. Препарати СГ строфанту і конвалії випускаються в ампулах, вводяться у вену, мають швидку, сильну і короточасну дію, що забезпечує фармакологічний ефект при гострій серцевій недостатності.

Препарати, які займають проміжне положення за виразністю ліпофільно-гідрофільних властивостей (дигоксин, целанід) вводять як перорально, так і у вену. Вони можуть бути використані як при хронічній, так і при гострій формах серцевої недостатності.

Умови раціонального застосування

Лікувальна тактика глікозидотерапії включає дві фази:

1. Дигіталізація (фаза насичення) буває швидкою, середньою та довгою. Препарат вводиться до появи вираженого терапевтичного ефекту без ознак інтоксикації. Добова доза препаратів наперстянки складає 2–2,5 мг, строфанту 0,6–1 мг.
2. Фаза підтримки забезпечує стабілізацію досягнутого рівня терапевтичного ефекту шляхом призначення препарату в підтримуючій дозі. Підтримуючу дозу можна розрахувати за формулою:

$$\text{ПД} = \frac{\text{НД} \times \text{К}}{100}$$

ПД – підтримуюча доза

НД – доза, що насичує

К – коефіцієнт елімінації

Як приклад наводимо коефіцієнти елімінації деяких препаратів: целанід – 20%, дигітоксин – 7%, ацетилдигітоксин – 10%, строфантин і корглікон – 40–50%.

Підтримуюча терапія може бути досить тривалою. Тривалість її залежить від тяжкості серцевої недостатності, в деяких випадках може зберігатися протягом усього життя.

Стандартизацію СГ проводять біологічним шляхом на жабах, кішках, голубах. В основу стандартизації покладено їх властивість у токсичних до-

зах у холоднокрровних тварин викликати систолічну, а у теплокрровних – діастолічну зупинку серця. Активність препарату порівнюють зі стандартним глікозидом і виражають в одиницях дії (ОД).

Фармакобезпека

1. *Серцеві глікозиди* несумісні з α - і β -адреноблокаторами, барбітуратами, місцевими анестетиками, аміназином, резерпіном, препаратами кальцію, заліза, симпатолітиками, α - і β -адреноміметиками, антиаритмічними, фуросемідом, спіронолактоном, антагоністами Ca^{++} , амфотерицином В, симпатоміметиками, іншими серцевими глікозидами. Інтоксикації СГ сприяє загальний дефіцит калію.
Гіпокаліємія, гіперкаліємія – посилюють токсичність СГ.
2. При поєднанні *серцевих глікозидів* з діуретиками-салуретиками, глюкокортикостероїдами можливе посилення їх токсичної дії внаслідок гіпокаліємії, що потребує одночасного застосування препаратів калію.
Для внутрішньовенного введення *глікозиди* розводять в ізотонічному розчині натрію хлориду.
3. Внаслідок кумуляції *серцеві глікозиди* викликають тяжку інтоксикацію. Тому лікування СГ потрібно проводити під суворим контролем лікаря.
4. *Строфантин* вводять повільно (протягом 5-6 хв.), оскільки швидко введення може викликати шок. Вводять 1 раз, рідко 2 рази на добу.
5. *Розчини амринону та мілринону* не можна поєднувати в одному шприці з розчинами, які містять декстрозу, фуросемід, буметанід, натрію гідрокарбонат.
6. Дітям молодшого віку призначають швидкоелімінуючі серцеві глікозиди (*строфантин, корглікон, дигоксин*), а старшого – *дигітоксин*.
7. Внутрішньом'язове введення *дигоксину, целаніду, строфантину* – болюче, небезпечне розвитком некрозів, не створює стабільної концентрації у крові.
8. Зниження ефективності СГ може бути при недостатності серцевих клапанів, дифузному міокардиті, дегенеративних змінах у міокарді, гострому міокардиті та перикардиті, гіпертермії, гіпертиреозі.
9. *Ацетилдигоксин β* – приймають після їди.

Порівняльна характеристика препаратів

Дигітоксин – препарат, що має максимальну ліпофільність. Всмоктується з органів травлення на 90-100%. Нирковий кліренс низький, тому біодоступність висока. Найменш полярний препарат, на 97% зв'язується з білком крові, 28% метаболітів виводяться через кишечник. Дигітоксин секретується з жовчі і піддається зворотньому всмоктуванню (ентерогепатичний цикл). Ефект при пероральному введенні розвивається через 2-4 години, максимум ефекту розвивається через 8-12 годин. Період напіввиведення 7 днів, кумулює. Доза насичення 1,2-1,6 мг на добу, якщо хворий не вживав 10 днів препарати дигіталісу. Підтримуюча доза 0,05-0,2 мг на добу або менше.

Дигоксин – препарат, у якого виражені ліпофільні та гідрофільні властивості, міститься в наперстянці шерстистій. На 60-85% він всмоктується в тонкій кишці, 20-25% знаходиться в плазмі в зв'язаному стані з білком. Метаболізується мало, 80% препарату виводиться з сечею в незмінному стані. Ефект при пероральному введенні розвивається через 1-2 години, максимум досягає через 6-8 годин. Час напіввиведення – 34 години. При внутрішньовенному введенні ефект розвивається через 15-30 хвилин, досягає мак-

симуму через 2-5 годин. Люди похилого віку більш вразливі до цього препарату, оскільки у них знижена клубочкова фільтрація. Препарат кумулює, але менше, ніж дигітоксин. Насичуюча доза дорівнює 0,75-1,5 мг, підтримуюча доза 0,125 – 0,5 мг/добу.

Кордигіт за характером дії подібний до інших препаратів наперстянки.

Ланатозид при застосуванні регос добре всмоктується у кишечнику, виявляє швидкий ефект. У порівнянні зі строфантином чинить більш сильну брадикардію. Наділений відносно малим кумулятивним ефектом.

Лантозид швидше всмоктується, наділений меншим кумулятивним ефектом.

Ацетилдигоксин бета є похідним дигоксину. Терапевтичний ефект настає досить швидко. Має помірну діуретичну дію.

Метилдигоксин діє на серцевий м'яз аналогічно іншим препаратам наперстянки, виявляє помірно виражений діуретичний ефект. Тривалість дії значно менша у порівнянні з дигітоксином, що обумовлено більш слабкою здатністю метилдигоксину до кумуляції.

Строфантин G складається з суміші СГ, які виділяють з насіння строфанту Комбе. Належить до полярних препаратів. Характеризується високою ефективною, швидкістю і короткою дією. Ефект при внутрішньовенному введенні настає через 5-10 хвилин, досягає максимуму через 15-30 хвилин. У строфанту більше виражена систолічна дія. Мало впливає на частоту серцевих скорочень, на провідність по пучку Гісса. Практично не має кумулятивного ефекту. Однак, якщо хворому раніше призначалися препарати серцевих глікозидів, до внутрішньовенного введення строфантину необхідно зробити перерву, оскільки дія строфантину може посилитись ефектом накопичених в організмі глікозидів наперстянки і викликати токсичні явища.

Корглікон містить суму глікозидів з листя конвалії. За характером дії близький до строфантину, не поступається йому за швидкістю дії. Препарат інактивується в організмі дещо триваліше, ніж строфантин, виявляє більш тривалий ефект. У порівнянні зі строфантином має більш виражену стимулюючу дію на блукаючий нерв.

Адонізид – новогаленовий препарат з трави горицивіту весняного, звичайно застосовується при порівняно легких формах серцевої недостатності кровообігу.

Кардіовален – комплексний препарат, до складу якого входить екстракт жовтушника, адонізид, настойка валеріани, екстракт глоду, натрію бромід. Ефективний при кардіосклерозі з явищами серцевої недостатності, вегетативних неврозх.

Метпроциларин незначно зменшує кількість серцевих скорочень, викликає незначний діуретичний ефект, має вазодилатуючу дію у хворих з хронічною серцевою недостатністю.

Нестероїдні кардіотонічні засоби

Амринон має пряму інотропну та вазодилатуючу дію на периферичні судини, збільшує серцевий викид, зменшує навантаження на серце. Інотропна дія препарату зумовлена пригніченням активності фосфодіестерази, накопиченням цАМФ та блокадою аденозинових рецепторів. Ефект розвивається через 2-5 хвилин і триває 1-2 години при парентеральному введенні. Може сприяти розвитку тромбоцитопенії, гіпотензії, викликати нудоту, блювання, аритмію. Застосовується тільки для короточасної терапії гострої і застійної серцевої недостатності.

Мітринон. Фармакодинаміка і показання до застосування близькі до амринону, не викликає тромбоцитопенію, більш активний (має у 20 разів вищу кардіотонічну активність, ніж амринон).

Сульмазол конкурує з аденозином, який пригнічує іотропну функцію **серця**, тоді як сульмазол покращує скоротливу активність міокарда.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Адонізид	краплі per os
Амрион (Весистол, Вінкорам, Інокор, Кордемкура)	р-н 5 мг/мл;
Апетилдигоксин-β (Новодигал)	табл. 0,1; 0,2 мг; р-н д/і 0,2 мг/мл
Дигітоксин (Дигілонг, Дигісидин, Дигітрин, Кардіотоксин, Користодигін, Натигал, Пуродигін)	табл. 0,07; 0,1 мг; р-н д/і 0,25 мг/мл; краплі per os
Дигоксин (Віноксин, Дилакор, Корагоксин, Ланікор, Ланоксин, Натоксин)	табл. 0,1; 0,25 мг; р-н per os 0,025%; р-н д/і 0,25 мг/мл
Кардіовален	р-н 15 мл
Корглікон	р-н д/і 0,06%
Кордигіт	табл. 0,8 мг
Лантозид	р-н 15 мл
Ланатозид Ц (Ізоланід, Цедигалан, Целанід)	табл. 0,8; 0,25 мг; р-н per os 0,05%
Мепросциларин (Кліфт, Талусин)	табл.; драже 0,25 мг
Метилдигоксин (Бемекор, Дигокор, Димекор, Ланіпрамід, Ланітоп)	краплі per os 0,6 мг/мл; табл. 0,1 мг; р-н д/і 0,1 мг/мл
Мілрион (Коротроп, Примакор)	р-н д/і 0,1%
Строфантин G	р-н д/і 0,05; 0,025%

АНТИАНГІНАЛЬНІ ЗАСОБИ

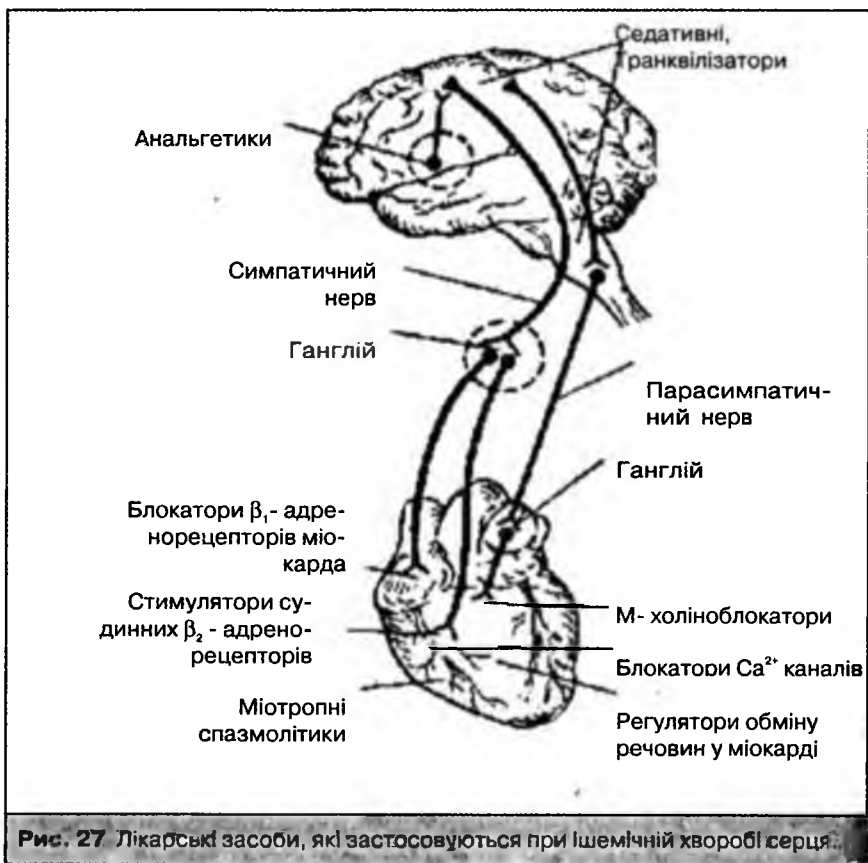
Антиангінальні засоби - препарати, що знижують потребу міокарда в кисні, поліпшують вільний кровообіг, підвищують постачання кардіоміоцитів киснем, оптимізують енергетичний обмін у клітинах міокарда.

Забезпечення роботи серця при ішемічній хворобі серця (ІХС) – стенокардії та інфаркті міокарда залежить, перш за все, від стану вільного кровотоку. Тому об'єктом фармакологічної дії при ІХС, у першу чергу, є механізм регуляції тону великих і малих (особливо артеріол) судин серця, зниження потреби міокарда в кисні, нормалізація метаболізму в міокарді, рівня фібриногену, протромбіну в плазмі крові і внутрішньосудинної агрегації тромбоцитів.

Класифікація та препарати

Засоби, що зменшують потребу міокарда в кисні та збільшують надходження кисню до міокарда		
Нітروвазодилатори: органічні нітрати та похідні сидноніміну*	Блокатори повільних кальцієвих каналів: дигідропіридини* фенілтаксіламіни** бензотіазепіни***	Різні препарати
Нітроглицерин Гліцерол тринітрат Ізосорбід динітрат Ізосорбід мононітрат Пентаеритритилу тетранітрат Молсидомін*	Амлодипін* (Норваск) Ніфедипін* Ісрадіпін* Нікардіпін* Верапаміл ** Галопаміл** Дилтіазем ***	Аміодарон

Засоби, що зменшують потребу міокарда в кисні - β -адреноблокатори		Засоби, що збільшують надходження кисню до міокарда, спазмолітичні засоби*, ефірні масла** та препарати різних груп***	Засоби, що підвищують стійкість міокарда до гіпоксії
Селективні та з внутрішньою симптоміметичною активністю*	Неселективні та з внутрішньою симптоміметичною активністю*		
Атенолол Метопролол Талінолол Ацебутолол *	Пропранолол Окспренолол * Піндолол*	Карбокромєн Дипіридамол Папаверину г/х* Дротаверин* Валідол** Пентоксифілін***	Гриметазидин Рибоксин Аденозинтрифосфорна кислота



Крім цих засобів, які складають основу сучасної терапії ІХС, широко використовують психоседативні препарати, антикоагулянти, тромболітики, вітаміни, протисклеротичні засоби, що підвищують стійкість міокарда до гіпоксії та ішемії (антиоксиданти, анаболічні, АТФ, аскорбінова кислота).

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
95	1676	6	6,3%	Гексобендин (Дитримін), нікорандин (Перизалол), бепридин (Кордіум), пінацидил, пентаеритритилу тетрагідрат (Дилкоран), нітрогліцерин ретард, сулодексид

Механізм дії

Нітровасодилатори зв'язуються з SH-групами ендогенних нітратних рецепторів всередині гладком'язових клітин, метаболізують у оксид азоту (NO) та S-нітрозотіолі, що викликає активацію аденілатциклази та накопичення внутрішньоклітинного цГМФ, який гальмує потік іонів кальцію у середину клітин та одночасно прискорює вихід із них цих іонів (нітрогліцерин (нітрогліцерин ретард), гліцерол тринітрат, ізосорбід динітрат, ізосорбід мононітрат, пентаеритритилу тетрагідрат).

Нітрогліцерин також стимулює утворення судинорозширювальних простагліцинів у стінці судин, рефлекторно стимулює виділення катехоламінів, які збільшують потік гальмівних імпульсів до судинорухового центру (клофелінподібний механізм).

Антиангінальний механізм **молсидоміну** подібний до нітрогліцерину, але для реалізації антиангінального ефекту не потребується взаємодії з SH-групами білків. Належить до пролікарських засобів: в організмі перетворюється на NO, що і зумовлює антиангінальний ефект.

Блокатори повільних кальцієвих каналів зменшують трансмембранний кальцієвий потік у середину кардіоміоцитів, клітин непосмугованої мускулатури судин і клітин Пейсмейкера внаслідок зменшення кількості функціонуючих каналів та скорочення терміну перебування кальцієвого каналу у відкритому стані. Механізм дії антагоністів кальцію є значно ширшим, ніж блокада кальцієвих каналів: безпосередній вплив на кальмодулін, пригнічення активності фосфодіестерази, вивільнення кальцію з внутрішньоклітинних депо та агрегації тромбоцитів.

Аміодарон (кордарон) неконкурентно блокує α - і β -адренорецептори, кальцієві і натрієві канали.

β -адреноблокатори блокують β_1 -рецептори міокарда, це усуває симпатико-адреналові впливи на міокард, що зумовлює зменшення роботи серця: зниження сили й частоти скорочень та зменшення потреби міокарда в кисні.

Дипіридамол пригнічує фермент аденозиндезаміназу, сприяє накопиченню аденозину в міокарді, що призводить до розширення невеликих коронарних судин.

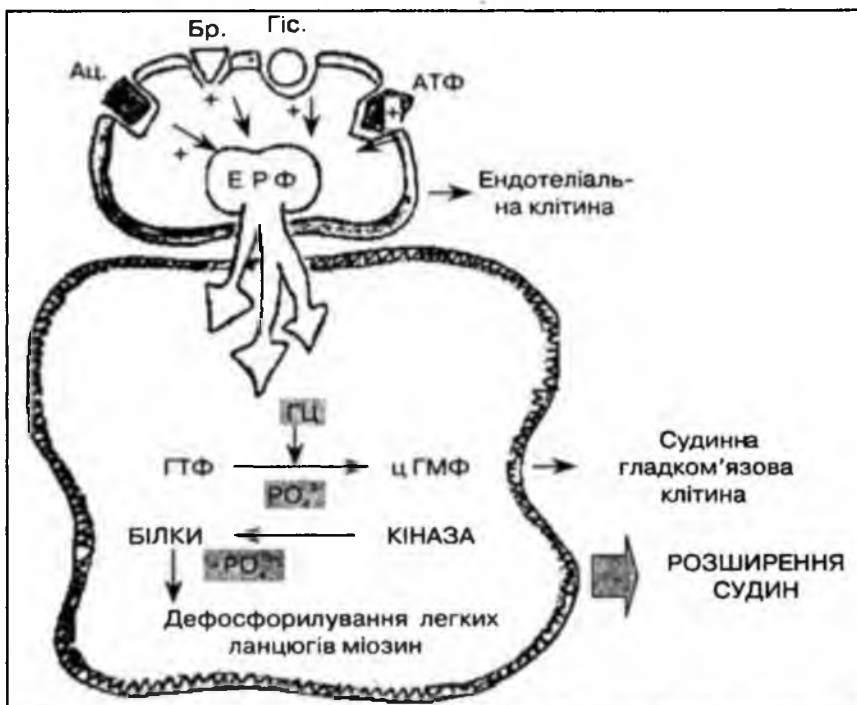


Рис.28 Механізм дії нітратів

При трансформації нітратів у нітрити вивільняється оксид азоту, (ендотеліальний релаксуючий фактор - ЕНО). Дія ЕНО стимулюється гістаміном (Гіс.), брадикиніном (Бр.), ацетилхоліном (Ац.) і АТФ.

ЕНО активує гуанілатциклазу (ГЦ), яка перетворює ГТФ у цГМФ.

цГМФ активує залізну кінразу, яка фосфорилує білки, останні каталізують реакцію дефосфорилювання легких ланцюгів міозину. Це призводить до розслаблення гладеньких м'язів.

Триметазидин забезпечує трансмембранне перенесення натрію, калію, підтримує гомеостаз у кардіоміоцитах.

Фармакодинаміка

Усі препарати наділені антиангінальним ефектом. Але кожна група антиангінальних засобів має свої особливості фармакодинаміки.

Так, **нітровасодилатори** викликають розширення вен та артерій; зменшення перед- та післянавантаження на міокард; зменшення діастолічного тиску та напруження стінки шлуночка, покращення перфузії міокарда (особливо зон ішемії), покращують кровообіг в субендокардіальних відділах і колатеральний кровообіг, зменшення центральних вазоспастичних рефлексів. Нітровасодилатори зменшують АТ, агрегацію тромбоцитів, підвищують ВЧТ і ВОТ, викликають рефлекторну тахікардію.

Нітрогліцерин (нітрогліцерин-ретард) знижує тонус переважно венозних судин міокарда, мозку, внутрішніх органів, сітківки, бронхів тощо.

Блокатори кальцієвих каналів зменшують силу та частоту скорочень серця; розширюють периферичні судини та коронарні артерії, змен-

мають післянавантаження на міокард; мають антигіпертензивний та антиаритмічний ефекти. Мають кардіопротекторну дію і здатність запобігати розвитку некрозу міокарда. Вони сприяють ощадливому розподілу кисню у поєднанні з тривалим розширенням вінцевих артерій.

Аміодарон (кордарон) володіє антиангінальним ефектом. Зменшуючи ЧСС, призводить до зменшення потреби міокарда у кисні. Препарат також зменшує опір коронарних артерій, що зумовлює покращення кровообігу у вінцевих судинах. Крім цього, аміодарон здатний сприяти підвищенню енергетичних резервів міокарда.

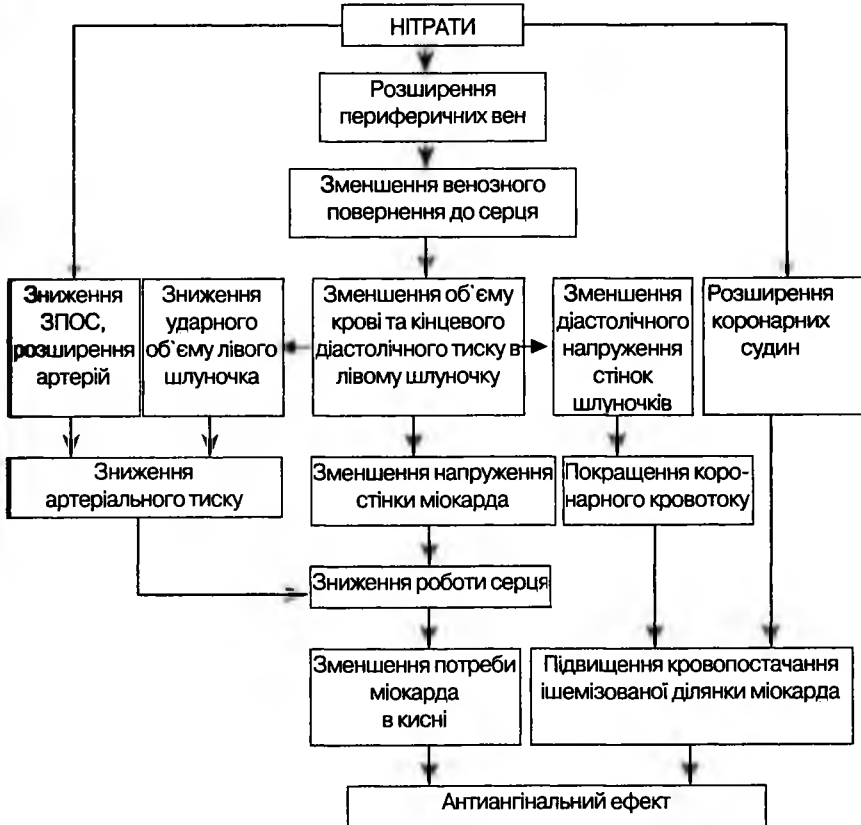


Рис. 29 Механізми антиангінальної дії нітратів

β-адреноблокатори зменшують силу та частоту серцевих скорочень (антиангінальний ефект), сповільнюють проведення імпульсу в автономній системі серця (антиаритмічний ефект), зменшують серцевий виштовх, адренергічну стимуляцію периферичних судин та вивільнення реніну нирками (антигіпертензивний ефект).

Крім того **пропранолол** виявляє седативний, бронхоспастичний, гіпоглікемічний ефекти. **Дипіридабол** має антиагрегантний ефект.

Дипіридабол і карбокромен збільшують колатеральний кровообіг і надходження кисню до міокарда.

Триметазидин нормалізує метаболічні процеси в зоні ішемії міокарда, зменшує ушкодження мембран клітин (викликане вільними радикалами), має антитромбоцитарну дію.

Механізм судинорозширювальної дії карбокромену пов'язаний з інгібуванням фосфодіестерази і накопиченням цАМФ, а також з підвищенням активності 5-нуклеотидази та утворенням аденозину.

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Купірування (сублінгвально – нітрогліцерин, ізосорбід динітрат, молсидомін) та профілактика нападів стабільної та нестабільної стенокардії (нітровоазодилатори, аміодарон).
2. Гострий інфаркт міокарда (внутрішньовенно – нітрогліцерин, гліцерол тринітрат, ізосорбід динітрат), відновлювальне лікування після ІМ (гліцерол тринітрат, ізосорбід динітрат, ізосорбід мононітрат).
3. Комплексна терапія гострої та хронічної серцевої недостатності (усі нітровоазодилатори).
4. Ішемічна хвороба серця (β -адреноблокатори, блокатори повільних кальцієвих каналів, ніфедипін – тільки пролонговані форми).
5. Гіпертонічна хвороба (ніфедипін, амлодипін (норваск, амлодипін 3Т), атенолол (атенолол-3Т), ісрадипін, нікардипін), гіпертонічний криз (ніфедипін).
6. Надшлуночкові тахіаритмії (атенолол (атенолол-3Т), верапаміл, галопаміл, дилтіазем), хронічна серцева недостатність (без тахікардії) та порушення периферичного кровообігу (ніфедипін, амлодипін (норваск, амлодипін-3Т), ісрадипін, нікардипін).
7. Судинні ураження головного мозку (ісрадипін, нікардипін).
8. Стенокардія напруження та тахіаритмії, гіпертонічна хвороба, інфаркт міокарда у відновлювальний період (β -адреноблокатори, триметазидин, рибоксин).
9. Профілактика головного болю судинного генезу (атенолол (атенолол-3Т), метопролол, пропранолол).
10. Профілактика нападів стенокардії напруження (нітрогліцерин ретард, атенолол (атенолол-3Т), карбокромен, дипіридамола),
11. Профілактика гіперкоагуляційного синдрому (дипіридамола).
12. Міокардіодистрофія (рибоксин).

Побічна дія

При прийомі **нітрогліцерину** можлива ортостатична гіпотонія, при прийомі останнього у вертикальному положенні – тахікардія, головний біль внаслідок підвищення внутрішньочерепного тиску. У великих дозах (більших, ніж терапевтичні) підвищується внутрішньочеревний тиск і виникає метгемоглобінемія.

Важливий побічний ефект **нітратів** – синдром “позбавлення”. Він проявляється погіршенням клінічного перебігу стенокардії і навіть смертю хворих через 1-2 доби після різкого припинення прийому препаратів. При застосуванні мазі або пластиру можливі алергічні реакції, подразнення шкіри.

При застосуванні **молсидоміну** можливий головний біль та невелике зниження артеріального тиску.

Побічні ефекти **блокаторів повільних кальцієвих каналів** (крім амлодипіну (норваск)) виражаються різкою артеріальною гіпотензією, брадикардією, слабкістю. При тривалому застосуванні можуть виникати запори атонічного характеру.

При тривалому прийомі великих доз **аміодарону** можливе виникнення атаксії, тремору, м'язової слабкості, нудоти, запору, гепатиту, рези-

стентної до холінолітиків синусової брадикардії, гіпотензії, серцевої недостатності, можливий розвиток гіпо- та гіпертиреозидизму, фотосенсибілізації, алергічних реакцій та зниження статевої активності. У випадках тривалого застосування аміодарону у хворих спостерігаються відкладання в епітелії рогівки очей ліпофусцину, порушення функції щитоподібної залози.

При застосуванні ***β-адреноблокаторів*** – у разі прийому неселективних препаратів – синусова брадикардія, артеріальна гіпотензія, серцева недостатність, бронхоспазм, виявлення ангіоспазму. Після швидкої відміни ***β-адреноблокаторів*** упродовж декількох діб може розвиватись синдром “відміни”.

Карбокромєн рідко викликає побічні ефекти. Останні виникають головним чином при передозуванні: брадикардія, головний біль, слабкість, нудота, блювання.

При застосуванні ***диніпридамолу*** можливі алергічні реакції, гіпотонія, синдром “обкрадання” (тобто зменшується кровопостачання ішемічних ділянок).

Протипоказання

Нітрогліцерин та інші органічні нітрати забороняється приймати хворим на глаукому, епілепсію, церебральні форми ГХ, при крововиливах у мозок.

Застосування ***молсидоміну*** протипоказане при кардіогенному шоці та тяжкій гіпотензії.

Абсолютними протипоказаннями до застосування ***блокаторів кальцієвих каналів*** є кардіогенний шок, тяжка застоїна серцева недостатність, виражена артеріальна гіпотензія, печінкова та ниркова недостатності, вагітність та лактація.

Протипоказаннями до прийому ***аміодарону*** є слабкість синусового вузла, гіпокаліємія, вагітність і лактація.

β-адреноблокатори не можна використовувати при застійній серцевій недостатності, бронхоспазмі, тяжких депресіях, інсулінотерапії.

Застосування ***карбокромєну*** протипоказане при виразковій хворобі шлунка, захворюваннях печінки й нирковій недостатності, атеросклерозі.

Диніпридамол не можна приймати при поширеному атеросклерозі вільцевих артерій.

Фармакобезпека

Препарати нітратів не потрібно призначати одночасно з вазодилататорами, блокаторами кальцієвих каналів, трициклічними антидепресантами, силденафілом.

При застосуванні ***нітрогліцерину*** та інших ***органічних нітратів*** слід урахувати, що безперервне тривале застосування їх призводить до толерантності, коли для досягнення ефекту потрібне збільшення дози, а іноді й частоти прийому. Це зумовлено дефіцитом сульфгідрильних груп, зниженням активності ферментів, які беруть участь у перетворенні нітратів.

Нітрати доцільно призначати з донаторами сульфгідрильних груп, антиоксидантами, комбінувати з ***β-адреноблокаторами***.

Потрібна обмеженість при призначенні ***нітрогліцерину*** у хворих з тяжким атеросклерозом судин головного мозку. Побічні явища можна зменшити комбінуванням нітрогліцерину з ментолом, кислотою ацетилсаліциловою, ***β-адреноблокаторами***.

Амлодіпін (норваск) є єдиним представником антагоністів кальцієвих каналів, що може безпечно застосовуватись при супутній вираженій серцевій недостатності (дослідження PRAISE).

Верапаміл, галопаміл не рекомендується комбінувати з β -адреноблокаторами, антиаритмічними засобами, інгальційними анестетиками, серцевими глікозидами.

Протипоказано поєднувати **дилтіазем** з лікарськими засобами, що викликають брадикардію, наприклад, з β -адреноблокаторами.

Усі **антагоністи кальцію** зв'язуються з білками плазми крові, тому в разі їх призначення з хінідином, серцевими глікозидами, антикоагулянтами, які здатні витіснитися з комплексів з білком, можливе підвищення їх концентрації.

Атенолол (атенолол-ЗТ) виявляє тривалішу дію в порівнянні з іншими β -адреноблокаторами.

Талінолол не викликає ортостатичної гіпотензії.

Пропранолол, окспренолол, піндолол викликають бронхоспазм та порушення периферичного кровообігу.

β -адреноблокатори не сполучають з наркотичними анальгетиками, інгібіторами холінестерази, трициклічними антидепресантами, препаратами ріжок.

Сполучення β -адреноблокаторів з лікарськими препаратами, які виявляють негативну іно- і хронотропну дію, може призвести до тяжких побічних явищ.

До їди приймають аміодарон (кордарон).

Після їди приймають метопролол, галопаміл.

Порівняльна характеристика препаратів

Нітровасодилатори

Нітросполуки є складними ефірами азотної кислоти. **Нітрогліцерин** є еталонним препаратом нітратів та антиангінальних засобів.

Нітрогліцерин викликає міотропну дію на м'язи судин, переважно розширює емкісні судини – крупні коронарні артерії, а також вени з подальшим збільшенням у них об'єму депонованої крові. За рахунок цього зменшується венозне повернення крові до серця і зменшується тиск у судинах малого кола. Виникає гемодинамічне розвантаження міокарда.

Нітрогліцерин через систему простагландинів E_1 допомагає звільненню простагліну (викликає вазодилатацію) з судинної стінки і пригнічує продукцію тромбоксану (фактора агрегації), тому зникає синдром внутрішньосудинної коагуляції, характерної для ІХС.

При сублінгвальному введенні нітрогліцерину ефект настає через 30 секунд і зберігається 15 – 30 хвилин.

Форми нітрогліцерину продовженої дії (Сустак, Нітро-Мак, Нітронг) одержують шляхом мікрокапсулювання нітрогліцерину на сорбентах. Нітродерм – пластр, є трансдермальною системою і забезпечує подовжену дію нітрогліцерину (близько 24 год.). Пролонговану дію має і **нітрогліцерин ретард**, який використовується для попередження нападів стенокардії при ІХС та ХСН.

Гліцерол тринітрат складається з фракцій нітрогліцерину, які всмоктуються швидко і повільно. Дія першої починається через 10 – 15 хвилин, а другої триває 8 – 10 годин. Застосовують для профілактики нападів стенокардії.

Ізосорбід динітрат є одним з основних антиангінальних препаратів для перорального застосування. Загальна тривалість дії препарату 4-5 годин і більше.

Ізосорбід мононітрат за характером дії близький до ізосорбиду динітрату, наділений більш високою біодоступністю та має більш тривалий період напіввиведення.

Пентаеритритилу тетранітрат при прийомі per os повільно всмоктується в кишечнику, викликаючи м'яку і тривалу (5 годин) антиангінальну дію (табл. 25).

Таблиця 25

Порівняльна характеристика нітровоазодилаторів

Препарат, лікарська форма	Спосіб введення	Поча- ток дії (хв)	Макси- мальний ефект	Трива- лість дії	Показання	
					купіру- вання нападу	профі- лактика нападу
Нітрогліцерин (таблетки, кап- сули, розчин)	Сублінгвально (під язик)	1-2	2-5 хв	10-30 хв	+	-
Тринітролонг (плівки)	Буккально (за щоку)	2-3	30-60 хв	3-5 год	+	+
Нітромазь	Трансдер- мально	15-60	1-2 год	3-8 год	-	+
Нітродерм (пла- стир)	Трансдер- мально	60-120	2-10 год	до 24 год	-	+
Сустак форте (таблетки)	Внутрішньо	20-30	45-120 хв	4-6 год	-	+
Ізосорбиду динітрат (таб- летки)	Сублінгвально Внутрішньо	3-10 20-50	20-40 хв 1,5-3 год	1-2 год 3-6 год	+	+
Ізосорбиду мо- нонітрат (таб- летки)	Внутрішньо	20-50	2-3 год	10-12 год	-	+
Пентаерит- ритил тет- ранітрат	Внутрішньо	10-50	2-3 год	10 год	-	+
Молсидомін	Внутрішньо	20	30-60 хв	4-6 год	-	+

Похідні сидноніміну

Молсидомін збільшує ємкість венозної системи, зменшує ударний об'єм, поліпшує колатеральний кровообіг, зменшує агрегацію тромбоцитів. Застосовують для профілактики нападів стенокардії. Виявляє антиангінальний ефект через 2-10 хв, тривалість його близько 5 год. Значно менше розвивається толерантність.

Блокатори кальцієвих каналів

Антагоністи кальцію поділяють на препарати:

Першого покоління: верапаміл, ніфедипін, дилтіазем.

Другого покоління: з повільним вивільненням діючої речовини.

Третього покоління: препарати нової хімічної структури: амлодипін (норваск), фелодипін, лацидипін.

Антагоністи кальцію мають кардіопротекторну дію і здатність запобігати розвиткові некрозу міокарда, тому вони мають перевагу перед іншими судинорозширювальними засобами при ІХС.

Верапаміл сприяє ощадливому розподілу кисню у поєднанні з тривалим розширенням вінцевих артерій.

Ніфедипін на відміну від верапамілу має більш виражену судинорозширювальну дію та не виявляє пригнічуючого впливу на провідну систему серця (слабка антиаритмічна активність). Антиангінальний ефект головним чином забезпечується за рахунок розширення вінцевих судин. Препарат приймають *per os* і сублінгвально для профілактики нападів стенокардії. Його дія починається через 30-60 хв, триває 4-6 год, іноді до 24 год.

Амлодипін (норваск) – препарат довготривалої дії. Ефект спостерігається до 50 годин. Норваск розширює периферичні артерії та таким чином знижує периферійний опір (постнавантаження), зменшуючи роботу серця. Оскільки ЧСС при цьому практично не змінюється, то зниження постнавантаження на серце призводить до зменшення споживання енергії та потреби міокарда у кисні. Препарат не викликає рефлекторної тахікардії, що робить його більш ефективним при лікуванні ішемії міокарда. Його можна використовувати як самостійно, так і в комбінації з іншими антиангінальними засобами у хворих зі стенокардією, резистентною до лікування нітратами, та адекватними дозами β -адреноблокаторів. У зв'язку з повільним розвитком ефекту краще переноситься, ніж дигідропіридинові похідні короткої дії.

Ісрадиніп не виконує пригнічуючого впливу на скоротність міокарда, викликає менше побічних ефектів, пов'язаних з вазодилатацією.

Нікардиніп застосовують при стенокардії напруження та спокою.

Галопаміл – новий препарат пролонгованої дії (випускається у фільм-таблетках і таблетках-ретард). Тривалість дії 6 годин.

Дилтіазем за дією близький до верапамілу, але дещо сильніше впливає на гладенькі м'язи судин і провідну систему серця (Табл. 26).

Таблиця 26

Порівняння блокаторів кальцієвих каналів

Препарат	T _{1/2} год.	Активність			Вплив на функції міокарда	
		антигіпертензивна	антиангінальна	протиаритмічна	скорочення	ЧСС
Дилтіазем	3-4	++	+++	++	↓↓	↓
Верапаміл	6	++	+++	+++	↓↓↓	↓↓
Ніфедипін	4	+++	+++	+	↓	↑
Нікардиніп	2-4	+++	+++	-	0	↑
Амлодипін	35-50	+++	+++	+	0	-

Позначення: (+) – ступінь активності; (-) – відсутність ефекту; ↑ – посилення та ↓ – послаблення відповідних функцій серця.

Різні препарати, що зменшують потребу міокарда в кисні

Аміодарон крім антиангінальної, володіє ще й антиаритмічною дією. При застосуванні не справляє вираженого впливу на системний артеріальний тиск.

Блокатори β -адренергічних рецепторів

Атенолол (атенолол-3Т) не наділений внутрішньою симпатоміметичною активністю. Порівняно з метопрололом має більш тривалу дію. Атенолол не порушує сон, емоційну сферу. Ефективний при вторинній профілактиці у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, та хворих на стенокардію. Зменшує некрози міокарда у хворих з травмами голови.

Метопролол - селективний β_1 -адреноблокатор, пригнічує стимулюючий ефект катехоламінів при фізичному і психоемоційному навантаженні, особливо у хворих з бронхіальною астмою і цукровим діабетом.

Талінолол – селективний β_1 -адреноблокатор. Застосування препарату у хворих на інфаркт міокарда сприяє обмеженню зони інфаркту та зменшує ризик розвитку аритмій. Діє антигіпертензивно без ортостатичної гіпотензії.

Ацебутолол має також антиаритмічну дію.

Пропранолол добре всмоктується слизовою оболонкою ШКТ, проникає крізь плацентарний бар'єр. Його застосовують при неефективності інших препаратів, для лікування стенокардії спокою, але особливо стенокардії напруження, при наявності супутніх ІХС аритмій та артеріальній гіпертонії. Припиняють застосування препарату при ІХС поступово.

Оксспренолол у порівнянні з пропранололом виявляє менш виражений вплив на силу і частоту серцевих скорочень, тому що наділений внутрішньою симпатоміметичною активністю. Пригнічує скорочувальну активність міокарда.

Піндолол за гіпотензивного дією менш активний, ніж пропранолол.

Засоби, що збільшують надходження кисню до міокарда

Дипіридамол є похідним піримідину. Дипіридамо

л знижує опір дрібних коронарних артерій, сприяє утворенню колатералей судин міокарда, підвищує кровопостачання міокарда, виявляє антиагрегаційну дію за рахунок посилення синтезу простагліцину і пригнічення тромбосану, покращує мікроциркуляцію міокарда.

Карбоксромен. Препарат збільшує коронарний кровотік, при тривалому застосуванні сприяє розвитку колатералей.

Папаверин викликає помірне розширення коронарних судин, пригнічує фосфодіестеразу, підвищує рівень цАМФ, знижує вміст кальцію в кардіоміоцитах.

Дротаверин наближається до папаверину, але дія дротаверину є вираженішою і тривалішою.

Валідол – розчин ментолу в ментоловому ефірі ізовалеріанової кислоти, рефлекторно викликає розширення коронарних судин.

Засоби, що підвищують стійкість міокарда до гіпоксії

Триметазидин нормалізує енергетичний обмін та електролітний баланс при ішемії. На фоні лікування препаратом значно зменшується споживання нітратів.

Рибоксин підвищує енергетичний баланс міокарда, позитивно діє на процеси обміну в міокарді. Покращує в'язкий кровообіг.

Аденозинтрифосфорна кислота бере участь у багатьох процесах обміну речовин. Посилює мозковий і в'язкий кровообіг.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Амлодипін (Норваск)	табл. 5; 10 мг
Амлодипін (Амлодипін-ЗТ)	табл. 5; 10 мг
Аміодарон (Кордарон, Альдарон, Аміодакор, Міодарон, Прокор, Ритмарон, Седакорон)	р-н д/л 0,05 г/мл; табл. 0,2
Атенолол (Атенолол-ЗТ, Азектол, Ало-Атенол, Атен, Атеніл, Атенобене, Атенолан, Аткардил, Бегакард, Блокотенол, Вазкотен, Дигнобета, Катенол, Коротенол, Ново-Атенол, Нортан, Ормідол, Панталол, Пренормін, Принорм, Синаром, Тензінол, Тенсимін, Унілок, Фалітонсин, Хайлотен)	табл. 0,05; 0,025; 0,1

Ацебутолол (Ацекор, Діасектрал, Молсон, Нептал, Прент, Сектраль)	табл. вкр. об. 0,2; 0,4; табл. 0,2; 0,4
Верапаміл (Апо-Верап, Ацупаміл, Веракард, Веракор, Верапабене, Дигновер, Ізоптин, Калан, Кордилокс, Лекоптин, Фалікард, Фіноптин, Фламон)	табл., драже 0,04; 0,08; 0,12; 0,24; капс. 0,12; 0,18; р-н д/і 0,25%
Галопаміл (Прокорум)	табл. 0,1
Гліцерол тринітрат (Сустак)	табл. 2,6; 6,4 мг
Дипіридамол (Віскор, Дипримол, Курантил, Парседил, Персантин)	табл. 0,025; 0,075; р-н д/і 0,5 %
Дилтіазем (Алгдізем, Анггізем, Апо-Дилтіаз, Блокальцин, Гербесер, Діакордин, Дилакор, Зильден, Мавіталон, Реталзем, Тіакем, Етізем, Діазем, Дилтісан)	табл. 0,03; 0,06; 0,09; 0,12; 0,18; капс. 0,09; 0,12; 0,18; пор. д/і 0,025
Ізосорбід динітрат (Апо-ІСДН, Аеросоніт, Дигнонітрат, Ізо Мак, Ізолонг, Ізокет, Кардикет, Кардикс, Майкор Ретард, Рифлок, Седокард, Нітросорбід, Сорбідин, Етидиніз)	табл. 0,005; 0,01; 0,03; капс. 0,02; 0,04; 0,06; 0,1; р-н д/інф. 0,2; 1 мг/мл; лінгвал. аер. 1,25 мл/доза; мазь 0,1 г/г; р-н д/і 0,1 %
Ізосорбід мононітрат (ІС 5 Моно-ратіофарм, Ізомоніт Гексал, Імдур, Кардикс Моно, Корангін, Монолонг, Моночинкве, Пентакард, Олікард, Елантан, Узосорб)	капс., табл. 0,02; 0,04; 0,06
Ісрадіпін (Дина-Кірк, Ломір, Прескал, Ребриден)	табл. 2; 2,5; 4 мг; р-н д/і 0,0001 г/мл
Карбокромен (Іntenкордин, Карбокромен, Кропоз, Унтекаїн)	драже 0,075; капс. кишк. розч. 25; 50 мг
Метопролол (Белок, Беталок, Вазокардин, Корвітол, Лопресор, Метогексал, Метолол, Пресолол, Спесикор, Егілок)	р-н д/і 1 мг/мл; табл. 0,1; 0,05; 0,15; 0,025; драже 0,1
Молсидомін (Корвамін, Корвасал, Лопіон, Сиднофарм)	табл. 2; 4; 8 мг
Нікардипін (Баризин, Пердипін)	табл. 0,01; 0,02; 0,03; 0,04
Нітрогліцерин (Нітрогліцерин ретард, Адеситрин, Гілустенон, Майкор Нітроспрей, Депоніт, Нісконітрин, Ніт-Рет, Нітрадиск, Нітрангін, Нітро Мак, Нітро-Дур, Нітрогранулонг, Нітромінт, Нітронг, Тринітролонг)	табл. 6,4; 2,6 мг; р-н д/і 5 мг/мл; капс. 0,009; 0,0065; тбс 16; 32 мг; лінгвал. аер. 0,4 мг/доза; мазь 2 %; конц. д/інф. 1; 5 мг/мл
Ніфедипін (Адалат, Аніфед, Гіперніал, Дигноконстант, Зенусин, Кальцигарт, Кордипін, Коринфар, Ніфедене, Ніфедипат, Ніфекард, Осмо-Адалат, Прокардіа, Фенігідін)	капс. 0,005; 0,01; 0,02; р-н д/і 0,0001 г/мл; кап. per os 0,02 г/мл; драже 0,01; 0,02
Окспренолол (Каптол, Кордекс, Слоу-Гразикор)	табл. 20; 40; 80; 160 мг; пор. д/і 2 мг
Пентаеритритил тетранітрат (Дилкоран, Ериніт, Нітропектор)	табл. 0,08; 0,02; 0,01
Піндолол (Апо-Піндол, Віскен, Піндомекс)	табл. 0,005; 0,01; 0,015; р-н д/і 0,02 %
Пропранолол (Анаприлін, Індерал, Ікорал, Обзидан, Пропранобене)	табл. 0,01; 0,02; 0,04; 0,08; р-н д/і 2,5 мг/мл
Рибоксин (Інозіс-Ф, Інозин, Авірал, Делімум, Ізоприносин)	табл. 0,2; 0,5; капс. 0,2; р-н д/і 0,02 г/мл
Талінолол (Корданум)	драже 0,05; 0,1
Триметазидин (Предуктал)	табл. 0,02

ПРОТИАРИТМІЧНІ ПРЕПАРАТИ

Протиаритмічними називають препарати, які нормалізують порушення ритму серцевих скорочень, попереджають або усувають виникнення аритмій.

Нормальна функція серця забезпечується такими властивостями міокарда: автоматизм, збудливість, провідність і скоротність. Ці властивості, а також вплив ЦНС забезпечують нормальний ритм роботи серця, який підтримується завдяки ритмічній генерації імпульсів у Р-клітинах провідної системи, а також здатність кардіоміоцитів до синхронного скорочення. Автоматизмом наділені різні відділи міокарда, але в цілому для серця характерна субординація в його виявленні: автоматизм верхніх відділів міокарда пригнічує автоматизм нижніх відділів.

Нормальний серцевий ритм визначається також швидкістю проведення нервового збудження, тобто часом поляризації, деполяризації, реполяризації.

Властивості міокарда, що визначають серцевий ритм, автоматизм, збудливість і провідність, залежать від електролітного обміну. Останній включає обмін іонів K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} .

Na^+ - позаклітинний іон, проникає в клітину в момент деполяризації. Концентрація Na^+ в організмі завжди достатня, тому рідко виникає порушення обміну Na^+ , що могло б суттєво впливати на серцевий ритм.

K^+ - внутрішньоклітинний іон. Дефіцит K^+ призводить до розвитку тахікардії. Надлишок K^+ викликає сповільнення ритму (зниження збудливості та провідності).

Ca^{2+} сприяє посиленню збудливості, провідності та скоротності міокарда. Антагоністами Ca^{2+} є K^+ і Mg^{2+} .

Крім внутрішніх регуляторів ритму серця існують також зовнішні, до яких відноситься вегетативний відділ нервової системи. Так, парасимпатичний нерв (блукаючий) сповільнює серцевий ритм, а симпатичний – прискорює.

Порушення серцевого ритму можливе при таких захворюваннях як ішемічна хвороба серця, склероз вінцевих судин, гіпертонічна хвороба, міокардит, токсичне ураження міокарда, ревматизм, ревмокардит, серцева недостатність, пороки серця.

Порушення автоматизму призводять до зміни серцевого ритму. Зокрема, зміна швидкості генерації біоелектричних імпульсів у синусовому вузлі, провіднику ритму I порядку, призводять до сповільнення або прискорення ритму. Якщо порушується синхронність процесів реполяризації і деполяризації, виникає різниця потенціалів між сусідніми ланками провідної системи, тобто виникають ектопічні (патологічні) осередки збудження. Вони можуть виникати в різних відділах міокарда і призводити до виникнення позачергових імпульсів, які спричиняють порушення скорочення міокарда (пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія).

Порушення провідності призводить до виникнення блукаючих біоелектричних хвиль, що викликає порушення серцевого ритму (брадикардія), блокаду серця. При одночасному порушенні автоматизму та провідності розвиваються такі патологічні зміни, як миготлива аритмія, миготіння передсердь, фібриляція.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
59	1410	2	3,4%	Ібутилід (Корверт), нібентан

Класифікація протиаритмічних засобів

Засоби, що усувають тахіаритмію			
Мембраностабілізуючі	β -адреноблокатори	Продовжуючі реполяризацію	Блокатори Ca^{2+} каналів. Препарати K^{+} .
Хінідин Новокаїнамід Праймалін Морацизин Дизопірамід Лідокаїн Фенітоїн Пропафенон Етацизин	Атенолол Пропранолол Метопролол Соталол Ацебутолол Надолол	Аміодарон	Верапаміл Калію та магнію аспарагінат

Засоби, що усувають брадіаритмію	
M-холінолітики	β -адреноміметики
Атропіну сульфат	Ізопреналін Добутамін

Механізм дії

Мембраностабілізуючі засоби перешкоджають транспорту Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- крізь мембрани кардіоміоцитів, уповільнюють деполяризацію та реполяризацію (хінідин, новокаїнамід, дизопірамід), скорочують потенціал дії (лідокаїн). Хінідин пригнічує транспорт не тільки Na^+ , Ca^{2+} , а також окисновідновних процесів, знижує тонус *p. vagus*.

β -адреноблокатори порушують надходження іонів натрію в період деполяризації в синусовому провіднику ритму та в гетеротропних і ектопічних провідниках ритму.

Аміодарон (кордарон) – антиаритмічна дія цього препарату пов'язана з його здатністю викликати продовження потенціальної дії клітин серцевого м'яза (завдяки збільшенню тривалості реполяризації, однією з причин якої є блокування калієвих каналів клітинних мембран) та ефективного рефрактерного періоду передсердь, шлуночків серця, АВ вузла, пучка Гіса, волокон Пуркін'є, що супроводжується зниженням автоматизму синусового вузла, уповільненням АВ провідності, зниженням збудження кардіоміоцитів. Усе це зумовлює зменшення серцевого ритму.

Блокатори Ca^{2+} каналів (верапаміл) пригнічують перенесення іонів кальцію "повільними" кальцієвими каналами, чим уповільнюють спонтанну деполяризацію клітин в ектопічних осередках.

Калію та магнію аспарагінат нормалізує рівень калію у клітинах. Внаслідок цього знижується швидкість спонтанної деполяризації у клітинах провідної системи, що нормалізує рівень скорочень серця.

Блокуюча дія протиаритмічних препаратів на транспорт іонів

Групи, препарати	Дія на				
	іонні канали			адрено-рецептори	
	Na ⁺	Ca ²⁺	K ⁺	α_1	β_1
Блокатори натрієвих каналів					
Хінідин	+++		++	+	
Новокаїнамід	+++		++		
Дизопірамід	+++		++		
Лідокаїн	+				
Пропафенон	+++				
Етмозин	+++				
Блокатори кальцієвих каналів					
Верапаміл	+	+++		++	
Блокатори калієвих каналів					
Аміодарон	+	+	+++	++	++
β – адреноблокатори					
Пропранолол	+				+++
Метопролол	+				+++

М-холінолітики усувають вплив блукаючого нерва на провідну систему серця.

β -адреноміметики збуджують β_1 -адренорецептори серця, збільшують вміст Ca²⁺ та цАМФ у кардіоміоцитах, що поліпшує вентрикулярну провідність, підвищує збудливість міокарда.

Фармакодинаміка

Нормалізація серцевого ритму.

Показання до застосування та взаємозамінність

Передсердна тахікардія (аміодарон (кордарон), дизопірамід, метопролол, ацебутолол, надолол, верапаміл).

Шлуночкова тахікардія (аміодарон (кордарон), атенолол (атенолол-ЗТ), хінідин, новокаїнамід, праймалін, морацизин, лідокаїн, пропафенон, етацизин, пропранолол, соталол).

Передсердна екстрасистолія (аміодарон (кордарон), морацизин, дизопірамід, пропранолол, метопролол, ацебутолол, надолол, верапаміл).

Шлуночкова екстрасистолія (аміодарон (кордарон), хінідин, новокаїнамід, праймалін, морацизин, дизопірамід, лідокаїн, пропафенон, метопролол, соталол, ацебутолол, надолол, калію та магнію аспарагінат).

Суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія (аміодарон (кордарон), хінідин, праймалін, морацизин, дизопірамід, метопролол, соталол, верапаміл, калію та магнію аспарагінат).

Миготлива аритмія (хінідин, новокаїнамід, атенолол (атенолол-ЗТ), праймалін, морацизин, пропранолол, калію та магнію аспарагінат).

Передозування серцевих глікозидів (праймалін, морацизин, фенітоїн, калію та магнію аспарагінат).

Операції на серці, великих судинах та легенях (новокаїнамід).

ІХС (ацебутолол, калію та магнію аспарагінат).

ГХ (аміодарон (кордарон), β -адреноблокатори, верапаміл).

Брадіаритмії, передсердно-шлуночкова блокада (атропін сульфат, ізопреналін, добутамін).

Стенокардія (аміодарон (кордарон)).

Побічна дія

Диспепсичні явища, зниження АТ, шум у вухах, запаморочення, серцева недостатність - **хінідин**.

Алергічні реакції, сухість у роті, ускладнення сечовиділення - **дизопірамід**.

Седативна дія, бронхоспазм, звуження периферичних судин - **пропранолол**.

При тривалому прийомі високих доз **аміодарону** можливе виникнення атаксії, тремору, м'язової слабкості, нудоти, запору, гепатиту, резистентної до холінолітиків синусової брадикардії, гіпотензії, серцевої недостатності, можливий розвиток гіпо- та гіпертиреозидизму, фотосенсибілізації, алергічних реакцій та зниження статевої активності.

У випадках тривалого застосування **аміодарону** у хворих спостерігаються відкладання в епітелії рогівки очей ліпофусцину, порушення функції щитоподібної залози.

Зменшення сили серцевих скорочень, АТ - **верапаміл**.

Підвищення автоматизму та збудливості міокарда, тахікардія - **ізодипин**.

Аритмогенні реакції - **фенітоїн**.

Підвищення АТ - **дизопірамід**.

Алергічні реакції, блювання, головний біль, артеріальна гіпотензія, судороги, порушення провідності міокарда - **новокаїнамід**.

Запор, гастроентерит, бронхоспазм, запаморочення, безсоння, анемія, лейкопенія, агранулоцитоз - **пропафенон**.

Препарати калію подразнюють слизову оболонку травного каналу, викликають парестезії, блювання, діарею.

Протипоказання

Серцева недостатність, порушення провідної системи серця (хінідин, новокаїнамід, дизопірамід, морацизин, пропафенон, аміодарон (кордарон)).

Гіпотонія (хінідин, новокаїнамід, морацизин).

Ниркова, печінкова недостатність (новокаїнамід, морацизин, хінідин).

Кардіогенний шок, аритмія, пов'язана з інтоксикацією серцевими глікозидами, різка брадикардія (дизопірамід, пропафенон, аміодарон (кордарон)).

Бронхіальна астма (пропафенон, пропранолол).

Вагітність, лактація, тромбocyтopenічна пурпура (хінідин).

Паркінсонізм (новокаїнамід).

Глаукома, аденома передміхурової залози (хінідин, новокаїнамід, праймалін, морацизин, дизопірамід).

Кардіогенний шок, синусова брадикардія, артеріальна гіпотензія, міастенія, порушення провідності, бронхоспазм (пропафенон).

Брадикардія, гіпокаліємія, вагітність (аміодарон (кордарон)).

Інтоксикація серцевими глікозидами (хінідин, новокаїнамід).

Гіпо- та гіперфункція щитоподібної залози (аміодарон (кордарон)).

Фармакобезпека

Протиаритмічні засоби несумісні з β-адреноміметиками, пероральними антидіабетичними засобами, психостимуляторами, інгібіторами холінестерази, седативними, серцевими глікозидами, холіноміметиками, ізоніазидом та його похідними, левоміцетином, кумарином, ацетилсаліциловою кислотою, тетурамом, нейролептиками, транквілізаторами.

Хінідин -- високотоксичний препарат, може викликати серцеву недостатність. До хінідину можлива ідіосинкразія, тому потрібно визначати чутливість організму до препарату.

Новокаїнамід не слід застосовувати з сульфаніламидами (конкурентний антагонізм); з хінідином, ксикаїном, серцевими глікозидами (пригнічення функцій серця). При в/в введенні новокаїнамідів можливий колапс.

Хінідин, новокаїнамід, дизопірамід, етмозин здатні знижувати артеріальний тиск і серцевий викид (кардіодепресивна дія).

Етмозин несумісний з інгібіторами МАО. Солі калію несумісні з серцевими глікозидами.

Дифенін несумісний з гентаміцином, дигітоксином, прозерином, ізадрином, сульфаніламидами.

Токсичність **препаратів калію** зростає при недостатності надниркових залоз. Їх треба обережно застосовувати при порушеннях передсердно-шлуночкової провідності та екскреторної функції нирок.

Не можна змішувати розчини **добутаміну** в одному шприці з розчинами лугів.

Лідокаїну гідрохлорид призначають внутрішньовенно крапельно, повільно.

Перед їдою приймають хінідин, аміодарон (кордарон), а після їди - фенітоїн, верапаміл, аспарагінат калію та магнію.

Порівняльна характеристика

Аміодарон (кордарон) поліпшує коронарний кровообіг, усуває ішемію серця, яка часто стає самою причиною аритмії, усуває фібриляцію та миготіння передсердь. Антиаритмічний ефект розвивається через 6-8 днів. При короткочасному використанні аміодарон не токсичний.

Хінідин -- алкалоїд хінного дерева, пригнічує автоматизм, збудливість, провідність і скоротність серцевих м'язів. Препарат пригнічує ЦНС, має анальгезуючий і жарознижувальний ефекти, зменшує тонус периферичних судин, виявляє місцево-анестезуючу дію, посилює скорочення міометрія, має кумулятивний ефект.

Новокаїнамід на відміну від хінідину наділений менш вираженою кардіотоксичною дією, має гіпотензивний і антихолінергічний ефекти. Кальцієві канали блокуються новокаїнамідом меншою мірою, ніж хінідином.

Праймалін може викликати зниження артеріального тиску. Має місцевоанестезуючу, холіноблокуючу активність.

Морацизин вибірково уповільнює проведення імпульсу в інфарктній зоні. Препарат не впливає на скоротливу активність міокарда, для нього характерні також М-холіноблокуюча та коронаророзширююча дії.

Дизопірамід є дуже ефективним протиаритмічним засобом, але на відміну від хінідину сприяє підвищенню АТ. Застосовують при загрозливих для життя шлуночкових аритміях. Має хінідиноподібну дію. Значно краще переноситься хворими.

Лідокаїн -- місцевий анестетик, при внутрішньовенному введенні викликає виражену, але короткочасну антиаритмічну, а також невелику коронаророзширюючу та калійзберігаючу дії, не зменшує скорочення міокарда. Застосовують його для негайної ліквідації тахікардії і фібриляції шлуночків при гострому інфаркті міокарда.

Фенітоїн діє аналогічно лідокаїну, але відрізняється більш м'якою дією та можливістю ентерального застосування. Пригнічуючи ЦНС, препарат послаблює її вплив на діяльність серця, що є особливо важливим при інтоксикації СГ. Тому фенітоїн головним чином застосовують для усунення

шлуночкових екстрасистолій, зумовлених інтоксикацією СГ. Ефективність його у таких випадках дуже велика (50-90%).

Пропафенон викликає слабку β -адреноблокуючу дію, блокує кальцієві канали. Застосовується для купірування небезпечних для життя шлуночкових аритмій.

Етацизин на відміну від інших мембраностабілізуючих препаратів діє на частину каналу, яка знаходиться на внутрішній поверхні мембрани. Застосовується для купування загрозливих для життя шлуночкових аритмій.

Пропранолол. Суттєве значення у його фармакодинаміці має седативний вплив на ЦНС і нормалізуюча дія на обмін речовин у міокарді. При вживанні препарату можливе зниження скорочувальної здатності міокарда та бронхоспазм.

Атенолол (атенолол-3Т) ефективний при надшлуночковій тахіаритмії. Препарат сприяє переходу тахіаритмічної форми миготливої аритмії у брадикардію.

Метопролол - кардіоселективний β_1 -адреноблокатор. Застосовують при стенокардії напруження, у ранній стадії інфаркту міокарда, для профілактики повторних інфарктів міокарда.

Соталол є невибірковим блокатором β_1 і β_2 -адренорецепторів, разом з тим за електрофізіологічними властивостями належить до антиаритмічних препаратів. При тривалому застосуванні значно переважає ефективність різних антиаритміків. Препарат має виражену антиангінальну дію та пригнічує скорочення міокарда.

Ацebutолол наділений внутрішньою симпатоміметичною та мембраностабілізуючою активністю, при застосуванні у середніх терапевтичних дозах не має суттєвого впливу на непосмутовані м'язи бронхів та периферичних артерій. Не впливає на вуглеводний і ліпідний обмін.

Надолол на відміну від інших невибіркових β -адреноблокаторів не знижує ниркової кровотік і швидкість клубочкової фільтрації. У зв'язку з тривалим ефектом може застосовуватись 1 раз на добу.

Верапаміл. Антиаритмічна і негативна інотропна дія препарату зумовлена його впливом на транспорт кальцію в кардіоміоцитах. Верапаміл зменшує адренергічну стимуляцію, збільшує час проведення збудження в синусовому та атріовентрикулярному вузлах. Препарат найбільш ефективний при тахіаритміях передсердного походження. При суправентрикулярній тахікардії верапаміл викликає ефект у 100% випадків.

Калію та магнію аспарагінат застосовується у разі допоміжної терапії при порушеннях серцевого ритму, в тому числі при аритміях, які викликані передозуваннями серцевими глікозидами.

Атропіну сульфат усуває вплив блукаючого нерва на серце, ефективний при брадикардії, що зумовлена його підвищеною активністю.

Адреноміметичні засоби поліпшують атріовентрикулярну провідність і підвищують збудження міокарда. Застосовуються адреноміметичні засоби дуже обережно, у крайніх випадках, оскільки вони значно підвищують споживання кисню міокардом і порушують у ньому процес обміну. Вони можуть призвести до тахіаритмії шлуночків через посилення в них автоматизму і збудливості.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Аміодарон (Кордарон, Альдарон, Аміодакор, Міодарон, Прокор, Ритмарон, Седакорон)	табл. 0,02; 0,05; р-н д/л 3 мл

Атенолол (Атенолол-ЗТ, Апо-Атенол, Атен, Атенобене, Атеносан, Аткардил, Блокотен, Дигнобета, Катенол, Ормідол, Пренормін, Теноблок, Тензинор, Унілок, Фалітонзин, Хайпотен)	табл. 0,05; 0,025; 0,1
Атропіну сульфат (Атромед, Атропін-Дарниця)	крап. оч. 10 мг/мл; р-н д/і 0,1%
Ацebutолол (Ацекор, Діасектрал, Молсон, Нептал, Прент, Сектраль)	табл., вкр. об. 0,2; 0,4; табл. 0,2; 0,4
Верапаміл (Апо-Верап, Ацупаміл, Веракард, Веракор, Верапабене, Дигновер, Ізоптин, Калан, Корілокс, Лекоптин, Фалікард, Фіноптин, Фламон)	табл., драже 0,04; 0,08; 0,12; 0,24; капс. 0,12; 0,18; р-н д/і 0,25%
Дизопірамід (Дизокорт, Дикорантил, Корапейс, Нормасе, Палпітін, Ритмодан, Ритмілен)	капс. 0,1; 0,15; р-н д/і 0,01 г/мл
Добутамін (Добужект, Добутрекс)	р-н д/і 0,05; 0,1 г/мл;
Етаизин (Етаизин)	табл., вкр. об. 0,05
Ізопреналін (Ізадрин, Новодрин)	табл. 5 мг
Калію та магнію аспарагінат (Аспаркам, Панангін)	табл. 0,35; р-н в/в 500 мл
Лідокаїн (Аритмал, Ксилодонт, Ксилокаїн, Лігнокаїн, Лідестин, Лідокард, Нурокаїн, Октокаїн, Ксикаїн)	р-н д/і 0,5; 1; 2%
Метопролол (Белок, Беталок, Вазокардин, Корвітол, Лопресор, Метогексал, Метолол, Пресолол, Спесикор, Егілок)	р-н д/і 1 мг/мл; табл. 0,1; 0,05; 0,15; 0,025; драже 0,1
Морацизину гідрохлорид (Етмозин)	табл., вкр.об. 0,1
Надолол (Апо-Надол, Коргард, Солдол)	табл. 0,04; 0,08; 0,16
Новокаїнамід (Прокаїнамід, Ритмін, Пронестил)	табл. 0,25; ампл. 0,1 г/мл
Праймалін (Нео-Гілуритмал)	табл. 0,02
Пропафенон (Аритмол, Нормортимін, Пролекофен, Пропранорм, Ритмонорм)	табл. 0,15; 0,3; ампл. 3,5 мг/мл
Пропранолол (Анаприлін, Індерал, Ікорал, Обзидан, Пропранобене)	табл. 0,01; 0,02; 0,04; 0,08; р-н д/і 2,5 мг/мл
Соталол (Гілукур, Дароб, Лоритмік, Сотакскал, Тахіталол)	табл. 0,08; 0,16; р-н д/і 0,01 г/мл
Фенітоїн (Гідантал, Дифенін, Фенгідан)	табл. 0,5
Хінідин (Кінлентин, Хінідину сульфат, Хініпек)	табл. 0,2; 0,3

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

Гіпотензивними препаратами називають лікарські засоби, які знижують артеріальний тиск і застосовують для лікування гіпертонічної хвороби.

Дія гіпотензивних засобів може бути спрямована на різні ланцюги регуляції тонуусу судин.

Існує 2 механізми регуляції судинного тонуусу: пресорний (вазоконстрикторний) і депресорний (вазодилатуючий), які реалізуються за участю основних нейрогуморальних факторів (Табл.28).

Таблиця 28

Нейрогуморальна регуляція тонуусу судин

ВАЗОКОНСТРИКТОРИ	ВАЗОДИЛЯТОРИ
звужують	розширюють
1. Адреналін	1. Ацетилхолін
2. Норадреналін	2. Брادیкінін
3. Ангіотензин II	3. Гістамін

4.Вазопресин (АДГ)	4.Серотонін
5.Простагландин F _{2α}	5.Дофамін
6.Тромбоксан А ₂	6.Аденозин, АТФ (пурини)
7. Ендотеліальний констрикторний фактор	7.Простагландин Е
	8. Простагландин PG-I ₂
	9.Ендотеліальний релаксуючий фактор (NO)

Дія гіпотензивних засобів може бути спрямована на нервову систему: кору, гіпоталамус, судиноруховий центр, вегетативні ганглії, симпатичні постгангліонарні волокна і адренорецептори;
- поза нервовою системою: на непосмутовані м'язи стінок судин, міокард, гормональну систему, нирковий діурез і тканинний метаболізм.

Класифікація антигіпертензивних засобів

Засоби, що пригнічують активність симпатичної нервової системи		Вазодилататори прямої та непрямі дії	Засоби для комплексного лікування гіпертонічної хвороби та комбіновані препарати
Переважно центральної дії	Периферичної дії	8. Селективні блокатори кальцієвих каналів*	15. Діуретики
1. Стимулятори центральних α ₂ -адренорецепторів	β-адреноблокатори (кардіоселективні та некардіоселективні)		
2. Селективні агоністи імідазолінових рецепторів	4. α ₁ -адреноблокатори	9. Інгібітори АПФ*	16. Засоби, які пригнічують ЦНС
	5. α ₁ +β-адреноблокатори	10. Блокатори ангіотензинових II рецепторів*	
	6. Гангліоблокатори	11. Блокатори серотонінових рецепторів*	
	7. Симпатолітики	12. Активатори калієвих каналів*	
		13. Периферичні вазодилататори	
		14. Міотропіні спазмолітики	

ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ АКТИВНІСТЬ СИМПАТИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
центральної α ₂ -адреноміметики				
6	193	-	-	-
агоністи імідазолінових рецепторів				
4	36	1	25	Рілметидин

<i>β-адреноблокатори</i>				
34	138	8	23%	<i>Соталол</i> (Дароб, Сотатегсал, Согалекс, Соталол), <i>пенбутолол</i> (Бетапресин), <i>бетаксоллол</i> (Локрен, Бетоптик), <i>бісопролол</i> (Конкор), <i>левобунолол</i> (Бетаган), <i>індорамін</i> (Доралезе), <i>картеолол</i> (Картрол), <i>небіволол</i> (Небілет)

Класифікація та препарати

Центральні α_2 -агоністи адрено-рецепторів та агоніст імідазолінових рецепторів*	Симпатолітики та гангліоблокатори	β -адреноблокатори некардіоселективні та кардіоселективні*	α_1 -адреноблокатори та $\alpha+\beta$ -адреноблокатори*
Клонідину г/х Метилдофа Гуанфацину г/х Моксонідин*	див. симпатолітики та гангліоблокатори	Пропранолол Атенолол* Ацебутолол * Метопролол *	Празозин Доксазозин (Кардура) Теразозин Лабеталол*

Механізм дії

Центральні α_2 -адреноміметики стимулюють α_2 -адренорецептори центральних адренегічних нейронів, що мають гальмуючий вплив на судиноруховий центр довгастого мозку, а також на судини, усувають центральні симпатичні впливи на артерії та серце. Зменшують звільнення реніну в плазмі крові, що має значення для антигіпертензивної дії. Клофелін гальмує екскрецію катехоламінів та їх метаболітів із сечею.

Метилдофа проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр, перетворюється на метилнорадреналін, який збуджує центральні α_2 -адренорецептори нервової системи, що викликає зниження тону судинорухового центру. Метилнорадреналін у 100 разів менше збуджує α_1 -адренорецептори судин порівняно з норадреналіном.

Моксонідин стимулює імідазолінові рецептори (які знаходяться у судиноруховому центрі), пригнічує вивільнення катехоламінів та їх вплив на ЦНС.

Симпатолітики порушують зв'язування та депонування катехоламінів у везикулах, чим зменшують запаси медіатору в пресинаптичних закінченнях нейронів.

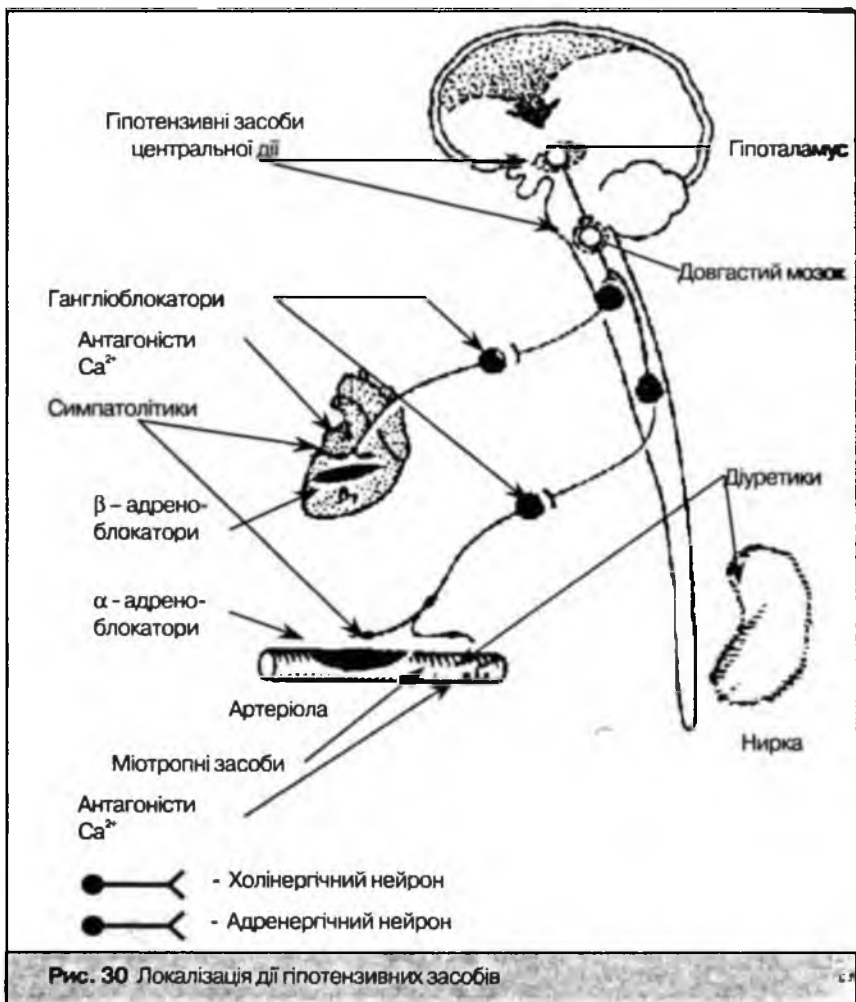
Атенолол (атенолол-ЗТ), ацебутолол, метопролол блокують β_1 -адренорецептори, ***пропранолол*** блокує $\beta_1+\beta_2$ -адренорецептори, зменшуючи серцевий викид і систолічний тиск. У механізмі антигіпертензивної дії β -адреноблокаторів має значення протиренінова дія, пригнічувальний вплив на ЦНС.

Теразозин, доксазозин (кардура), празозин блокують α_1 -адренорецептори периферичних судин, що призводить до їх розширення.

Лабеталол блокує $\alpha+\beta$ -адренорецептори судин та серця. Антигіпертензивний ефект лабеталола пов'язаний переважно з його β -адреноблокуючою дією, яка в 4 рази перевищує α -адреноблокуючу.

Механізм дії гангліоблокаторів див. у розділі «Засоби, що впливають на еферентний відділ».

Місце дії основних гіпотензивних засобів наведено на рис 30.



Фармакодинаміка

Знижують АТ (усі препарати даної групи).

Препарати одночасно наділені антигіпертензивним, антиангінальним (лабеталол), антиаритмічним ефектом (β -адrenoблокатори).

Розширюють артерії, знижують ЗПОО та АТ (усі препарати даної групи).

Знижують внутрішньочерепний тиск (клонідину г/х) та тонус непосмугованих м'язів передміхурової залози (теразозин, доксазозин (кардура), празозин).

Потенціюють дію снодійних, нейролептиків, транквілізуючих засобів, алкоголю (клонідину г/х, метилдофа, резерпін).

Зменшують продукцію реніну (α_2 -адrenomіметики, резерпін, β -адrenoблокатори).

Виявляють слабку нейрорептичну (резерпін) та седативну дію (клонідину г/х, метилдофа, резерпін, раунатин).

Фармакодинаміку гангліоблокаторів див. «Засоби, що впливають на еферентний відділ».

Показання до застосування та взаємозамінність

Гіпертонічна хвороба (усі препарати даної групи).

Гіпертонічний криз (клонідин, гангліоблокатори, лабеталол).

Стенокардія (β -адреноблокатори).

Керована гіпотонія (гангліоблокатори).

Еклампсія вагітних (гангліоблокатори).

Набряк мозку, легенів (гангліоблокатори).

Порушення периферичного кровообігу (гангліоблокатори).

Відкритокутова форма глаукоми (клонідину г/х).

Мігрень (клонідину г/х).

Абстинентний синдром (клонідину г/х).

Нервово-психічні розлади (резерпін).

Аденома простати (α_1 -адреноблокатори).

Побічна дія

При застосуванні центральних α_2 -агоністів *адренорецепторів* частіше за все їх побічні ефекти пов'язані з сильним основним гіпотензивним ефектом (ортостатична артеріальна гіпотензія). Крім того, можливі сухість у роті, біль у привушній слинній залозі (це пов'язано зі збільшенням в'язкості слини внаслідок стимуляції α -адренорецепторів), слабкість, загальмованість, брадикардія, затримка рідини, головний біль, запаморочення, нудота, зниження лібідо.

Найбільш серйозним побічним ефектом *метилдофи* вважають ураження печінки, посилення стенокардії, розвитку гемолітичної анемії.

У період курсового лікування *центральними α_2 -агоністами* виникає звикання. При відміні цих препаратів можливі синдром «позбавлення», клінічними проявами якого є підвищення АТ до кризи (як наслідок раптового «розгальмування» симпатичних центрів); пітливість, збудження, головний біль (більш виражений у клонідину г/х). Тому препарати відмінюють поступово, зменшують дозу з одночасним призначенням терапевтичних доз β -адреноблокаторів.

При застосуванні *моксонідину* можливі сухість у роті, головний біль, втома, запаморочення, нудота, вазодилатація.

Серйозними побічними ефектами *резерпіну*, обумовленими його центральною дією, є екстрапірамідні розлади, страшені сновидіння, депресія, зниження статевої потенції у чоловіків, порушення менструального циклу у жінок. При тривалому застосуванні можливі також розвиток важкого безсоння, запаморочення, паркінсонізму, виразки шлунка, брадикардії, міозу, бронхоспазму.

При застосуванні *α -адреноблокаторів* (крім доксазозину (кардура)) можливе виникнення запаморочення, головного болю, слабкості, нудоти, сухості в роті, зниження артеріального тиску, брадикардії.

При використанні *доксазозину (кардура)* найчастіше спостерігаються постуральні ефекти, запаморочення, головний біль, стомлюваність, загальне збудження, набряки, астения, сонливість, нудота, риніт.

Празозин, теразозин можуть викликати часте сечовипускання. При застосуванні празозином можливий розвиток «феномена першої дози» - постуральної гіпотензії з переростанням у колапс, останнє пов'язане з різким зменшенням венозного повернення крові до серця.

Після швидкої відміни **β -адреноблокаторів** протягом декількох днів може розвиватись синдром «позбавлення».

При прийманні **неселективних β -адреноблокаторів** можливий бронхоспазм, загальна слабкість, запоморочення, серцева недостатність, проявлення ангіоспазму.

Селективні β -адреноблокатори викликають запоморочення, нудоту, блювання, відчуття жару.

Лабеталол викликає запоморочення, головний біль, запор або діарею, відчуття втоми, свербіння шкіри.

Протипоказання

Всі препарати цієї групи протипоказані при тяжкій серцевій недостатності, більшість з них – при депресії.

Центральні α_2 -адреноагоністи не можна застосовувати при атеросклерозі, синдромі Рейно та інших облітеруючих захворюваннях периферичних судин, алкоголізмі. Вони протипоказані при кардіогенному шоку, АВ-блокадах, у період лактації.

Клонідину α_1 та гуанфацину α_1 протипоказані при вагітності.

Метилдофу не приймають при гепатитах, цирозі, феохромоцитомі; **моксонідин** - при ангіоневротичному набряку, важких аритміях, важких порушеннях печінки і нирок, епілепсії, хворобі Паркінсона, глаукомі, вагітності та в період лактації, у віці до 16 років.

Симпатолітики протипоказані при нефросклерозі, церебральному атеросклерозі, виразковій хворобі шлунка та 12-палої кишки, епілепсії, паркінсонізмі, феохромоцитомі.

α -адреноблокатори протипоказані при вираженому склерозі коронарних артерій та артерій головного мозку.

β -адреноблокатори протипоказані при бронхоспазмі та інсулінотерапії.

Фармакобезпека

Центральні α_2 -адреноміметики можуть викликати зменшення швидкості психічної реакції.

Антигіпертензивні засоби несумісні з кортикостероїдами.

Клонідину α_1 , метилдофу та гуанфацину α_1 не рекомендовано застосовувати разом з антиаритмічними засобами, антагоністами кальцію, вазодилататорами, антидепресантами, похідними фенотіазину, наркотичними анальгетиками, норадреналіном, резерпіном, серцевими глікозидами, пероральними гіпоглікемічними засобами, антацидами.

Доцільно приймати **клонідину α_1** в поєднанні з діуретиками – похідними тіазиду.

З обережністю **клонідин** призначають хворим з серцевою недостатністю, затримкою натрію в організмі, водіям транспорту, хворим, що виконують роботу, пов'язану з потребою швидкої фізичної та психічної реакції. Під час лікування хворим забороняється вживати алкоголь.

Клонідин у деяких випадках здатний провокувати гіперглікемію.

У жінок, що годують, **метилдофа** може сприяти підвищенню лактації. Обережно призначають препарат особам похилого віку внаслідок небезпеки розвитку серцевої недостатності.

✓ Для зменшення седативного впливу **клонідину** доцільно призначати препарат на ніч.

Симпатолітики, резерпін та раунатин не можна застосовувати разом з аналептиками, α -адрено- та холіноміметиками, барбітуратами, алкоголем.

α -адреноблокатори несумісні з трициклічними антидепресантами.

β -адреноблокатори несумісні з наркотичними анальгетиками, інгібіторами холінестерази, трициклічними антидепресантами. β -адреноблокатори виявляють антигіпертензивний ефект після тривалого лікування. Ранньому прояву їх антигіпертензивної дії перешкоджають вивільнення катехоламінів з надниркових залоз та судинозвужувальних медіаторів у відповідь на негативний інотропний ефект. Кардіоселективні β_1 -адреноблокатори мають менше побічних ефектів.

Доксазозин (кардура) не виявляє негативного впливу на метаболізм, його можна застосовувати для хворих на БА, цукровий діабет, подагру та осіб похилого віку, а також пацієнтам з серцевою недостатністю.

Використання **доксазозину (кардура)** під час вагітності та лактації можливе лише за умов, коли потенційна користь перевищує можливий ризик. Слід також урахувувати, що під час прийому препарату (особливо на початку лікування) може знижуватись здатність керувати транспортними засобами та працювати з потенційно небезпечними механізмами.

Після їди призначають резерпін, метопролол, під час їди - лабеталол.

Порівняльна характеристика

Клонідину α/χ зменшує серцевий викид, викликає брадикардію, седативний, анальгезуючий, снодійний, гіпотермічний ефекти, знижує внутрішньоочний тиск, секреторну активність шлункових залоз. Знижує внутрішньоочний тиск у хворих на глаукому, що пов'язано зі звуженням судин очного дна. Гіпотензивний ефект настає через 2-4 години і триває 6-12 годин. Під його впливом в нирках терміново затримується вироблення реніну, в надниркових залозах – альдостерону.

Метилдофа, так само як клонідину α/χ , знижує ритм серцевих скорочень, зменшує діурез, викликає седативний ефект, підсилює дію снодійних та нейролептиків. Гіпотензивний ефект настає через 4-6 годин і триває дві доби.

Гуанфацин α/χ , на відміну від клонідину, діє більш тривало ($T_{1/2}=20-46$ г), тому його призначають 1 раз на добу, та не затримує натрій у організмі.

Моксонідин має більшу антигіпертензивну дію та меншу побічну дію порівняно з клонідином. Використовують у разі неефективності β -адреноблокаторів, інгібіторів АПФ та блокаторів кальцевих каналів, діуретиків.

Резерпін – алкалоїд раувольфії, має центральну (активує тонус блукаючого нерва) та периферичну (виснажує запаси норадреналіну в симпатичних закінченнях нервів) дію. Препарат послаблює нейрогенний та ендокринний контроль над судинним тонусом, що призводить до поступового зниження АТ. Дія препарату проявляється на 2-3 день і триває протягом 10-14 днів. Виражена седативна дія резерпіну також сприяє послабленню тонізуючих впливів ЦНС на судини.

Резерпін показаний для комплексної фармакотерапії ранніх стадій гіпертонічної хвороби, особливо у людей похилого віку, за відсутністю значних органічних змін серцево-судинної системи.

Раунатин подібний до резерпіну, але ефект настає ще повільніше (на 14 добу). Завдяки наявності інших алкалоїдів раувольфії менше виражена його дія на ЦНС.

Пропранолол ефективний при лікуванні гіпертонії у молодих і ниркової гіпертонії. Посилення гіпотензивного ефекту відмічається при поєднанні з діуретиками, клофеліном і периферичними вазодилататорами.

Атенолол (атенолол-3Т) – селективний β_1 -адреноблокатор, який не наділений внутрішньою симпатоміметичною активністю, гіпотензивний ефект стабілізується наприкінці 2 тижня. Атенолол-3Т зменшує викликані

стресом некрози міокарда у хворих з черепно-мозковими травмами, не порушує сон, емоційну сферу.

Ацебутолол має також антиаритмічну дію.

Метопролол пригнічує стимулюючий ефект катехоламінів при фізичному та психоемоційному навантаженні.

Празозин – селективний блокатор постсинаптичних α_1 -адренорецепторів. Гіпотензивний ефект пов'язаний з вазодилатацією як артерій, так і вен. Це знижує венозне повернення крові та навантаження на серце. Тому його можна застосовувати при застійній серцевій недостатності. Підсилення ефекту спостерігається з тiazидовими діуретиками. Празозин призначають частіше у монотерапії при легкій та помірній артеріальній гіпертензії, а також при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. Оскільки можливий феномен першої дози – артеріальна гіпотензія до колапсу, дозу празозину підвищують повільно.

Доксазозин (Кардура) знижує АТ на 24 години, позитивно впливає на вміст ліпідів крові, підвищує відношення ЛПВЩ/загальний холестерин та знижує рівень тригліцеридів. Лікування кардурою призводить до регресії гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, пригнічення агрегації тромбоцитів та підвищення активності тканинного активатора плазміногену. Крім того, доксазозин поліпшує чутливість периферичних тканин до інсуліну у хворих з її порушенням.

Теразозин викликає розширення артерій та венул, зменшує ЗПОС судин та венозне повернення крові до серця, у результаті чого знижується АТ. Після приймання разової дози антигіпертензивний ефект препарату зберігається протягом 24 годин. Теразозин сприяє нормалізації ліпідного обміну, сечовипускання у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози.

Лабеталол має α_1 - β_1 - β_2 -адреноблокуючу дію. Він знижує периферичний судинний опір, активність реніну та альдостерону, підвищує вміст калію в плазмі.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Центральні α_2-агоністи адренорецепторів	
Гуанфацину г/х (Тенекс, Естулік)	табл. 0,5; 1; 2 мг
Клонідин (Апо-Клонідин, Бапресан, Гемітон, Диксарит, Катапресан, Клонірит, Клофазолін, Клофелін, Хлофазолін)	табл. 0,075; 0,1; 0,15; 0,2; 0,3 мг; р-н 0,01%; ТТС 2,5; 5; 7,5 мг; краплі оч. 0,125; 0,25; 0,5%
Метилдофа (Алдоміл, Альдомет, Байпресол, Допегіт, Метилдопа, Презинол, Екібар)	р-н д/л 50 мг/мл; табл. 0,125; 0,25; 0,5; сусп. per os 50 мг/мл
Агоніст імідазолінових рецепторів	
Моксонідин (Фізютенс, Цинт)	табл. 0,2; 0,4; 0,3 мг
Симпатолітики	
Раунатин	табл. 2 мг
Резерпін (Брозерин, Рауседил, Серпазил, Серпіна)	табл. 0,1; 0,25 мг; р-н д/л 1 мг/мл
α_1-адреноблокатори	
Доксазозин (Кардура)	табл. 1; 2; 4; 8 мг
Празозин (Адверзутен, Алпрес, Гіповазе, Депразолін, Мініпрес, Ново-Празин, Перипрес, Польпресин, Празозинбене, Пратсіол)	табл. 1; 2; 5; 10 мг
Теразозин (Корнам, Хайтрин)	табл. 1; 2; 5; 10 мг
β-адреноблокатори	
Атенолол (Атенолол-ЗТ, Гілукор, Дароб, Лоритмік, Сотаксесал, Тахіталол)	табл. 0,05; 0,08; 0,16; р-н д/л 0,01 г/мл

Ацebutолол (Ацекор, Діасектрал, Молсон, Нептал, Прент, Сектраль)	табл. вкр. об. 0,2; 0,4
Метопролол (Белок, Беталок, Вазокардин, Корвітол, Лопресор, Метогексал, Метолол, Пресолол, Спесикор, Егілок)	р-н д/і 1 мг/мл; табл. 0,1; 0,05; 0,15; 0,025; драже 0,1
Пропранолол (Анаприлін, Індерал, Ікорал, Обзидан, Пропранобене)	табл. 0,01; 0,02; 0,04; 0,08; р-н д/і 2,5 мг/мл
Гібридні адреноблокатори	
Лабеталол (Альбетол)	р-н д/і 0,1 г/мл; табл. 0,1

ПЕРИФЕРИЧНІ СУДИНОРОЗШИРЮВАЛЬНІ ЗАСОБИ

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
периферичні вазодилататори і активатори калієвих каналів				
26	943	1	3,8%	Діазоксид (Гіперстат)
інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II				
33	690	12	36,4%	Бензазеприл (Лотенсін), моекси- прил (Моекс), периндоприл (Пре- старіум, Коверекс), спіраприл (Ренпрес), трандолаприл (Гоп- ген), фозиноприл (Моноприл), цилазаприл (Інхібейс, Прилазид), метіаприл, валзартан (Діован), ірбесартан (Апровель), телмі- зартан (Мікардис, Прайтор), кандесартан (Атаканд)
антагоністи кальцію, блокатори серотонінових рецепторів та спаз- молітичні засоби				
41	510	5	12,2%	Галопаміл (Прокорум), ла- ципідин (Лаципіл), нізолдипід (Сискор), фелодипін (Плендил), мібефрадил (Позикор)

Класифікація та препарати

Периферичні вазодилататори та активатори калієвих каналів*	Інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензинових II рецепторів*	Блокатори кальцієвих каналів, серотонінових рецепторів** Спазмолітичні засоби °	
Гідралазину г/х Діазоксид Міноксидил* Нітропруссид натрію	Еналаприл Квінаприлу г/х (Акупро) Раміприл Каптоприл Моексиприл Периндоприл Лізиноприл Спіраприл Ірбесартан* Лозартан калію* Валзартан*	Амлодипін (Норваск) Ніфедипін Галопаміл Лацидипін Мібефрадил Верапамілу г/х	Дилтіазем Кетансерин ** Папаверину г/х ° Ісрадіпін Бендазол° Папазол° Магнію сульфат°



Рис. 31 Дія блокаторів кальцевих каналів на серцево-судинну систему

Механізм дії

Спазмолітичні засоби порушують скорочення непосмугованих м'язів за рахунок пригнічення фосфодіестерази та накопичення цАМФ, змінюють конформацію скоротливих білків, внаслідок чого знижується тонус гладких м'язів стінки судин і внутрішніх органів.

Гідралазину 2х, діазоксид, міноксидил, нітропрусид натрію селективно розслаблюють мускулатуру периферичних судин, що пов'язано з їхньою прямою міотропною дією на судинну стінку, пригніченням переважно фосфодіестерази, накопиченням цАМФ, зміною метаболізму вуглеводів, блокадою кальцевих та відкриттям калієвих каналів (діазоксид).

Механізм дії натрію нітропрусиду зумовлений групою Fe-NO, антигіпертензивна активність якої у 500-1000 разів вища, ніж нітрогрупи NO₂.

Інгібітори АПФ пригнічують АПФ і блокують перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, який є активною ендogenousною вазопресорною речовиною (звужує судини, підвищує продукцію альдостерону, стимулює адренергічну іннервацію. Також ангіотензинперетворювальний фермент бере участь в інактивації брадікініну, одного з найактивніших судинорозширювачів та ін.) (Рис. 32).

Ірбесартан (апровель), лозартан калію, валзартан виявляють антагонізм з ангіотензиновими II рецепторами у гладких м'язах стінки кровоносних судин, надниркових залозах, нервовій тканині, що також призводить до відміни ефектів ангіотензину II (в т.ч. його стимулювальну дію на вивільнення альдостерону та активацію симпатичної нервової системи) та зниження АТ.

Блокатори кальцевих каналів блокують повільний транспорт йонів кальцію в міофібрилах, що призводить до розслаблення мускулатури судин (Табл. 29).

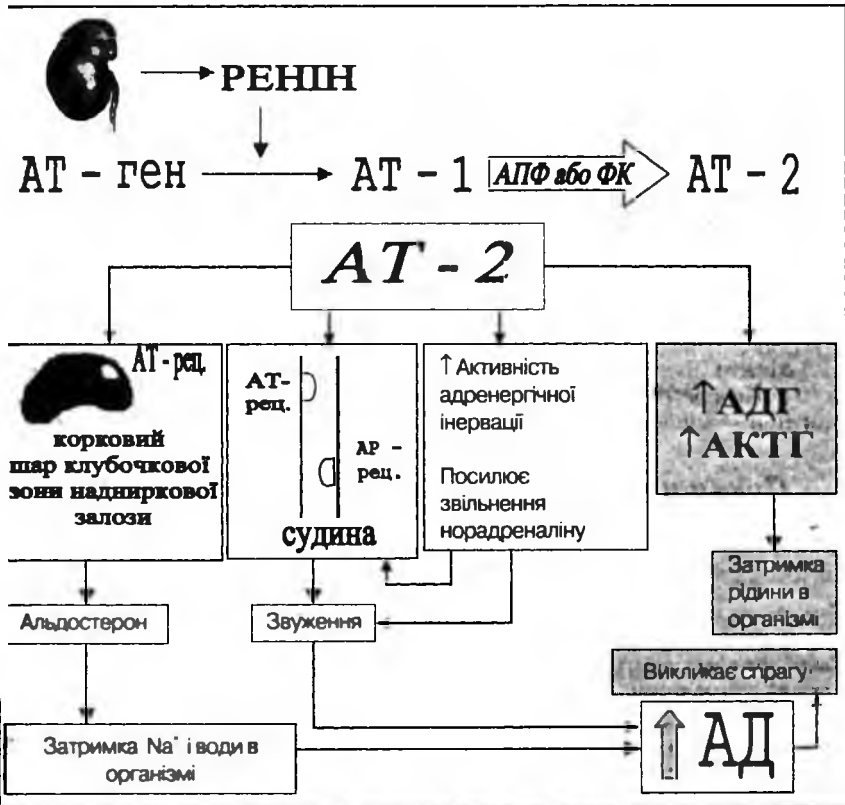


Рис. 32 Фізіологічна роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в регулюванні водно-електролітного обміну.

- АТ - ген - ангіотензиноген
- АТ - 1 - ангіотензин - 1
- АТ - 2 - ангіотензин - 2 - сильний судинозвужувальний агент
- АТ - рец. - ангіотензинові рецептори
- АР - рец. - адренорецептори
- АПФ (ФК) - ангіотензинперетворюючий фермент (фермент конверсії)
- АКТГ - адренокортикотропний гормон
- АДГ - антидіуретичний гормон

Кетансерин блокує 5-HT₂ -рецептори, та α₁-адренорецептори, які при стимуляції здатні викликати судинозвужувальний ефект, зменшує вплив серотоніну на судини.

Таблиця 29

Механізм дії блокаторів кальцієвих каналів

Дилатація периферійних артерій, зниження АТ	Зниження навантаження, усунення спазму коронарних артерій, покращення коронарного кровообігу	Уповільнення проведення та збудження міокарда
Гіпотензивна дія	Антиангінальна дія	Антиаритмічна дія

Фармакодинаміка

Усі периферичні судинорозширювальні засоби знижують артеріальний тиск: розширюють артерії, знижують ЗПОС (амлодипін (норваск, амлодипін-ЗТ), гідралазину г/х, діазоксид, міноксидил, нітропрусид натрію) та вени (нітропрусид натрію).

Знижують постнавантаження на серце (інгібітори АПФ, гідралазину г/х, діазоксид, міноксидил) та зменшують венозне повернення крові до серця, (зменшують переднавантаження) (інгібітори АПФ, нітропрусид натрію).

Препарати виявляють гіпотензивний, антиангінальний, антиаритмічний (амлодипін (норваск, амлодипін-ЗТ), ніфедипін, галопаміл, лацидипін, ісрадіпін, мібефрадил, верапамілу г/х, дилтіазем), спазмолітичний (г/х, платифіліну гідротартрат, бендазол, папазол), седативний (папаверину г/х) ефекти.

Помірний імуностимулюючий ефект виявляє бендазол, антиагрегантний – кетансерин.

Показання до застосування та взаємозамінність

ГХ (всі периферичні судинорозширювальні засоби).

ГХ, стійка до дії β-блокаторів, симпатолітиків та діуретиків (гідралазину г/х, діазоксид, міноксидил, нітропрусид натрію).

ГХС, ГХ в поєднанні зі стенокардією (блокатори кальцієвих каналів, спазмолітичні засоби).

ГХ з нирковою недостатністю, ішемічний інсульт; профілактика та лікування тахіаритмій (амлодипін (норваск, амлодипін-ЗТ), галопаміл, лацидипін, ісрадіпін, мібефрадил, верапамілу г/х, дилтіазем).

ГК (гідралазину г/х, діазоксид, еналаприл, нітропрусид натрію, ісрадіпін, ніфедипін, верапамілу г/х, папаверину г/х, бендазол, папазол). При гіпертензивних кризах краще застосовувати «петльові» сечогінні у поєднанні з β-адреноблокаторами.

Важка симптоматична ГХ (гідралазину г/х, міноксидил).

Реноваскулярна гіпертонія (еналаприл, каптоприл, лізиноприл).

Хронічна серцева недостатність (амлодипін (норваск), еналаприл, квінаприлу г/х (акупро), раміприл, каптоприл, моексиприл, периндоприл, лізиноприл, гідралазину г/х, папаверину г/х, бендазол, папазол).

Хронічна серцева недостатність (еналаприл, квінаприлу г/х (акупро), раміприл, каптоприл, моексиприл, периндоприл, лізиноприл, гідралазину г/х, папаверину г/х, бендазол, папазол).

Таблиця 30

Динаміка дії лікарських засобів для лікування гіпертонічного кризу

Препарат	Дія		
	Початок	Максимум	Тривалість
Нітропрусид натрію	1-5 хв	1-2 хв	2-5 хв
Діазоксид	1-2 хв	2-5 хв	4-12 г
Гідралазину г/х	5-20 хв	20-40 хв	3-6 г
Еналаприл	10-15 хв	30 хв	2-4 г

Побічна дія

Інгібітори АПФ зазвичай добре переносяться. Рідко можуть викликати головний біль, слабкість, нудоту, зниження апетиту. Однак при застосуванні препаратів у максимальних дозах можливий розвиток побічних ефектів з боку ССС - артеріальна гіпотензія аж до виникнення колапсу; ор-

ганів дихання - сухий кашель; нервової системи – депресія, порушення сну, зниження слуху, порушення зору; алергічні реакції, ангіоневротичний набряк.

При використанні **блокаторів рецепторів ангіотензину II** можливий головний біль, запаморочення; при застосуванні лозартану – ортостатична гіпотензія (у максимальних дозах).

Побічні ефекти **блокаторів повільних кальцієвих каналів** виявляються у вигляді різкої артеріальної гіпотензії, брадикардії, слабкості, рефлексаторної тахікардії (ніфедипін), АВ-блокади (верапаміл у г/х, дилтіазем).

Гідралазин викликає рефлекторну тахікардію, головний біль, напади стенокардії, аритмії. Тяжкі ускладнення – гідралазиновий синдром (подібний до системного червоного вовчака), ревматоїдний артрит (внаслідок аутоімунної реакції).

Застосування **діазоксиду** викликає виражену артеріальну гіпотензію, яка призводить до ішемії серця та мозку, гіперкаліємію, тахікардію, затримку рідини в організмі, розслаблює гладкі м'язи кишок, міометрій.

Міноксидил може викликати гірсутизм обличчя, набряки.

Протипоказання

Інгібітори АПФ і антагоністи ангіотензинових рецепторів протипоказані при вагітності через ризик виникнення пороків розвитку плоду, при лактації, у дитячому віці, гіперкаліємії та виразкових порушеннях функції нирок.

Абсолютними протипоказаннями до вживання **блокаторів кальцієвих каналів** є кардіогенний шок, тяжка застійна серцева недостатність, виражена артеріальна гіпотензія, печінкова і ниркова недостатність, вагітність, лактація.

Гідралазину г/х абсолютно протипоказаний при ідіосинкразії до нього, системному червоному вовчаку; відносно – при виразковій хворобі шлунка, активних аутоімунних процесах, стенокардії.

Діазоксид протипоказаний при цукровому діабеті, аневризмі аорти (що розширюється), атеросклерозі судин головного мозку, серця, ХНН, ІХС.

Натрію нітропрусид не призначається дітям, вагітним, людям похилого віку, при захворюваннях нирок, гіпотиреозі.

Фармакобезпека

Вазодилататори несумісні з місцевими анестетиками.

Інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензинових II рецепторів не слід одночасно призначати з калійзберігаючими діуретиками.

Квінаприлу г/х не можна застосовувати одночасно зі снодійними і наркотичними засобами, антибіотиками тетрациклінового ряду.

Раміприл несумісний з наркотичними анальгетиками, місцевими анестетиками.

Верапаміл, галопаміл не слід застосовувати з β -адреноблокаторами, антиаритмічними засобами, інгаляційними анестетиками, серцевими глікозидами.

Мібефрадил не можна застосовувати з терфенадином, цизапридом, астемізолом.

У випадках протейнурії знижують дозу **каптоприлу** або відміняють його.

Кетансерин не слід призначати разом зі салуретиками.

Папаверину г/х несумісний з антикоагулянтами, дибазолом, калію йодидом, кислотою ацетилсаліциловою, преднізолоном, натрію бромідом, натрію гідрокарбонатом.

Дибазол несумісний з адреналіну г/х, атропіну сульфатом, бензогексонієм, магнію сульфатом, еуфіліном, папаверину г/х, вітаміном С.

Гідралазин часто комбінують з іншими антигіпертензивними засобами (адельфан, трирезид та інші).

Амлодипін (норваск) не виявляє негативного впливу на обмін речовин та ліпідний спектр плазми крові, тому може використовуватись для лікування хворих на бронхіальну астму, цукровий діабет і подагру.

Амлодипін (норваск) не потребує корекції дози у хворих похилого та молодшого віку. Препарат може безпечно застосовуватися пацієнтами при супутній серцевій недостатності.

Натрію нітропрусид під дією світла набуває темно-коричневого кольору, що свідчить про його руйнування.

При застосуванні **ірбесартану (апровелю)** пацієнтами похилого віку з порушеннями функції печінки корекції дози не потрібно.

Після їди призначають гідралазину г/х, галопаміл, мібефрадил, еналаприл.

Під час їди призначають галопаміл, мібефрадил, кетансерин.

До їди призначають каптоприлу г/х.

Порівняльна характеристика препаратів

Амлодипін (норваск) має пролонговану дію, практично не викликає тахікардію. Антигіпертензивна дія препарату пов'язана з прямою розслаблюючою дією на гладкі м'язи судин. Норваск розширює периферичні артерії і таким чином знижує периферійний опір (постнавантаження), зменшуючи роботу серця. Оскільки ЧСС при цьому практично не змінюється, то зниження постнавантаження на серце призводить до зменшення споживання енергії та потреби міокарда у кисні. У хворих з АГ одноразове вживання препарату в добовій дозі забезпечує зниження АТ протягом 24 годин. Завдяки повільному початку дії норваск не викликає розвитку вираженої артеріальної гіпотензії. Терапевтичний ефект настає повільно – на 7 добу лікування. Максимальна концентрація в плазмі крові після перорального приймання спостерігається через 6-12 годин, період напіввиведення - 35-50 годин. Єдиний з АКК з доведеною безпечною дією при вираженій серцевій недостатності.

Гідралазину г/х - артеріальний судинорозширювальний засіб, зменшує навантаження на міокард і збільшує систолічний об'єм крові, має антиагрегаційний ефект за рахунок пригнічення активності тромбоксану A_2 .

Входить до складу комбінованого препарату Адельфан.

Діазоксид вводять тільки парентерально; внутрішньовенно при гіпертонічних кризах. При внутрішньовенному введенні ефект настає через 3-5 хвилин. Розслаблює матку.

Міноксидил призначають при важкій гіпертонії та нирковій недостатності. Також є резервним препаратом для лікування важкої артеріальної гіпертензії, резистентної до інших лікарських засобів.

Натрію нітропрусид застосовують при дуже важких формах гіпертонічної хвороби, для негайного зниження АТ при ГК, гіпертонічній енцефалопатії. На короткий час розширює артерії, периферичні вени, знижує ЗПОС. На активність симпатичної нервової системи нітропрусид натрію діє подібно до нітратів.

Еналаприл є попередником ліків. У печінці з нього утворюється метаболіт – еналаприлат. Препарат є активнішим за каптоприл (перший не-пептидний інгібітор АПФ) та діє довше. Антигіпертензивна дія після приймання однієї дози препарату відмічається через 1 годину, досягає максимуму через 4-6 годин та зберігається протягом 24 годин. При тривалому за-

стосуванні препарату зменшуються розміри серця. Препарат застосовують для лікування аутоімунних нефропатій.

Еналаприлу гідрохлорид (акупро) є проліками, активує депресорні (кінінові) системи, за участю яких реалізується судинорозширювальний ефект, добре впливає на ендотелій, володіє органозберігаючою дією.

Раміприл не викликає компенсаторної тахікардії.

Каптоприл як антигіпертензивний засіб застосовують при різних формах артеріальної гіпертензії, у тому числі при злоякісній, з підвищеним вмістом реніну, реноваскулярній та резистентній формах гіпертензії, при гіпертонії з діабетичною нефропатією або з хронічним нефритом, а також при гіпертензії в новонароджених. Завдяки наявності в хімічній структурі SH-груп каптоприл не тільки швидко зв'язується з атомом цинку в молекулі ангіотензинперетворювального ферменту, а й забезпечує кардіопротекторну дію. Гіпотензивна дія спостерігається через 30-60 хвилин і зберігається протягом 4-8 годин.

Моєксиприл знижує ЗПОС та постнавантаження на серце.

Периндоприл є інгібітором АПФ другої генерації. При тривалому застосуванні сприяє відновленню еластичності великих артеріальних судин, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Максимальне зниження артеріального тиску настає через 4-6 годин та зберігається більше 24 годин.

Лізиноприл за структурою та дією подібний до еналаприлу; його можна розглядати як лізиновий аналог еналаприлу. Препарат здійснює тривалу антигіпертензивну дію (близько 36 годин після приймання однієї дози).

Лозартан калію - перший представник непептидних блокаторів рецепторів ангіотензину II. За антигіпертензивною дією подібний до інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту, але блокує не проміжну ланку (перетворення ангіотензину I в ангіотензин II), а безпосередньо ангіотензинові II рецептори. Препарат наділений гіпотензивною, діуретичною (натрійуретичною) та урикозуричною діями. Екскретує з жовчю, тому навіть при тяжких захворюваннях нирок немає потреби в корекції доз. В організмі лозартан метаболізується з утворенням активного метаболіту, який спричиняє сильну та тривалу гіпотензивну дію.

Валзартан є специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, не пригнічує АПФ. Початок антигіпертензивної дії препарату після перорального введення однієї дози спостерігається протягом 2 годин, максимальний ефект досягається через 4 години. За активністю і тривалістю дії перевищує лозартан.

Ірбесартан (апровель) не пригнічує киназу II (фермент, що викликає деградацію брадикініну), зниження АТ носить дозозалежний характер. Також знижує постнавантаження на міокард та тиск у малому колі кровообігу. Гіпотензивний ефект препарату триває продовж 24 годин. Застосовується один раз на добу. Апровель не має синдрому відміни, не впливає на концентрацію тригліцеридів, вміст холестерину, глюкози.

Спіраприл. Гіпотензивна дія препарату триває продовж 24 годин, що дозволяє використовувати його 1 раз на добу. Не потребується корекції дози препарату для хворих з порушенням функції печінки та пацієнтів похилого віку.

Ніфедипін. Для препарату характерні більш виражені периферичні, ніж кардіальні, ефекти. Наділений слабкою антиаритмічною дією. Порівняно з верапамілом активніше діє на судини, знижує діастолічний тиск та потребу міокарда в кисні.

Галопаміл має антиангінальну, антигіпертензивну, антиаритмічну дію.

Лацидипін – блокатор кальцієвих каналів з групи похідних дигідропіридину. Препарат бажано приймати в один і той же час.

Мібефрадил – селективний блокатор кальцієвих каналів, похідне тетраміну. Лікування препаратом супроводжується залежним від дози зниження кількості нападів стенокардії, потреби в нітрогліцерині та тривалості безсимптомної ішемії. Антигіпертензивна дія триває 24 години.

Верапамілу 2/х поряд з антиаритмічною, антиангінальною та гіпотензивною дією володіє також слабкою натрійуретичною за рахунок зниження каналцевої реабсорбції.

Дилтіазем за дією близький до верапамілу г/х, але сильніше діє на непосмуговані м'язи судин та провідну систему серця. Порівняно з ніфедипіном менш виражена периферична дія та рефлекторна тахікардія.

Кетансерин блокує різні ефекти серотоніну, зокрема його спазмогенний вплив на м'язи судин та бронхів, впливає на агрегацію тромбоцитів.

Папаверину 2/х – алкалоїд, який міститься в опії. Він знижує тонус та зменшує скорочувальну діяльність непосмугованих м'язів та має, у зв'язку з цим, судинорозширювальну та спазмолітичну дію.

Ісрадинін може використовуватись при гіпертензії, у тому числі легеневої, з низькою активністю реніну, в похилому віці (кардіопротекторна дія), а також при ГК.

Бендазол застосовують при спазмах кровоносних судин. Знижує артеріальний тиск у результаті розширення периферичних судин та зменшення серцевого викиду. Гіпертензивна активність бендазолу помірна, ефект його тривалий. При гіпертонічній хворобі його звичайно призначають у поєднанні з іншими препаратами, що знижують артеріальний тиск. Бендазол, крім гіпотензивного ефекту, може також підвищувати функції спинного мозку, імунної системи, працездатність, синтез інтерферону.

Папазол є комбінованим спазмолітичним засобом, до складу якого входять папаверину г/х і бендазол.

Магнію сульфат має антигіпертензивну, центральну (заспокійливу) та периферичну міотропну дію. Пригнічує проведення імпульсів в автономних вузлах.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Вазоділятори	
Гідралазину г/х (Апресолін, Апресин)	драже 10; 25; 50 мг
Діазоксид (Гіперстат, Гіпертонал, Проглікем)	р-н 15 мг/мл
Міноксидил (Алопексі, Громан, Депресан, Лонітен, Мінона, Регейн)	табл. 5; 10 мг; р-н д/і 20 мг/мл; р-н 20 мг/мл
Нітропрусид натрію (Наніпрус, Ніпрід, Ніпрус, Нітропрес)	ліоф. пор. д/і 0,05; 0,3; 0,5
Інгібітори АПФ	
Каптоприл (Алкадил, Ангіоприл, Апо-Капто, Ацепрес, Ген-Каптоприл, Дептоприл, Капоген, Каптопрес-Дарниця, Лопірин, Рилкаптон, Систоприл, Тензіомін)	табл. 0,125; 0,05; 0,025; 0,1
Квінаприлу г/х (Акупро)	табл. вкр. об. 5; 10; 20 мг
Лізиноприл (Асербон, Даприл, Диротон, Зе-стріл, Лізорил, Новатек)	табл. 2,5; 5; 10; 20; 40 мг
Лозартан калію (Козаар)	табл. 12,5; 50 мг
Периндоприл (Коверекс, Престаріум)	табл. 4 мг
Раміприл (Тритаце)	табл. 2,5; 5; 10 мг
Еналаприл (Ацеприл, Вазотек, Інворил, Корандил, Ксанеф, Мініприл, Прес, Ренітек, Хітрол, Едніт, Енам, Енап)	табл. 2,5; 5; 10; 20 мг
Моексиприл (Моекс)	табл. 7,5; 15 мг

Антагоністи кальцію	
Амлодипін (Норваск)	табл. 5; 10 мг
Амлодипін (Амлодипін-ЗТ)	табл. 2,5; 5; 10 мг
Верапамілу г/х (Апо-Верап, Адупаміл, Веракард, Веракор, Вералок, Вераміль, Верапабене, Дигновер, Ізоптин, Калан, Кордилокс, Лекоптин, Фалікард, Фіноптин, Фламон)	табл. 40; 80; 120 мг; драже 40; 80; 120 мг; капс. 0,12; 0,18; 0,24; р-н д/і 0,25%
Галопаміл (Прокорум)	табл. 0,05; 0,1
Дилтіазем (Алдізем, Апо-Діотіаз, Блокальцин, Гербесер, Діакордин, Дилакор, Дилтіазем, Дильрен, Кардізем, Мавіталон, Реталзем, Тіакем, Тилдіем, Етизем)	табл. 0,03; 0,06; 0,09; 0,18; капс. 0,09; 0,12; 0,18; 0,3; пор. д/і 25 мг/мл
Ісрадіпін (Динакрин, Ломір, Прескал, Ребриден)	капс. 5 мг; табл. 2,5 мг
Лацидипін	табл. 2; 4 мг
Мібефраділ (Позикор)	табл. 50; 100 мг
Ніфедипін (Адалат, Дігноконстант, Зенусин, Кордафен, Кордафлекс, Кордипін, Ніфедипат, Ніфедикор, Фармадіпін, Фенігідин, Екодіпін)	табл. 10 мг; капс. 5; 10; 20 мг
Спіраприл (Квадропріл, Ренпрес)	табл. 6 мг
Антагоністи ангіотензинових П рецепторів	
Ірбесартан (Апровель)	табл. 150; 300 мг
Валсартан (Діован)	капс. 0,06; 0,18
Лозартан калію (Козаар, Веро-лозартан)	табл. 0,0125; 0,05
Блокатори серотонінових рецепторів	
Кетансерин (Свфрексал)	табл., вкр. об. 20; 40 мг
Спазмолітичні засоби	
Папаверину г/х (Папавин)	табл. 10; 40 мг; р-н д/і 0,02 г/мл
Бендазол (Дибазол)	табл. 2; 2; 3; 20 мг; р-н д/і 0,5; 1%
Магнію сульфат (Кормагnezин)	р-н д/і 0,1; 0,2 г/мл
Нікошпан	табл.
Папазол (папаверину г/х+дибазол)	табл.
Платифіліну гідротартрат	р-н д/і 0,002 г/мл

КОМБІНОВАНІ ГІПОТЕНЗИВНІ ПРЕПАРАТИ

Класифікація та препарати

Препарати, що містять резерпін	Препарати, що містять β-адреноблокатор і діуретик	Препарати, що містять інгібітор АПФ і діуретик
Адельфан-Езидрекс К	Віскальдикс	Капозид
Синепрес	Лопресор НСТ	Каптопрес
Кристепін		Енап Н

Механізм дії

Обумовлений властивостями інгредієнтів, що входять до складу препарату.

Фармакодинаміка

Комбіновані гіпотензивні препарати мають гіпотензивний, діуретичний ефекти. Адельфан-Езидрекс К - калійзберігаючий ефект.

Показання до застосування та взаємозамінність

Гіпертонічна хвороба, серцева недостатність (препарати, що містять інгібітор АПФ і діуретик).

Фармакобезпека

Адельфан-Езидрекс К несумісний з інгібіторами MAO, інгібіторами АПФ.

Капозид та Енап Н не слід приймати в поєднанні з глюкокортикостероїдами, цитостатиками, калійзберігаючими діуретиками, препаратами літію, алопуринолом, гепарином.

ДІУРЕТИЧНІ ЗАСОБИ

Діуретики – це лікарські засоби, що впливають на нирки, внаслідок чого збільшується діурез.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
47	1602	7	14,9%	Буметанід (Буфенокс), ксипамід (Аквафор), піретанід (Арелікс), метиклотіазид (Ендурон), тора-семід (Трифас), дорзоламід, нама-бром

Класифікація діуретичних засобів

Існує декілька класифікацій діуретичних засобів.

По-перше, діуретики поділяють за характером дії:

- 1) засоби, які викликають переважно водний діурез – осмотичні діуретики;
- 2) засоби, що посилюють виведення з організму переважно Na^+ , K^+ , Cl^- – “петльові” та тіазидові діуретики, а також препарати хлорталідон та клопамід. Їх називають ще салуретиками;
- 3) засоби, що посилюють виведення іонів натрію і блокують виведення іонів калію – калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, амілорид, триамтерен).

По-друге, за силою фармакологічної дії:

- 1) діуретики, які викликають сильний діурез – петльові та осмотичні діуретики;
- 2) діуретики середньої сили дії – тіазидові та тіазидоподібні діуретики;
- 3) діуретики, що викликають слабкий діурез – інгібітори карбоангідрази, калійзберігаючі діуретики, похідні ксантину та діуретики рослинного походження.

По-третє, за швидкістю настання і тривалістю сечогінної дії:

- 1) швидкої (30-40 хв) і короткої (4-8 год) дії – фуросемід, сечовина, триамтерен, кислота етакринова, маніт.
- 2) Повільної швидкості (2-4 год) і середньої тривалості (8-14 год) дії – теофілін, еуфілін, дікарб, амілорид, циклометіазид.
- 3) Повільної і тривалої дії (2-4 доби) – спіронолактон.

Відомо, що кожний діуретичний препарат діє переважно на один анатомічний сегмент нефрону. Тому діуретики також класифікують за локалізацією дії діуретика у нефроні. Згідно з цією класифікацією виділяють такі групи діуретиків:

Ті, що діють на проксимальні звивисті каналці		Ті, що діють на висхідний відділ петлі Генле	Ті, що діють переважно на дистальні звивисті каналці
1.Інгібітори карбоангідрази	2.Осмотичні діуретики	3. «Петльові» діуретики	4. Тіазидові та тіазидоподібні* діуретики
Ацетазоламід	Маніт Сечовина	Фуросемід Буметанід Етакринова кислота Піретанід	Гідрохлортіазид Циклометіазид Хлорталідон Клопамід Індапамід

5.Ті, що діють переважно в області збираючих трубочок і дистальних каналців*	6.Ті, що діють переважно на клубочок	7.Рослинного походження: монопрепарати та комбіновані*
Калійзберігаючі Спіронолактон Триамтерен* Амілорид*	Амінофілін Теобромін	Нефрофіт* Листки брусниці Листки мучниці звичайної Листки ортосифону Трава хвоща польового Шинара Леспенефрил Фларонін Канефрон*

Механізм дії діуретиків

Реабсорбція електролітів та води із первинної сечі у різних сегментах нефрону підкоряється не однаковим механізмам. В різноманітних розчинених у фільтраті сполук (електроліти, глюкоза, амінокислоти та інші органічні сполуки), які всмоктуються в проксимальному звивистому каналці, найбільше відношення до сечогінної дії мають бікарбонат натрію та хлорид натрію. З сучасних лікарських засобів тільки один *ацетазоламід* блокує виключно реабсорбцію бікарбонату натрію.

Ацетазоламід пригнічує карбоангідразу, яка каталізує утворення вугільної кислоти у клітинах каналцевого епітелію. Це гальмує процес дисоціації вугільної кислоти на H^+ та HCO_3^- , пригнічує надходження протона водню у сечу в обмін на Na^+ . Реабсорбція натрію та бікарбонату натрію пригнічується, діурез збільшується. Ацетазоламід блокує також карбоангідразу у ЦНС та у циліарному тілі, сприяє виведенню K^+ , P^{++} , Ca^{++} . З посиленням виділення з сечею бікарбонатів сеча набуває лужного характеру, а кров (у зв'язку з затриманням іонів H^+ нирками) – кислого характеру (ацидоз). Виникненню ацидозу сприяє також зменшене утворення і надходження в кров $NaHCO_3$ як гідрогенкарбонатного буфера.

Осмотичні діуретики не впливають на реабсорбцію електролітів. При введенні у вену вони підвищують осмотичний тиск у судинному руслі. Це веде до дегідратації тканин і підвищення ОЦК.

Збільшення об'єму циркулюючої крові сприяє посиленню фільтрації у нирках. Осмотичні діуретики практично не реабсорбуються у каналцях. Внаслідок цього в первинній сечі створюється підвищений осмотичний тиск, який ускладнює реабсорбцію води і натрію, оскільки воду утримують осмотично активні речовини. Однак секреція натрію при застосуванні осмотичних діуретиків збільшується меншою мірою, ніж екскреція води. Препарати діють на всьому протязі каналців.

Крім осмотичних діуретиків, знижувати ВЧТ та ВОТ спроможні *петльові діуретики* та *інгібітори карбоангідрази*. Зниження ВЧТ та ВОТ

останньою групою діуретичних препаратів пов'язане з блокуванням карбоангідрази судинних сплетень у шлуночках мозку (зменшується продукція цереброспинальної рідини) та циліарного тіла (зменшується продукція внутрішньоочної рідини). Інгібітори карбоангідрази зменшують вміст натрію та води у нейронах мозку, що призводить до пригнічення їх збудливості. Внаслідок цього розвивається протиепілептична дія цих діуретиків.

“Петльові” діуретики зв'язуються з рецепторами апікальних мембран та пригнічують транспорт крізь них іонів Na^+ та Cl^- з сечі до клітин, що зменшує реабсорбцію H_2O . Вони сприяють також виведенню іонів K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , у великих дозах пригнічують карбоангідразу.

“Петльові” діуретики впливають на діурез і непрямим шляхом, сприяючи вивільненню простагландинів E_2 та простагліну з мембран ендотеліальних клітин, що призводить до розширення ниркових судин та поліпшення ниркового кровообігу, що також збільшує діурез.

Тіазидові і тіазидоподібні діуретики діють на апікальні мембрани епітелію дистальних каналців і пригнічують реабсорбцію Na^+ , Cl^- та H_2O , сприяють виведенню іонів K^+ та Mg^{2+} , затримують реабсорбцію іонів Ca^{2+} , що призводить до гіперкальціємії. Пригнічують активність Na^+ - K^+ -АТФази, сукцинатдегідрогенази, зв'язують карбоангідразу. Внаслідок цього порушується забезпечення енергією натрієвого насоса і зменшується реабсорбція Na^+ , що зумовлює збільшення натрійурезу і діурезу.

Механізм діуретичної дії **калійзберігаючих діуретиків** не однаковий для всіх препаратів. Спіронолактон має стероїдну структуру, подібну до структури альдостерону, та є його конкурентним антагоністом. Це блокує внутрішньоклітинні рецептори альдостерону та послаблює обмінну реабсорбцію Na^+ на K^+ .

Триамтерен та амілорид виявляють пряму блокуючу дію на селективні натрієві канали апікальної мембрани зберігальних трубочок. Також зменшують реабсорбцію Na^+ та секрецію K^+ і підвищують діурез.

Амінофілін та теобромін – ксантинові діуретики, поліпшують нирковий кровообіг та процеси фільтрації у клубочках, зменшують процеси каналцевої реабсорбції Na^+ , Cl^- , H_2O . Основним механізмом збільшення діурезу є посилення ниркового кровотоку в мозковій речовині нирок. Крім того, диметилксантини впливають на пуринові (аденозинові) рецептори, пригнічують активність фосфодіестерази, яка інактивує в нирках циклічний 3, 5-АМФ, що викликає активізацію функції нирок.

Діуретики рослинного походження містять біологічно активні речовини, які поліпшують нирковий кровообіг та процеси фільтрації і частково впливають на каналцеву реабсорбцію.

Фармакодинаміка

Головна дія **діуретиків** - сечогінна. Але цим препаратам властиві й інші ефекти. Так, гіпотензивний ефект виявляють **“петльові”, тіазидові та тіазидоподібні діуретики**. Розвиток цієї дії пов'язаний зі зниженням ОЦК та спроможністю препаратів безпосередньо впливати на тонус судин. Слабку гіпотензивну дію виявляють також **калійзберігаючі діуретики та похідні ксантину**.

Дегідратаційний ефект розвивається при застосуванні **осмотичних діуретиків** і пов'язаний, як було вже сказано, з підвищенням осмотичного тиску крові. Завдяки цьому ефекту осмотичні діуретики знижують внутрішньочерепний та внутрішньоочний тиск.

Сечогінні засоби рослинного походження, крім діуретичної, можуть виявляти гіпоазотемічну (леспенефрил, нефрофіт, фларонін, канефрон),

протизапальну, антимікробну, спазмолітичну, холеретичну (нефрофіт, листки ортосифону, цинара) дію. Деякі з них виводять сечові конкременти (листки брусниці, нефрофіт, фларонін).

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Застосування діуретиків показане при набряках різноманітного походження (при захворюваннях серцево-судинної системи, нирок, печінки). Тому діуретики часто використовують у комплексній терапії таких станів, як гіпертонічна хвороба (тіазиди, тіазидоподібні, калійзберігаючі препарати), гіпертонічному кризі (петльові діуретики), серцево-судинна недостатність (інгібітори карбоангідази, петльові, тіазидові, тіазидоподібні, калійзберігаючі діуретики, нефрофіт, ксантини).
2. Крім того, сечогінні засоби (петльові, осмотичні діуретики) застосовують при набряках легенів та мозку. Слід, однак, пам'ятати, що осмотичні діуретики призначають лише у випадках, коли набряк легенів не пов'язаний з лівощлуночковою недостатністю (підвищуються ОЦК, що погіршує роботу серця та стан хворого), а набряк мозку не супроводжується порушенням функції гематоенцефалічного бар'єру, яке спостерігається при черепно-мозкових травмах, гіпоксії, запаленні (у такому разі осмотичні діуретики проникають у цереброспинальну рідину, підвищують у ній осмотичний тиск та притягують у мозок рідину).

Додатковою областю призначення осмотичних діуретиків є набряки гортані алергічного походження.

3. Використовують діуретики також для лікування такої важкої очної патології, як глаукома (інгібітори карбоангідази, петльові, осмотичні, тіазидові та тіазидоподібні діуретики), гострих отруень водорозчинними отрутами, при шоку, перитоніті, сепсисі, опіковій хворобі, гострій нирковій недостатності, олігурії (осмотичні та петльові діуретики).
4. Специфічними показаннями для інгібіторів карбоангідази є епілепсія, метаболічний алкалоз, гірська хвороба, отруєння саліцилатами, цистит, нурія, а для тіазидів – нефрози та нецукровий діабет.
5. Калійзберігаючі діуретики часто застосовують разом зі салуретиками та серцевими глікозидами для попередження гіпокаліємії та гіперальдостеронізму (спіронолактон), при цирозі печінки і нефриті.
6. Рослинні сечогінні засоби призначаються тільки у легких випадках, здебільшого для профілактики набряків у хворих з серцево-судинною патологією, захворюваннями нирок та печінки. Вони можуть також застосовуватися хворими на сечокам'яну хворобу (листки брусниці, фларонін, нефрофіт), холецистит і хронічний гепатит (цинара), запалення сечового міхура та сечовивідних шляхів (листки мучниці звичайної, фларонін, нефрофіт), при позанирковій азотемії (леспенефрил, фларонін).

Порівняльна характеристика дії сечогінних засобів на екскрецію води та електролітів наведена в таблиці.

Побічні ефекти

Звичайно, як і більшість лікарських засобів, діуретики не позбавлені побічних ефектів, серед яких, насамперед, треба виділити такі:

1. Гіпокаліємія (салуретики).
2. Гіперкаліємія (калійзберігаючі).
3. Гіпохлоремічний алкалоз (петльові, тіазиди та тіазидоподібні).
4. Метаболічний ацидоз (інгібітори карбоангідази).
5. Гіперглікемія, гіперурікемія ("петльові", тіазидові та тіазидоподібні).
6. Гіперволемія, підвищення ОЦК, АТ (осмотичні).

7. Ототоксичність (петльові).
8. Гіпонатріємія, гіпомагніємія (салуретики).
9. Гіпокальціємія (тіазиди та тіазидоподібні).
10. Гарячка, в'ялість, парестезії (інгібітори карбоангідрази).
11. Гінекомастія, імпотенція, порушення менструального циклу, гіпертрофія простати, шлункові кровотечі у хворих на виразкову хворобу (спіронолактон).
12. Алергійні реакції (інгібітори карбоангідрази, "петльові").
13. Утворення оксалатів або фосфатів кальцію у нирках ("петльові", карбоангідрази, триамтерен).

Протипоказання

Ацидоз, цукровий діабет, уремія, цироз печінки (інгібітори карбоангідрази).

Вагітність (перший триместр – інгібітори карбоангідрази, "петльові").

Гіпертонічна хвороба, лівошлуночкова недостатність, черепно-мозкова травма, інсульт, порушення видільної функції нирок (осмотичні діуретики).

Алергія на сульфаніламідні препарати (тіазиди, фуросемід, буметанід).

Гіпокаліємія, подагра, важкі форми цукрового діабету (салуретики).

- Гіперкаліємія (триамтерен, спіронолактон).

Фармакобезпека

Слід пам'ятати, що надмірне вживання будь-якого діуретика небезпечно при цирозі печінки, нирковій недостатності, застійній серцевій недостатності.

Лікування *тіазидними, петльовими діуретиками* та *інгібіторами карбоангідрази* слід проводити на фоні дієти, багатой калієм.

При нецукровому діабеті *тіазиди* виявляють парадоксальний ефект – значно знижують діурез. Вважають, що це відбувається внаслідок пригнічення центру спраги як безпосередньо, так і завдяки надмірного виділення з організму натрію.

У хворих на подагру застосування *тіазидів* може призвести до загострення захворювання. У високих дозах тіазиди здатні викликати гіпохлоремічний алкалоз.

Етакринова кислота має місцевоподразнювальну дію, тому її розчини не вводять підшкірно та внутрішньом'язово.

Після внутрішньовенного введення **етакринової кислоти** можливі скарги на біль за ходом вени, розвиток флебіту. У зв'язку з цим препарат доцільно розводити у 40 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводити у вену повільно.

Петльові діуретики не слід застосовувати одночасно з антибіотиками аміноглікозидами та цефалоспоринами, тому що посилюється ототоксична і нефротоксична (для цефалоспоринів) дія.

Фуросемід несумісний в одному шприці з іншими лікарськими засобами.

Ацетазоламід не можна приймати більше п'яти діб (розвивається метаболічний ацидоз). У випадках ацидозу препарат слід відмінити і вводити розчин натрію гідрокарбонату внутрішньовенно.

Триамтерен погано розчиняється і може викликати осад у сечі, що сприяє утворенню ниркових каменів. Людям похилого віку треба призначати у зменшеній дозі. Доцільно комбінувати триамтерен з гідрохлортіазидом.

Калійзберігаючі діуретики підсилюють дію тіазидових діуретиків.

Калійзберігаючі діуретики не можна застосовувати разом з β -адреноміметиками та інгібіторами АПФ тому, що зростає можливість гіперкаліємії.

У зв'язку з тим що сечовина реабсорбується (50%) і проникає в сердину клітин, при набряку мозку вона може викликати повторну гідратацію клітин.

Леспенефрил не призначають одночасно з психотропними засобами.

Амінофілін забороняється приймати одночасно з засобами, що містять ксантини та розчинюм глюкози.

НПЗЗ послаблюють дію діуретиків внаслідок пригнічення синтезу простагландинів, погіршення ниркового кровообігу та підвищення реабсорбції Na^+ у каналцях.

Перед їдою приймають фуросемід, буметанід, хлорталідон, лист мучниці звичайної, індапамід; під час їди – циклометіазид, хлорталідон, а після їди – етакринову кислоту, гідрохлортіазид, лист брусниці.

Порівняльна характеристика препаратів

Петльові діуретики

При пероральному застосуванні дія цих засобів починається через 30-60 хвилин та триває від 6 до 8 годин. При внутрішньовенному введенні ефект починається через 5-10 хвилин і триває 1,5-3 години.

Фуросемід та етакринова кислота мають аналогічну дію, однак етакринова кислота виявляє більшу токсичність, тому не застосовується у дітей. Можна застосовувати у випадку як ацидозу, так і алкалозу.

Буметанід має швидкий початок та малу тривалість діуретичної дії. В однакових дозах (1мг) при внутрішньовенному введенні у 100 разів, а при ентеральному введенні у 40-60 разів активніший за фуросемід. Меншою мірою, ніж фуросемід, збільшує ниркову екскрецію K^+ , оскільки менше блокує карбоангідразу.

Піретанід – діуретик, що наділений гіпотензивною дією, яка пов'язана зі зменшенням вмісту іонів натрію в гладеньких м'язах клітин артерій та артеріол.

Тіазидові та тіазидоподібні діуретики

Початок діуретичної дії через 1 годину у дихлортіазиду і через 2-4 години в інших препаратів. Ефект триває 8-12 годин, за виключенням хлорталідону та метилтіазиду, дія яких триває протягом 2-3 діб.

Гідрохлортіазид – еталонний препарат тіазидових діуретиків не-пролонгованої дії. При нирковій недостатності може кумулювати. У людей похилого віку період напіввиведення збільшується, тому препарат призначається у менших дозах.

Циклометіазид більш активний, ніж гідрохлортіазид.

Хлорталідон – препарат пролонгованої дії. Підвищує виділення калію і хлоридів, а також деякою мірою гідрокарбонатів та іонів магнію. Препарат можна застосовувати у випадку як ацидозу, так і алкалозу.

Клопамід на відміну від інших діуретиків цієї групи викликає підвищення, а не зниження тонуусу вен. Завдяки цьому його призначають хворим, у яких може розвиватися ортостатична гіпотонія.

Індапамід є похідним індоли. Гальмує синтез тромбоксану та стимулює синтез простагліну.

Інгібітори карбоангідрази

Ацетазоламід – діуретична дія розвивається через 3-4 години і триває 8-10 годин.

Осмотичні діуретики

Погано всмоктуються у ШКТ, тому їх застосовують внутрішньовенно.

Манітол не проходить через клітинні мембрани та тканинний бар'єри, не реабсорбується у канальцях нирки.

Сечовина може реабсорбуватися у канальцях нирки до 50%, викликати вторинну гідратацію тканин та підвищувати рівень залишкового азоту в крові.

Калійзберігаючі діуретики

Добре всмоктуються у ШКТ.

Спіронолактон швидко метаболізує в печінці, внаслідок чого утворюється активний метаболіт канренон. Дія препарату починається через 2-3 доби і триває 2-4 доби. Може кумулювати при недостатній функції печінки, а також у людей похилого віку. Як і триамтерен, спіронолактон практично не впливає на виділення з організму калію. Інhibує гідроксилування тестостерону, що сприяє розвитку гінекомастії.

Триамтерен є похідним ітеридину. За хімічною структурою схожий на альдостерон. Сечогінна дія починається через 2-4 години і триває 7-9 годин. Активніший за спіронолактон удвічі. Діє безпосередньо на звивисті канальці, збільшує екскрецію натрію, кальцію, магнію, бікарбонату, хлору. Підвищує рівень креатиніну в крові, гальмує ниркову екскрецію простагландинів E₂. Пригнічує метаболізм фолієвої кислоти. Останнє слід враховувати, призначаючи препарат вагітним і дітям раннього віку. Особливістю дії триамтерену є те, що він не впливає на екскрецію калію з сечею, внаслідок цього концентрація калію в сироватці крові не зменшується. Це дає змогу в разі потреби застосовувати триамтерен разом з серцевими глікозидами.

Амілорид. Початок діуретичної дії настає через 2 години, тривалість - 24 години. Активніший за спіронолактон у 15 разів. На відміну від триамтерену не пригнічує метаболізм фолієвої кислоти та не сприяє утворенню каменів у нирках.

Похідні ксантину

Амінофілін, теобромін, теофілін – слабкі діуретики і не мають самостійного значення. Однак їх діуретична дія буває доцільною в разі надання невідкладної допомоги при гострій лівошлуночковій недостатності, оскільки знижують ОЦК і цим полегшують роботу серця.

Діуретики рослинного походження

Сечогінні препарати рослинного походження мають м'яку діуретичну дію. Вони призначаються амбулаторно найчастіше дітям та людям похилого віку. Більш активні у вигляді сечогінних зборів. Перевагою рослинних діуретиків є відсутність негативного їх впливу на електролітний баланс в організмі, це дає змогу застосовувати рослинні препарати тривалий час без побічної дії.

Нефрофіт – рослинний збір з 12 лікарських рослин, володіє діуретичною, гіпоазотемічною, протизапальною, спазмолітичною та антибактеріальною дією, що дозволяє використовувати його з метою профілактики та оптимізації лікування запальних захворювань нирок і сечовивідних шляхів, сечокам'яної хвороби, цистита, набряків при патології серця та бронхолегеневої системи.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Амілорид (Аміл-Ко, Гіпертан, Модуретик)	табл. 0,05; 0,005
Амінофілін (Аміномал, Діафілін, Егіфілін, Еуфілін)	амп. 2,4%; суп. рект. 0,36; табл. 0,1; 0,35; капс. 0,05; 0,1; 0,2
Ацетазоламід (Ацетамокс, Діакарб, Урамокс, Фонурит)	табл. 0,25
Брусниці листя	пакет
Буметанід (Буринекс, Буфенокс, Юринекс)	табл. 1 мг; амп. 2,5%
Гідрохлортіазид (Гіпотіазид, Апо-Гідро, Гідротіазид, Диклотрид, Дихлоросал, Оретик, Тіуретик, Езидрекс)	табл. 10; 25; 50; 100 мг
Індапамід (Арифон, Індап, Індапсан, Лорвас)	драже, табл. 2,5 мг
Калію ацетат	амп. 34 %
Канефрон	драже 82 мг
Сечовина (Карбамід, Гідроперит)	табл. 0,75; 1,5
Клопамід (Бринальдикс)	табл. 0,02
Леспенефрил	фл. 15 мл
Манітол (Маніт)	фл. 15%
Нефрофіт	пачка 100,0
Ортосифону лист	пакет
Піретанід (Арелікс)	табл. 3; 6 мг; амп. 2,4 мг/мл
Спіронолактон (Альдактон, Альдостірон, Апо-Спайро, Верошпірон, Канренол, Дилактон, Осирен, Спірікс, Спіро, Спіронобене, Урактон)	табл. 0,025; 0,05; 0,1; амп. 0,2
Геобромін	табл. 0,25
Мучниці лист	пакет
Триамтерен (Птерофен, Дутак, Теридин)	капс. 0,05
Фларонін	табл. 30 мг
Фуросемід (Акватрикс, Брюсемід, Дифурекс, Лазікс, Ново-Семід, Сегурил, Тасимід, Трофурит, Урид, Фрусемід, Фурос, Фурон, Фурорезе, Едемід, Еутензин)	табл. 0,02; 0,04; 0,08; амп. 10; 20 мг/мл
Трава хвоща польового	пакет
Хлорталідон (Аквадон, Гігротон, Оксодолін, Талітон, Уранділ)	табл. 25; 50; 100 мг
Циклометіазид	табл. 0,05 мг
Цинара (Хофітол)	амп. 0,1 г/мл
Етакринова кислота (Урегт)	табл. 0,05

Таблиця

Вплив сечогінних засобів на екскрецію води та електролітів

Сила дії	Група (препарат)	Локалізація у нефроні	Ступінь виведення нирками						
			Води	Na ⁺	Cl ⁻	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	HCO ₃
Сильні	Осмотичні (Маніт)	Проксимальний каналець	+++	++	++	+	++	++	+
	Петльові (Фуросемід)	Висхідна частина петлі Генле	+++	+++	++++	++	++	++	- +
Середньої сили	Тіазиди (Гідрохлор-тіазид)	Початкова частина дистального каналця	++	++	++	++	--	++	+
Слабкі	Інгібітори карбоангідази (Діакарб)	Проксимальний каналець	+	+	+	++	+	+	+++
	Калійзберігаючі (Спіронолактон, триамтерен)	Кінцева частина дистального каналця і збіральні трубочки	+	+	+	-	- +	-	+

ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

До цієї групи відносять ліки, які знижують рівень холестерину та атерогенних ліпопротеїдів у крові, впливають на їх синтез у печінці і зменшують атеросклеротичне переродження судинної стінки.

Визнано, що гіперліпідемія – одна з основних причин, що призводить до розвитку атеросклерозу. Основні класи ліпідів – тригліцериди (ТГ), фосфоліпіди, холестерин у формі ліпопротеїдів (ЛП), які зв'язані з білками крові та не зв'язані з білками вільних жирних кислот.

Усі ЛП поділяють на 4 класи: хіломікрони (ХМ) – неатерогенні, ЛПДНЩ (ліпопротеїди дуже низької щільності) – атерогенні, сприяють атероматозному процесу, ЛПНЩ (ліпопротеїди низької щільності) – атерогенні, ЛПВЩ (ліпопротеїди високої щільності) – неатерогенні. Чим більший вміст ліпідів у ліпопротеїдах, тим менша їх щільність. При взаємодії з ліпопротеїдними рецепторами судин від атерогенних ліпопротеїдів відокремлюється холестерин, який осідає у внутрішній оболонці судин, що сприяє атерогенезу. Тоді як підвищення концентрації ЛПВЩ запобігає атеросклерозу за рахунок вилучення холестерину зі стінок артерій.

Таким чином, з практичної точки зору основне завдання профілактики і лікування атеросклерозу та його ускладнень зводиться до зниження вмісту в плазмі крові підвищених атерогенних ліпопротеїдів і підвищення антиатерогенних ЛПВЩ.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
49	515	4	8,2%	цериастатин (Ліпобай), аторвастатин (Ліпримар), орлістат (Ксенікал), полікозанол (Атероміксол)

Класифікація та препарати

Препарати, які впливають на обмін ліпідів	Антиоксиданти	Ангіопротектори
Ловастатин* Симвастатин* Флувастатин* Правастатин* Аторвастатин* (Ліпримар) Холестирамін** Колестипол** Х'юарова смола** Гемфіброзил*** Фенофібрат*** Ципрофібрат*** Пробуккол	Прямої дії Гокоферол Рутин Аскорбінова к-та Непрямої дії Метіонін Ліпоева к-та Глутамінова к-та	Пірикарбат Гепарин Тиклопідин

*-статины, **-секвестранти жовчних кислот, ***-фібрати

Механізм дії

Гіполіпідемічні засоби повинні прямо чи опосередковано захищати судинну стінку від розвитку в ній атероматозного процесу.

Статини пригнічують синтез холестерину в печінці за рахунок інгібування ключового ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-оензим А-редуктази, який діє на початковій стадії синтезу холестерину. Компенсатор-

но підвищується число ЛПП-рецепторів у печінці, що призводить до зниження вмісту ЛПНЩ у крові.

Секвестранти жовчних кислот володіють сорбційними властивостями. Вони зв'язують у тонкому кишечнику холестерин, тригліцериди, жовчні кислоти і, тим самим, зменшують попадання до організму екзогенного холестерину, що сприяє посиленому метаболізму ендogenousного холестерину. Крім того, секвестранти жовчних кислот зменшують реабсорбцію жовчних кислот, тим самим посилюють синтез нових жовчних кислот з ендogenousного холестерину.



Фібрати підвищують активність ліпопротеїнілази, яка сприяє катаболізму ЛПДНЩ, та пригнічують синтез холестерину в печінці, порушують синтез жирних кислот, інгібують синтез і вивільнення з печінки ліпопротеїдів дуже низької щільності, підвищують вміст холестерину в ЛПВЩ і фібринолітичну активність крові, знижують агрегацію тромбоцитів.

Пробукол інгібує синтез ліпідів і зменшує всмоктування холестерину, який поступає разом з їжею, а також пригнічує його синтез на початкових стадіях, посилює виведення жовчних кислот.

Антиоксиданти прямої і непрямої дії інгібують неферментативне перекисне окиснення ліпідів клітинних мембран судинного ендотелію, знижують інгібування простагліцин-синтетази – ферменту, який утворює простагліцин-фактор, що перешкоджає агрегації тромбоцитів і атерогенезу.

Гіполіпідемічний ефект їх розвивається за рахунок зменшення синтезу прискорення катаболізму холестерину. Антиоксиданти запобігають розвитку основних чинників атеросклерозу: деструктивним змінам в еластичних волокнах судин, процесам інфільтрації ліпідів, фіброзу. Вони виступають як ліпотропні речовини (беруть участь у біосинтезі фосфоліпідів у печінці й окисненні в ній жирних кислот)

Гепарин активує ліпопротеїнілазу, сприяє пригніченню сорбції ліпопротеїдів стінки артерій і взаємодії їх з глікозаміногліканами внутрішньої

оболонки стінки судин. Гепарин, тиклопідин гальмують активність тромбогенних факторів зсідання крові (Рис. 33).

Ангіопротекторна дія антиагрегантів при атеросклерозі зумовлена гальмуванням одного з механізмів розвитку атероматозного процесу – адгезії та агрегації тромбоцитів на ушкодженій поверхні ендотелію.

Таблиця 31

Фармакодинаміка гіполіпідемічних препаратів

Ефекти	Холести- раміні	Фібрати	Статини	Пробукол
Пригнічення всмоктування холестерину	+			+
Зв'язування жовчних кислот у тонкому кишечнику	+			
Пригнічення синтезу холестерину		+	+	+
Активация ліпопротеїнілази ендотелію		+		
Пригнічення синтезу ЛПДНЩ		+		+
Зниження ЛПНЩ плазми	+	+	+	+
Підвищення ЛПВЩ плазми		+		

Фармакодинаміка

Статини, секвестранти жовчних кислот, пробукол сприяють зменшенню рівня в крові загального холестерину, тригліцеридів і ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Важливим в їх фармакологічній дії є те, що вони підвищують рівень ліпопротеїдів високої щільності, які є фактором, що перешкоджає розвитку атеросклерозу.

Фібрати знижують у плазмі крові вміст тригліцеридів, ЛПДНЩ, меншою мірою знижують вміст холестерину у ЛПНЩ, значно підвищують вміст ЛПВЩ.

Крім впливу на ліпідний обмін фібрати нормалізують енергичний обмін тканин, знижують зсідання крові, зменшують агрегацію тромбоцитів, підвищують фібринолітичну активність крові.

Антиоксиданти перешкоджають деструкції еластичних волокон судин, зменшують відкладення ліпідів у судинній стінці, таким чином, вони гальмують розвиток і зростання атеросклеротичної бляшки.

Ангіопротектор пірикарбат зменшує набряк тканин та нормалізує проникність судин, покращує мікроциркуляцію, підвищує метаболічні процеси при їх атеросклеротичному ураженні, а також зменшує агрегацію тромбоцитів.

Гепарин посилює коронарний кровообіг, зменшує тромбоутворення, активує фібриноліз, володіє гіполіпідемічною дією. **Тиклопідин** має антиагрегантну та антиагрегантну дію.

Показання до застосування

та взаємозамінність (табл. 32)

Атеросклероз (усі антиатеросклерозні засоби);

Гіперліпідемія (статини, фібрати, секвестранти жовчних кислот, пробукол). Статини є найбільш ефективною групою в лікуванні гіперліпідемій;

Гіполіпідемічна терапія потрібна хворим з гіперліпопротеїдемією при концентрації холестерину в крові більше, ніж 250 мг%.

Альтернатива вибору гіполіпідемічних засобів

Патологія	Ліки	
	Першого ряду	Другого ряду
1. Первинна гіперліпопротеїнемія	Холестирамін, коlestипол, інгібітори ГМГ КоА редуктази, фібрати, нікотинова кислота	Пробукол, гемфіброзил
2. Тяжка гіперліпопротеїнемія	Гемфіброзил, інгібітори ГМГ КоА редуктази, нікотинова кислота	Фібрати

Побічна дія

Шлунково-кишкові розлади: запор, іноді навпаки – діарея (холестирамін, коlestипол); нудота, болі у шлунку, діарея (фенофібрат, гемфіброзил, ципрофібрат, пробукол, глутамінова кислота, статини).

ЦНС: головний біль (пірикарбат, статини), запаморочення (пробукол).

Алергічні реакції: ліпосва кислота, пірикарбат, токоферол, фібрати

Підвищення ризику утворення каменів у жовчному міхурі (холестирамін, коlestипол, гемфіброзил, фенофібрат, ципрофібрат); зміни функції печінки з підвищенням вмісту трансамінази в сироватці крові (статини, фібрати).

М'язова слабкість: фібрати, статини.

Інфільтрати при внутрішньом'язових ін'єкціях, хворобливість: токоферол.

Серцеві аритмії: фібрати, пробукол.

Лейкопенія, тромбоцитопенія, анемії: фібрати.

Протипоказання

Фібрати і статини протипоказані при захворюваннях печінки, нирок, при вагітності, лактації та цукровому діабеті (фібрати). Не рекомендується призначати ці препарати дітям; пробукол, тиклопідин – при вагітності і лактації.

Не треба призначати великі дози **аскорбінової кислоти** хворим зі збільшеним згортанням крові, тромбозами та схильністю до тромбозів, а також при цукровому діабеті.

Фармакобезпека

Застосування гіполіпідемічних засобів, як правило, тривале (протягом декількох років).

Ловастатин, ліпанор і правастатин не рекомендується поєднувати з фібратами, циклоспорином, еритроміцином, ніацином, нікотиновою кислотою.

З **холестираміном** (враховуючи велику адсорбційну здатність) не потрібно вживати одночасно інші лікарські засоби. При тривалому прийманні холестираміну можливе зниження рівня жиророзчинних вітамінів [A, D, E, K] в організмі. Тому при тривалому використанні холестираміну потрібно одночасно призначати вітамінні препарати. При одночасному призначенні всередину інших препаратів їх належить приймати за 1 годину до введення холестираміну або через 4 години після його введення, щоб запобігти порушення їх абсорбції.

Кolestипол не можна вживати одночасно з препаратами дигіталісу.

Гемфіброзил не можна з'єднувати з ловастатином через можливість виникнення важкої міопатії.

Фібрати (гемфіброзил, фенофібрат, ципрофібрат) перешкоджають тромбоутворенню завдяки активації фібринолізу. Фібрати сприяють розвитку жовчокам'яної хвороби.

Фібрати підсилюють дію антикоагулянтів, тому дози антикоагулянтів за одночасного застосування з фібратами треба зменшувати. Фенофібрат також сприяє виведенню сечової кислоти.

Гепарин. Як протиатеросклеротичний засіб вводять раз на 2 тижні.

Статини призначають усередину раз на добу ввечері (максимальний синтез холестерину).

Тиклопідин не треба використовувати одночасно з високими дозами гепарину.

Лікування антиоксидантами доцільно проводити курсами (2-3 місяці) у зимово-весняний період, коли значно зменшено надходження біоантиоксидантів з їжею.

До їди приймають метіонін, глутамінову кислоту, після їди - ліпоеву кислоту, під час їди - ловастатин, симвастатин, холестирамін, коlestипол, х'юарову смолу, гемфіброзил, фенофібрат, пробукол, тиклопідин

Порівняльна характеристика препаратів

Статини, фібрати та секвестранти жовчних кислот

У 1987 р. з'явилося повідомлення про новітню групу гіполіпідемічних засобів – інгібітори ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази, який каталізує біосинтез холестерину. Першим препаратом цієї групи був ловастатин.

Ловастатин виділений з грибків (рифоміцетів), гіполіпідемічної активності не має, але в організмі метаболізується з утворенням вільної бета-оксикислоти, яка є конкурентним інгібітором ферменту, каталізуючого біосинтез холестерину. Ловастатин може, таким чином, розглядатися як «проліки».

Симвастатин подібний до ловастатину.

Флувастатин не утворює активних метаболітів. Показання до застосування і можливі побічні явища такі ж, як для інших статинів, може використовуватись для профілактики атеросклерозу.

Правастатин відрізняється від ловастатину та симвастатину тим, що діє цільною молекулою, без гідролізу.

Аторвастатин (ліпримар) у терапевтичній дозі знижує рівень тригліцеридів у крові більш ефективно, ніж інші статини. **Ліпримар** – найбільш ефективний препарат нового покоління з групи статинів для лікування гіперліпідемій та атеросклерозу. Знижує рівень холестерину у хворих на резистентну до дії інших гіперліпідемічних засобів гомозиготну сімейну гіперхолестеринемію. Володіє додатковими судинними ефектами (зменшення запалення, стабілізація та регресія атеросклеротичних бляшок (дослідження ASAP). Раннє та інтенсивне використання препарату знижує ризик повторних ішемічних нападів у хворих на нестабільну стенокардію чи інфаркт міокарда.

Холестирамін є аніонообмінною смолою, яка утворює комплекси з жовчаними кислотами та холестерином, що не всмоктуються і виводяться з організму. Препарат застосовують у великих дозах (12-16 г на добу).

Кolestипол за гіполіпідемічними властивостями та показаннями до застосування схожий з холестираміном, може призначатися дітям.

Х'юарова смола зменшує всмоктування вуглеводів, жовчних кислот і холестерину у кишечнику. Застосовується при цукровому діабеті.

Гемфіброзил ефективно знижує рівень тригліцеридів і ЛПДНЩ у крові.

Фенофібрат за механізмом дії і показаннями до застосування схожий з іншими фібратами, але активніший за інші.

Ципрофібрат є фібратом нового покоління. Ефективно знижує в крові рівень тригліцеридів і холестерину. Діє більш тривало ($T_{1/2}$ 48 год.)

Пробукол мало впливає на концентрацію в крові тригліцеридів. Пригнічує окиснення ЛПНЩ, ЛПДНЩ, але знижує концентрацію антиатерогенних ЛПВЩ.

Клофібрат був першим препаратом з групи похідних фіброевої кислоти (фібратів). Клофібрат менш ефективний, ніж нові препарати цієї групи, частіше викликає побічні ефекти. Достатньо ефективний у пацієнтів з III типом гіперліпопротеїнемії.

Антиоксиданти

Антиоксиданти прямої дії (токоферол, рутин, аскорбінова кислота) сприяють регенерації вільних радикалів у молекулі чи відновлюють ендогенні інгібітори вільнорадикального окиснення ліпідів. Препарати призначаються для лікування атеросклерозу протягом декількох місяців.

Метіонін сприяє синтезу фосфоліпідів у печінці і окисненню в ній жирних кислот.

Кислота ліноєва знижує рівень холестерину та загальних ліпідів у сироватці крові, покращує функцію печінки.

Кислота глутамінова стимулює окисні процеси, білковий і вуглеводний обмін у тканині головного мозку.

Ангіопротектори

Пірикарбат перешкоджає проникненню у внутрішню оболонку судин атерогенних ліпопротеїдів.

Гепарин перешкоджає випаданню фібрину на внутрішній оболонці судинної стінки, гальмує тромбогенні фактори зсідання крові.

Тиклопідин - новий препарат, який є «чистим» антиагрегантом, що перевершує за дією АСК. Застосовують тиклопідин при ішемічних захворюваннях кінцівок, пов'язаних з атеросклеротичними змінами судин.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Аскорбінова кислота (Вітамін С, Редоксон)	драже 0,05, р-н д/і 0,5; 1%, табл. 0,5; 1; 2,5
Аторвастатин (Ліпримар)	табл. 0,01
Рутин	табл. 0,02
Гемфіброзил (Болуол, Гевілон, Іногем, Нормоліп, Регуліп)	табл. 0,45, капс. 0,3; 0,6
Гепарин (Гепарибене, Кальципарин, Уніпарин Са, Гепарин-Ріхтер, Тромбофоб)	р-н 5; 12,5; 20 тис. МО/мл
Глутамінова кислота (Кальцію глутамінат)	табл. вкр. об. 0,25
Колестипол (Лестид, Холестабіл, Холестид)	табл. 1,0
Ліноєва кислота (Еспа-Ліпон)	р-н д/і 0,5; 2,5%, табл. 12; 25 мг
Ловастатин (Азтатин, Ловамег, Ловастин, Мевіндин, Медостатин, Рекол, Ровакор, Холетар)	табл. 10; 20; 40 мг
Метіонін	табл. 50; 250 мг
Пірикарбат (Ангінін, Прамідин, Продектин)	табл. 0,25

Правастатин (Ліпостат)	табл. 10; 20 мг
Пробукол (Біфенамід, Лестерол, Ліпомал, Пробукол, Суперліпід)	табл. 250 мг
Симвастатин (Денан, Симвастатин-Дарниця)	табл. 5; 10; 20 мг
Тиклопідин (Тиклід, Аклотин, Тагрет)	табл. 0,1; 0,25
Токоферол (Альфа-Токоферол Ацетат, Біовіталь Віт. Є, Вітамін Є, Евітол)	капс. 0,1; 0,2; 0,4, олій. р-н д/і 5; 10; 30%
Фенофібрат (Анкербін, Грофібрат, Ліпантил, Нормаліп)	капс., драже 0,1; 0,2
Флувастатин (Лескол)	капс. 20; 40 мг
Холестирамін	капс. 20; 40 мг
Х'юарова смола (Г'уарем)	гран. 5,0
Ципрофібрат (Ліпанор)	табл. 0,1

АНТИБІОТИКИ

Величезним досягненням, яке вплинуло на глобальні еволюційні процеси, було відкриття і впровадження в медичну практику антибіотиків.

Антибіотики – це хіміотерапевтичні засоби, що утворюються мікроорганізмами або отримані з інших природних джерел, а також їх похідні синтетичні продукти, які мають здатність вибірково пригнічувати в організмі хворого збудників захворювань.

До теперішнього часу інфекційні захворювання посідають одне з провідних місць у патології людини. Ситуація ускладнюється тим, що за останні 20 років з'явилося понад 30 нових інфекційних захворювань (хвороба легіонерів, волосатоклітинний лейкоз, геморагічні лихоманки Марбурга, Ебола, СНІД та ін.). У зв'язку з цим із року в рік підвищується арсенал антибіотиків, які ефективно пригнічують збудників інфекційного процесу. За даними ВООЗ, антибіотики посідають перше місце в світі за широтою застосування серед інших лікарських препаратів. На сучасному етапі синтезовано близько 6 тисяч оригінальних антибіотиків, але всього 2-3% цієї кількості використовуються в клініці.

Широке застосування антибіотиків у медицині вимагає від провізора та лікаря глибоких знань їх фармакодинаміки, спектра протимікробної дії, механізмів дії, що дозволить забезпечити ефективність і безпеку антибіотикотерапії.

Фармакомаркетинг

Всього препаратів			Нові препарати		
у світі		в Україні			
INN	торг.	торг. (%) від світу	INN	% від світу	зареєстр.
219	3759	286 (7,6%)	52	23,7%	40 (14%)

Антибіотики мають характерні особливості, що відрізняють їх від інших хіміотерапевтичних засобів.

По-перше, вони мають високу біологічну активність відносно чутливих до них мікроорганізмів, вони мають біологічний ефект у дуже низьких концентраціях.

По-друге, їм властива висока вибіркова специфічність. Тобто, кожний антибіотик проявляє активність тільки відносно певних груп мікроорганізмів, не завдаючи шкоди іншим.

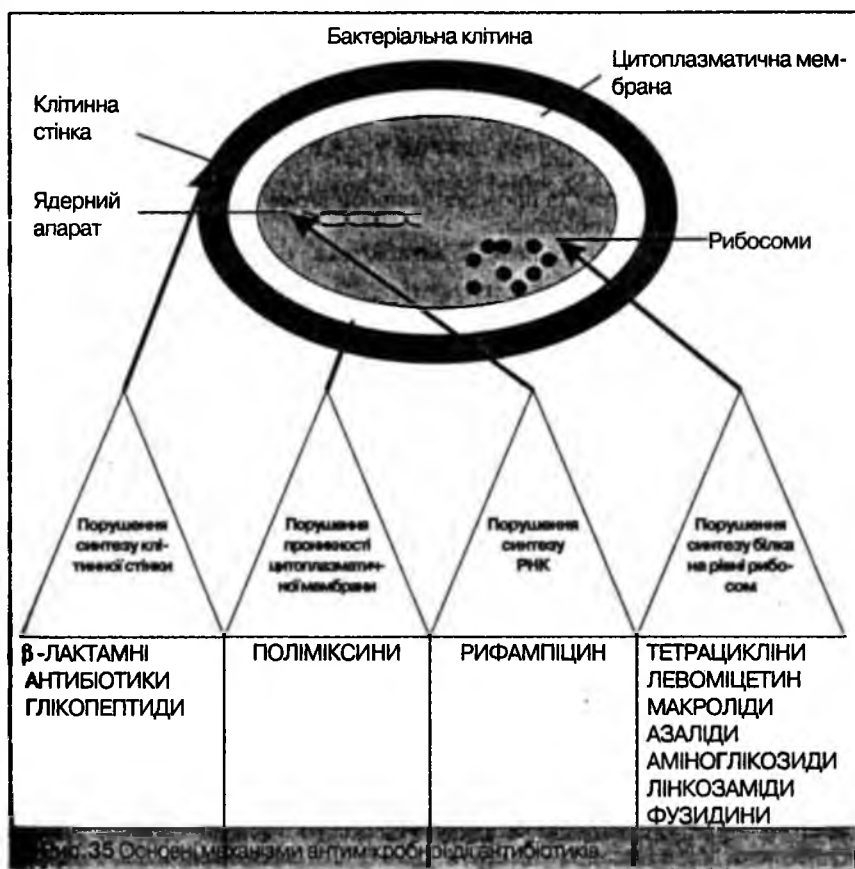
Розрізняють антибіотики широкого спектра дії і антибіотики вузького спектра дії, що діють на певні групи мікроорганізмів. Більшість сучасних антибіотиків, що застосовуються в медицині, мають відносно вузький спектр дії, тому обов'язковою умовою успішної антибіотикотерапії є визначення чутливості мікроорганізму до антибіотиків.

Класифікація антибіотиків

I. β-лактами	2. Цефалоспорины	VII. Макроліди та азаліди
1. Пеніциліни	(I - IV покоління)	(I - III покоління)
1.1. Природні та напівсинтетичні	3. Карбапенеми та монобактамы	VIII. Тетрацикліни
1.2. Антистафілококові	II. Глікопептиди	IX. Лінкозаміди
1.3. З розширенням спектром дії (амінопеніциліни)	III. Поліміксини	X. Хлорамфенікол
1.4. Антисиньогнійні	IV. Граміцидин	XI. Фузидини
1.5. Пеніциліни, комбіновані з інгібіторами β-лактамаз	V. Циклосерин	XII. Аміноглікозиди
	VI. Протигрибкові антибіотики поліенового ряду	(I - III покоління)
		XIII. Фторхінолони (I-III покоління)

Класифікація антибіотиків за механізмом їх дії

Бактерицидні			Бактеріостатичні
інгібітори синтезу компонентів мікробної стінки	інгібітори функції цитоплазматичної мембрани	інгібітори синтезу білка та інгібітори ДНК-гідрази бактерій*	інгібітори синтезу білка та нуклеїнових кислот
β-лактами	поліміксини	азаліди	макроліди
глікопептиди	граміцидин	аміноглікозиди рифампіцини	лінкозаміди азаліди
фосфоміцин циклосерин бацитрацин	протигрибкові антибіотики полієнового ряду	фторхінолони*	тетрацикліни фузидин хлорамфенікол



Класифікація антибіотиків за спектром дії

1. Протибактеріальні антибіотики:

А. Вузького спектра дії, активні переважно проти грампозитивних або грамнегативних мікроорганізмів:

а) природні пеніциліни; б) антистафілококові пеніциліни; в) цефалоспорины I покоління; г) бацитрацин; д) лінкоміцин; е) фузидин; е) макроліди; ж) граміцидин С; з) поліміксини, монобактами.

Б. Антибіотики широкого спектра дії:

а) напівсинтетичні пеніциліни; б) карбапенеми; в) цефалоспорины II-IV покоління; г) тетрацикліни; д) левоміцетин; е) аміноглікозиди; е) фторхінолони.

2. Протигрибкові антибіотики (ністатин, леворин, амфотерицин В, гризеофульвін, трихоцетин).

Умови раціонального застосування антибіотиків

Призначати антибіотик необхідно з урахуванням виділеного збудника, його резистентності та антибіотикограми. Під резистентністю мікроорганізмів до антибіотиків розуміють збереження їх здатності до розмноження в присутності таких концентрацій антибіотиків, які створюються при введенні їх терапевтичних доз.

Вибирати найбільш активний і найменш токсичний препарат.

Визначати оптимальну дозу антибіотика і режим його введення на основі особливостей фармакокінетики препарату та процесу протікання захворювання.

Концентрація антибіотика повинна у 3-4 рази перевищувати МПК для виділеного збудника.

На основі анамнезу та проведення проби визначати наявність алергії у хворого до даного антибіотика.

Враховувати побічні реакції антибіотика, особливо при печінковій і/або нирковій недостатності.

Своєчасно починати лікування і витримувати тривалість курсу антибіотикотерапії до закріплення терапевтичного ефекту.

Враховувати перехресну чутливість до антибіотиків;

Застосовувати комбінації антибіотиків з метою розширення спектра їх дії і посилення антибактеріального ефекту.

ПЕНІЦИЛІНИ

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
45	1897	3	6,7%	бакампіцилін (Пенглоб), флуоксацилін, кариндацилін, тикарцилін

Класифікація та препарати

Природні		Напівсинтетичні			
Короткої дії	Депо-препарати	Антистафілококові	Широкого спектра дії (амінопеніциліни)	Антисиньогнійні (карбоксіпеніциліни, уреїдопеніциліни*)	Комбіновані
Бензилпеніциліну натрієва та калієва солі • Феноксиме-	Бензатин бензилпеніцилін Біцилін-5	• Оксацилін • Клоксацилін • Флуоксацилін	• Ампіциліну тригідрат • Амоксициліну тригідрат • Пенамепілін • Бакампіцилін	Карбеніцилін Тикарцилін Азловілін* Піперацилін*	• Ампіцилін + Сульбактам • Амоксицилін + Клавуланова к-та

тил-пеніцилін			Мезлоцилін*	⌘ Тикарицилін +Клавуланова к-та ⌘ ♦ Амоксицилін+ Метронідазол ⌘ Амтіокс ♦ Вампілокс

⌘ - стійкі до бета-лактамаз

♦ - кислотостійкі

Механізм дії

Пеніциліни інгібують синтез компонентів клітинної стінки мікроорганізмів за рахунок незворотної інактивації ферменту транспептидази, що бере участь у побудові її з пептидогліканів. Порушення синтезу призводить до того, що бактерії неспроможні протистояти осмотичному градієнту між клітинами і зовнішнім середовищем. Внаслідок цього вони розбухають і руйнуються. Таким чином, пеніциліни проявляють свою бактерицидну дію лише на мікроорганізмах, які розмножуються, оскільки саме в них відбувається побудова клітинних стінок.

Антистафілококові напівсинтетичні антибіотики групи пеніциліну стійкі до стафілококових β -лактамаз. Така їх стійкість зумовлена наявністю в їх молекулі ацильного бічного ланцюга, який захищає β -лактамний зв'язок від β -лактамаз і таким чином попереджує доступ до нього ферменту. Ці пеніциліни не тільки стійкі до β -лактамаз стафілококів, деякі з них (оксацилін) її пригнічують, посилюючи ефект інших пеніцилінів (Рис. 2).

Фармакодинаміка

Особливістю фармакодинаміки пеніцилінів є сильна бактерицидна дія, а також низька токсичність, добре всмоктування, велика широта терапевтичної дії, перехресна алергія між пеніцилінами і частково цефалоспорином.

Природні пеніциліни діють на G^+ і G^- коки (пеніциліназонегативні стафілококи, стрептококи, пневмококи, менінгококи, гонококи), G^+ палички (лістерії, коринебактерії дифтерії), анаероби (пептострептококи, клостридії), спірохети (борелії, бліда трепонема, лептоспіри), актиноміцети. До більшості з них швидко розвивається стійкість мікроорганізмів, оскільки вони продукують ферменти β -лактамази (пеніцилінази), які гідролізують β -лактамне кільце антибіотиків, внаслідок чого антибіотики втрачають протимікробні властивості й розвиваються резистентні штами мікроорганізмів. Разом з цим препарати пеніциліну малотоксичні, не кумулюють.

Антистафілококові пеніциліни за спектром антимікробної дії близькі до природних, але поступаються їм за рівнем активності щодо більшості мікроорганізмів. На відміну від природних антистафілококові пеніциліни не руйнуються стафілококовими β -лактамазами.

Напівсинтетичні пеніциліни, крім цих збудників, діють на кишкову та синьогнійну палички.

Амінопеніциліни мають широкий спектр дії. Крім вище перелічених мікроорганізмів ці пеніциліни діють також на представників Enterobacteriaceae – ешерихії, шигели, сальмонели, мірабільного протей.

Перевагою цієї групи пеніцилінів перед природними є їх більш виражена дія на лістерій та на гемофільну паличку. Препарат амоксицилін виявляє активність до Helicobacter pylori.

Карбоксипеніциліни поступаються природним відносно грампозитивних бактерій. Ця група пеніцилінів діє на багатьох представників

сімейства Enterobacteriaceae (за винятком клебсієл, вульгарного протей), а також на синьогнійну паличку.

Уреїдопеніциліни більш активні, ніж карбоксипеніциліни, але поступаються своєю антибактеріальною дією на грампозитивні бактерії аміно-та природнім пеніцилінам.

Спектр дії пеніцилінів значно поширюється внаслідок комбінації їх з інгібіторами β -лактамаз - клавулановою кислотою та тазобактамом. Комбіновані препарати пеніцилінів набувають активності до таких грамнегативних мікроорганізмів, як клебсієла, вульгарний протей, бактероїди.

Показання до застосування та взаємозамінність

Ангіна – природні пеніциліни (крім біциліну-5), антистафілококові, ампіциліну тригідрат, амоксициліну тригідрат (флемоксин солютаб, грамокс А, грамокс Д), комбіновані (крім хелікоцину).

Пневмонія, скарлатина, ревматизм, сифіліс, бешіха - природні, антистафілококові, амінопеніциліни (крім бакампіциліну), азлоцилін, піперацилін, мезлоцилін, комбіновані (крім хелікоцину).

Едокардит – природні пеніциліни (крім біциліну), антистафілококові, ампіциліну тригідрат, амоксициліну тригідрат (флемоксин солютаб, грамокс А, грамокс Д), комбіновані (крім хелікоцину).

Гонорея - бензилпеніциліну натрієва та калієва солі, уназин, амоксициліну тригідрат (флемоксин солютаб, грамокс А, грамокс Д).

Сифіліс - бензилпеніциліну натрієва та калієва солі, феноксиметилпеніцилін, бензатин бензилпеніцилін, ампіокс.

Бактеріальний менингіт - бензилпеніциліну натрієва та калієва солі, ампіциліну тригідрат, карбеніцилін, амоксицилін (флемоксин солютаб, грамокс А, грамокс Д).

Синьогнійна інфекція – антисиньогнійні пеніциліни.

Кишкові інфекції – широкого спектра дії, комбіновані (крім хелікоцину, ампіоксу).

Газова гангрена, дифтерія, сибірська виразка - бензилпеніциліну натрієва та калієва солі, ампіокс.

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки - ампіциліну тригідрат, амоксициліну тригідрат (флемоксин солютаб, грамокс А, грамокс Д), хелікоцин.

Гнійні інфекції шкіри та м'яких тканин – природні пеніциліни, оксацилін, флоксацилін, ампіциліну тригідрат, амоксициліну тригідрат (флемоксин солютаб, грамокс А, грамокс Д), ампіокс, амоксиклав, вампілокс.

Урологічні інфекції - ампіциліну тригідрат, амоксициліну тригідрат (флемоксин солютаб, грамокс А, грамокс Д), уназин, амоксиклав, хелікоцин, тиментин.

Побічні ефекти

Побічними діями при застосуванні **антибіотиків групи пеніциліну** є алергійні реакції, дисбактеріоз (усі антибіотики-пеніциліни), диспепсія (оксацилін, ампіциліну тригідрат), нейротоксичність (карбеніцилін), кровотечі (карбеніцилін, тикацилін), гіпернатріємія (карбоксипеніциліни), гіпокаліємія (карбеніцилін).

Нефротоксична дія **бензилпеніциліну** проявляється у вигляді нападів епілептичних судом (пеніцилінова епілепсія). Іноді такі напади закінчуються загибеллю хворого.

Протипоказання

Пеніциліни протипоказані хворим з підвищеною чутливістю до пеніциліну, особам, які хворі на бронхіальну астму, кропивницю, сінну лихоманку та інші алергійні захворювання.

Протипоказанням до ендолюмбального введення препаратів є епілепсія.

Не рекомендується вводити більше 20 000 000 ОД на добу особам у віці понад 60 років та вагітним.

Фармакобезпека

Бензилпеніцилін руйнується соляною кислотою шлункового соку, тому вводиться тільки парентерально: внутрішньом'язово, підшкірно, в особливих випадках – внутрішньоартеріально або ендолюмбально.

Пеніциліни несумісні з макролідами, адреналіном, альфа-глобуліном, глюкозою, калію йодидом, вітамінами С, Р, К, В₁, В₁₂, антикоагулянтами, стрептоміцином, левоміцетином.

Розчини бензилпеніциліну натрієвої та калієвої солі, тimentину не змішують в одному шприці з іншими лікарськими засобами.

Піперацилін несумісний з гідрокарбонатом натрію та аміноглікозидами.

Треба уникати одночасного призначення бактерицидних та бактеріостатичних антибіотиків.

Амоксиклав, тimentин інактивують аміноглікозидні антибіотики.

Не можна змішувати в одному шприці **карбеніцилін** з аміноглікозидними антибіотиками (інактивація).

Перед їдою призначають **флуклоксацилін, феноксиметилпеніцилін, хелікоцин** (з великою кількістю води). Хелікоцин може викликати зміну кольору сечі до червоно-коричневого.

Порівняльна характеристика препаратів

Бензилпеніциліну натрієву сіль можна вводити в/м, в/в, в/а і в будь-які порожнини організму хворого. Вона менш токсична і при внутрішньом'язовому введенні викликає менше місцеве подразнення тканин, що є підставою для її застосування у педіатричній практиці.

Бензилпеніциліну калієва сіль не вводиться в/в через можливу токсичну дію на серце та ендолюмбально – через можливу нейротоксичну дію.

Біциліни – препарати пролонгованої дії. Вони створюють в організмі депо пеніциліну. Застосовуються для профілактики і лікування ревматизму та інфекційних ускладнень, для лікування сифілісу.

Феноксиметилпеніцилін слабо руйнується соляною кислотою шлунка. Вживається перорально.

Оксацилін подібний до метициліну, але активніший за нього. Може застосовуватися перорально і парентерально.

Ампіцилін, на відміну від пеніциліну, активний до грамнегативної флори: кишкової палички, шигел, сальмонел. Руйнується пеніциліназою. При інфекціях, викликаних мікроорганізмами, чутливими до пеніциліну, переваг перед ним не має. Ампіцилін призначають дітям після 12 років.

Карбеніцилін – антибіотик широкого спектра дії, активний до синьогнійної палички, протей.

Оксацилін, клоксацилін, флуклоксацилін – антистафілококові пеніциліни. На відміну від природних пеніцилінів, стійкі до дії β -лактамаз, які продукують 90% штамів *S. Aureus*. На цей мікроорганізм діють сильніше від макролідів, аміноглікозидів, тетрациклінів. Стійкі у кислому середовищі (іда погіршує всмоктування). При інфекціях іншої етіології (не стафілокової) поступаються препаратам природного походження.

Амоксицилін (флемоксин солютаб, грамокс А, грамокс Д), пена-мецилін, на відміну від пеніциліну, активні до грамнегативної флори. До них чутлива кишкова паличка, шигели, сальмонели, протей, паличка інфлюенци. Препарати можуть успішно застосовуватися перорально і парентерально. Амоксицилін приймають незалежно від прийому їжі, його біодоступність 70-80%. Руйнуються β -лактамазою.

Амоксицилін (грамокс А, грамокс Д) є препаратом I ряду для лікування інфекцій дихальних шляхів. На відміну від ампіциліну не подразнює ШКТ. Ефективний засіб при лікуванні виразкової хвороби шлунка (проти *H. pylori*).

Амоксицилін (флемоксин солютаб). Розчинна лікарська форма забезпечує біодоступність 93%. Таке високе біозасвоєння призводить до зменшення загрози виникнення дисбактеріозу, диспепсичних розладів. Кислотостійкий, з ШКТ всмоктується швидко та практично повністю. Мало-токсичний.

Бакампіцилін є бактеріолітиком, наділений широким спектром дії. Кислотостійкий.

Азлоцилін може використовуватись у вигляді розчину для введення до порожнини при гнійних інфекціях.

Тикарцилін - антибіотик широкого спектра дії, близький до ампіциліну. Активний до синьогнійної палички і деяких видів протей, що відрізняє його від інших пеніцилінів.

Уреїдо-ніперазинові пеніциліни (ніперацилін, азлоцилін) - антибіотики широкого спектра дії, які пригнічують грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми, включаючи синьогнійну паличку. Препарати малостійкі до β -лактамази.

Комбіновані препарати з інгібіторами β -лактамаз - клавулановою кислотою та сульбактамом. Клавуланова кислота і сульбактам мають дуже слабку протимікробну дію, але пригнічують активність β -лактамаз багатьох мікроорганізмів: гемофільної палички, кишкової палички, стафілококів, гонококів. Препарати, які містять клавуланову кислоту і сульбактам, призначені до парентерального застосування: аугментин, амоксиклав (амоксициліну тригідрат + калію клавуланат), тиментин (тикарцилін + калію клавуланат), уназин (ампіцилін + сульбактам).

Хелікоцин є комбінацією амоксициліну тригідрату з метронідазолом. Цей препарат призначають для профілактики та лікування хронічного гастриту і виразкової хвороби, які асоціюються з інфекціями, викликаними *Helicobacter pylori*. До 18 років не застосовується.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна марка)	Форма випуску
Ампіциліну тригідрат (Ампізид, Ампік, Ампісуцилін, Ампіцид, Ампіцил, Ампіциліну натрієва сіль, Бродацилін, Дедомпіл, Зетсил, Іпкацилін, Кампіцилін, Пентарцин, Пентрексил, Росцилін, Стандацилін, Уцилін, Епікоцилін)	пор. д/і 0,5; 0,75; 1,0; 2,0; 5,0; капс. 0,25; 0,5; табл. 0,25; 0,5
Азлоцилін (Секуропен)	пор. д/і 0,5; 1,0; 2,0; 5,0; 10,0
Амоксиклав (Амоксицилін+Клавуланова к-та)	пор. для сусп. 0,6; 1,2 мг/мл; табл. 0,375; 0,625
Амоксициліну тригідрат (Флемоксин Соллютаб, Грамокс А, Грамокс Д, Альмацин, Амін, Амокси-Вольфф, Амоксон, Амоспес, Бактокс, В-мокс, Гоноформ, Грюнамокс, Дедоксил, Замоцилін, Імокс, Куксацилін, Раноксил, Упсамокс, Е-мокс)	табл. дисп. 0,125; 0,25; 0,5; 1,0; пор. д/сусп. 50 мг/мл; табл. 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; капс. 0,25; 0,5; сироп 50 мг/мл; пор. д/і 0,5; 1,0; ор. сусп. 0,25 г/мл; пор. д/сусп. 60 мл.
Ампіокс (Ампіцилін+Оксацилін)	капс. 0,25
Аугментин (Амоксицилін+Клавуланова к-та)	сироп; пор. д/і 0,6; 1,2; табл. 0,375; 0,625
Бакампіцилін (Пенбак, Пенглоб)	табл. 0,4; 0,8; 1,0
Бензатин бензилпеніцилін (Ретарпен, Екстенцилін)	пор. д/і 1200000; 2400000; 600000 ОД
Бензилпеніциліну натрієва і калієва солі (Бензилпеніцил, Кристапен, Пеніцилін, Специлін, Фортерен)	пор. д/і 2400000; 500000; 1000000 МО
Біцилін-5	пор. д/і 1500000 ОД
Вампілокс (Амоксицилін+Клоксацилін)	капс.
Карбеніцилін (Геопен)	пор. д/і 1,0; 5,0
Клоксацилін (Бактопен, Клобекс, Клоксапен, Орбеніл, Синтарпен, Тегопен)	пор. д/і 0,5; табл. вкр. об. 0,25; 0,5
Мезлоцилін (Байпен)	пор. д/і 0,5; 1,0; 2,0; 5,0; 10,0
Оксацилін (Оксациліну натрієва сіль, Простафлін)	капс., табл. 0,25; пор. д/і 0,5
Пенамецилін (Марипен)	табл. 500000 ОД
Піперацилін (Акопекс, Ісипен, Піпракс, Піпрацил)	пор. д/і 1,0; 2,0; 3,0; 4,0
Тикарцилін	пор. д/інф. 1,0; 3,0
Тиментин (Тикарцилін+Клавуланова к-та)	пор. 3,1
Уназин (Ампіцилін+Сульбактам)	пор. д/і 0,75; 1,5; 3,0
Феноксиметилпеніцилін (V-Пеніцилін, Бероміцин, Вепікомбін, Ізоцилін, Кліацил, Мегацилін Орал, Оспен, Пеніцилін Фау, Пфайзер-пен, Упен)	табл. 0,25; 0,3; 0,5; 1,0; сироп 60000 ОД/мл; табл. вкр. об. 0,78
Флуклоксацилін	капс. 0,25; 0,5; пор. для сусп. 0,25; 0,5
Хелікоцин (Амоксицилін+Метронідазол)	табл.

ІНШІ β -ЛАКТАМНІ АНТИБІОТИКИ

Особливість цього класу антибіотиків полягає в тому, що в основі їх структури лежить просте β -лактамне кільце, яке, на відміну від пеніцилінів і цефалоспоринів, не з'єднане з тiazолідиновим кільцем.

Фармакомаркетинг

INN	Торговельні марки	Кількість у світі		Перелік нових препаратів
		Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
4	37	3	75%	Іміпенем-циластатин (Конет, Тіснам), меропенем (Меропенем), азтреонам (Азактам)

Класифікація та препарати

КАРБАПЕНЕМИ	МОНОБАКТАМИ
⊗1. Іміпенем-циластатин ⊗2. Меропенем*	⊗3. Азтреонам

⊗ - стійкі до β -лактамаз

* - стійкі до ниркової дигідро пептидази -1

Механізм дії

Карбапенеми і монобактами зв'язуються з пеніцилінзв'язуючими білками, інгібують біосинтез клітинної стінки мікроорганізмів і завдяки цьому виявляють бактерицидну дію. Високостійкі до дії β -лактамаз.

Фармакодинаміка

Карбапенеми характеризуються надшироким спектром дії та абсолютною стійкістю до β -лактамаз.

Спектр антимікробної активності карбапенемів: кишкова паличка, сальмонели, шигели, ентеробактерії, клостридії, протей, синьогнійна паличка, серація, гемофільна паличка, гонокок, менінгокок, грампозитивні коки.

Важливе значення має постантибіотичний ефект іміпенему відносно грамнегативних бактерій. Всі інші β -лактамні антибіотики мають постантибіотичний ефект більше проти грампозитивних бактерій.

Монобактами є резервною групою антибіотиків для лікування тяжких внутрішньолікарняних грамнегативних інфекцій.

Спектр антимікробної активності монобактамів: кишкова паличка, сальмонели, шигели, клебсієла, протей, цитробактерії, серації, синьогнійна паличка, гемофільна паличка інфлюєнці, гонококи, менінгококи.

Показання до застосування та взаємозамінність

Карбапенеми - антибіотики глибокого резерву, які призначають у випадках найважчих інфекцій, викликаних множинностійкими штамами мікроорганізмів, при змішаних інфекціях, при інфекціях кісток, суглобів, шкіри, м'яких тканин, черевної порожнини, жіночих статевих органів, сечових шляхів, при бактеріальному ендокардиті, пневмонії, септицемії.

Монобактами призначаються при тяжких інфекціях, викликаних грамнегативною флорою, стійкою до цефалоспоринів 3-го покоління, аміноглікозидів 2-3 покоління, антисиньогнійних пеніцилінів. Монобактами є анти-

біотиками резерву. Призначаються при інфекціях шкіри та м'яких тканин, сечових шляхів, бронхіті, пневмонії.

Побічна дія

При застосуванні карбапенемів можливі алергічні реакції, при в/в введенні – флебіти, при в/м – болісність, набряк тканин, диспепсичні розлади, діарея, псевдомембранозний коліт, нейротоксичність (іміпенем-циластатин), гепатотоксичність (меропенем).

При прийманні азтреонаму можливе виникнення діареї, нудоти, еозинофілії, рідко – дисбактеріозу, шкірних алергічних реакцій.

Протипоказання

Карбапенеми протипоказані при годуванні грудьми, підвищеній чутливості до препаратів.

Азтреонам протипоказаний при тяжких порушеннях функції нирок, печінки, підвищеній чутливості, при вагітності та лактації.

Фармакобезпека

Азтреонам не можна змішувати в одному шприці з розчинами інших антибіотиків і препаратами, які містять пробенецид.

При сполученні **азтреонаму з фуросемідом та пробенецидом** спостерігається збільшення концентрації азтреонаму в крові й ризик виникнення побічних ефектів.

Карбапенеми та монобактами виявляють постантибіотичний ефект, зменшують явища ендотоксикозу.

При поєднанні **іміпенему** з іншими β-лактамами антибіотиками спостерігається антагонізм.

Меропенем небажано комбінувати з нефротоксичними антибіотиками.

Порівняльна характеристика

Іміпенем виявляє сильну бактерицидну дію. Стійкий по відношенню до β-лактамази грамнегативних бактерій. Існує комбінований препарат, який містить іміпенем у поєднанні зі специфічним інгібітором ферменту дигідропептидази нирок - циластатином. Таке сполучення гальмує метаболізм іміпенему в нирках і значно підвищує концентрацію незмінного антибіотика в нирках і сечовивідних шляхах. Цей комбінований препарат носить назву **тіснам**.

Меропенем має подібний до іміпенему спектр дії. Застосовується без циластатино, активніший за іміпенем відносно грамнегативних аеробних бактерій.

Азтреонам діє виключно на аеробні Гр⁻ палички. Застосовують для лікування хворих з алергією на інші β-лактамні антибіотики. Азтреонам не порушує баланс мікрофлори кишок. Поєднує ефекти пеніцилінів, цефалоспоринів, метронідазолу, аміноглікозидів.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Азтреонам (Азактам, Азонам, Динабіотик, Примбактам)	пор. д/і 0,5; 0,9; 1,8
Іміпенем (Тіснам, Примаксин)	пор. д/і 0,5; 0,25
Меропенем (Меронем)	пор. 0,5; 1,0

ЦЕФАЛОСПОРИНИ

Цефалоспори́ни – це ряд природних і напівсинтетичних антибіотиків, які містять 7-аміноцефалоспоринову кислоту – спільне ядро молекули всіх цефалоспори́нів.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
63	1211	10	15,9	Цефалірін (Цефатрексил), цеффрадин (Сефрил), цефотетан , цефметазол (Цефметазон), цефпірамід (Таміцин), цефепім (Максипім), цефпрозил (Цефзил), цефтизоксим (Епоцелін, Цефізокс), цефоніцид (Ліза), цефподоксим (Олнокс)

Цефалоспори́ни, залежно від спектра антимікробної дії та часу впровадження в медичну практику, поділяються на чотири покоління.

Класифікація та препарати

I покоління	II покоління	III покоління	IV покоління
Цефалірін ♦ Цефадроксил ♦ Цефалексин ♦ Цеффрадин Цефалотин	♦ Цефуросим ♦ Цефаклор Цефотетан Цефамандол Цефокситин Цефметазол Цефоніцид Цефпрозил	Цефоперазон (Цефобід) Цефотаксим Цефтазидим Цефтриаксон Цефодизим Цефпірамід ♦ Цефподоксим ♦ Цефіксим ♦ Цефтибутен Цефтизоксим	Цефепім Цефпіром

♦ – кислотостійкі

Механізм дії

Інгібують біосинтез компонентів клітинної стінки бактерій. Вони, як і пеніциліни, пригнічують синтез пептидоглікану бактеріальної стінки шляхом зниження активності транспептидаз, які каталізують реакцію переносу пептидоглікану до муреїну. Порушення синтезу призводить до того, що бактерії неспроможні протистояти осмотичному градієнту між клітинами і зовнішнім середовищем, внаслідок чого вони руйнуються. Як і пеніциліни, цефалоспори́ни діють бактерицидно.

Цефоперазон (цефобід) – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик III покоління широкого спектру дії, призначений для парентерального застосування. Бактерицидна дія препарату обумовлена інгібуванням синтезу компонентів бактеріальної мембрани.

Фармакодинаміка

Препарати I покоління цефалоспоринів переважно виявляють активність до G^+ коків, окрім ентерококів. Не діють на G^+ бактерії, окрім кишкової палички та мірабільного протея. Стійкі до β -лактамаз G^+ коків.

Препарати II покоління діють на G^+ флору аналогічно до I покоління, але більш активні до G^+ флори, особливо до гемофільної палички інфлюєнзи. Не діють на синьогнійну паличку та ентерококи. Стійкі до дії β -лактамаз G^+ бактерій.

Препарати III покоління більш активні до G^- мікрофлори і менш активні до золотистого стафілокока в порівнянні з I та II поколіннями. Деякі діють на синьогнійну паличку. Стійкі до β -лактамаз G^- бактерій.

Препарати IV покоління високоактивні до G^- бактерій, у т.ч. тих, які виробляють β -лактамази. Виявляють більшу, ніж препарати III покоління, активність до G^+ флори.

Всі цефалоспорины добре проникають у різні тканини і рідини організму, включаючи порожнини суглобів і кісток.

Цефоперазон (цефобід) стійкий до дії багатьох β -лактамаз і активний по відношенню до багатьох мікроорганізмів, включаючи грампозитивні – *Staphylococcus aureus* (у тому числі штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (β -гемолітичні стрептококи групи B) та інші штами β -гемолітичних стрептококів, багато штамів *Streptococcus faecalis*; грамнегативні – *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують β -лактамази), *Proteus mirabilis*, *proteus vulgaris*, *Morabella morgani*, *Providencia* spp. (включаючи *P. rettgeri*), *Serratia* spp. (включаючи *S. Marcescens*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* і деякі інші штами *Pseudomonas*, деякі штами *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують β -лактамази), *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*; анаеробні мікроорганізми – *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Fusobacterium* spp., більшість штамів *Bacteroides fragilis* та інших представників *Bacteroides* spp.

Показання до застосування та взаємозамінність

Інфекції, викликані G^+ мікроорганізмами – цефалоспорины I покоління та G^- мікроорганізмами – цефалоспорины II, III і IV поколінь.

Інфекції кісток та суглобів, шкіри та м'яких тканин, сечових шляхів, опікових ран (всі цефалоспорины).

Інфекції черевної порожнини – цефотетан, цефамандол, цефокситин, цефалоспорины III і IV поколінь.

Інфекції сечостатевої та жовчовидільних шляхів – цефоперазон (цефобід).

Септицемія – цефоперазон (цефобід), цефалотин, цефуроксим, цефамандол, цефокситин, цефотаксим, цефтриаксон, цефтизоксим, цефалоспорины IV покоління.

Бронхіт – цефрадин, цефутоксим, цефіксим.

Бактеріальний ендокардит – цефалприн, цефалотин.

Менінгіт – цефоперазон (цефобід), цефутоксим, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефтизоксим.

Пневмонія, інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів – цефоперазон (цефобід), цефалексин, цефрадин, цефалотин, цефалоспорины II

покоління, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефподоксим, цефтизоксим.

Гонорея - цефоперазон (цефобід), цефуроксим, цефотетан, цефокситин, цефотаксим, цефтриаксон, цефподоксим, цефіксим, цефтизоксим.

Отит - цефалексин, цефрадин, цефіксим.

Синьогнійна інфекція - цефоперазон (цефобід), цефтазидим, цефепім, цефпіром.

Слід пам'ятати, що цефалоспорины застосовуються для лікування важких госпітальних інфекцій, викликаних полірезистентними штамми бактерій.

Побічні ефекти

Побічними ефектами при застосуванні антибіотиків-цефалоспоринів є алергічні реакції (у т.ч. перехресні з пеніцилінами), диспепсичні розлади, гематологічні реакції (лейкопенія, гіпопротромбінемія, еозинофілія), дисбактеріоз, при внутрішньом'язовому введенні – біль у місці ін'єкції, при внутрішньовенному введенні – флебіти.

Побічні ефекти цефоперазону (цефобіду): алергічні реакції – макулопапульозна висипка, кропив'янка, еозинофілія, медикаментозна гарячка (найчастіше спостерігаються у хворих з ускладненим алергологічним анамнезом, зокрема з підвищеною чутливістю до пеніцилінів); оборотна нейтропенія, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту, гіпотромбінемія, позитивна пряма антиглобулінова проба Кумбса, транзиторне помірне підвищення рівня сироваткових АлАТ, АсАТ і ЛФ; рідкі випорожнення; болочість у місці ін'єкції, флебіт у разі внутрішньовенного введення.

Протипоказання

Застосування **цефалоспоринових антибіотиків** протипоказане при індивідуальному несприйнятті.

Цефтриаксон протипоказаний при сечокам'яній хворобі.

Цефалоспоринові антибіотики не рекомендується призначати вагітним.

Фармакобезпека

Цефалоспорины не поєднуються з еритроміцином.

Цефуроксим, цефтриаксон, цефтріамід, цефепім не можна застосовувати одночасно з «петльовими» діуретиками, етанолом.

Розчини **цефотаксиму, цефтриаксону, цефалотину, цефалоридину** несумісні з розчинами інших антибіотиків в одному шприці, оскільки між ними існує фізична несумісність. Якщо передбачається комбіноване лікування цефобідом та аміноглікозидом, це слід здійснювати чергуванням внутрішньовенних уведень. Рекомендується вводити цефобід перед аміноглікозидом. Перед подальшим введенням аміноглікозиду слід промити всю інфузійну систему відповідним розчином. Під час лікування цефобідом необхідно утримуватися від вживання алкоголю. Пацієнтам, які перебувають на штучному вигодовуванні та одержують цефобід, протипоказане призначення розчинів для парентерального або перорального застосування, які містять етанол.

Цефтазидим, цефодизим, цефепім не сполучаються з аміноглікозидними антибіотиками, цефоперазоном (цефобідом), амфотерицином В, циклоспорином, цисплатином, ванкоміцином, поліміксином В, фуросемідом.

Цефалоспорины II-IV поколінь дають постантибіотичний ефект.

Високі рівні **цефоперазону (цефобіду)** в крові, жовчі та сечі досягаються після одноразового введення препарату.

Слід з обережністю призначати **цефоперазон (цефобід)** хворим з ускладненим алергологічним анамнезом, у першу чергу пацієнтам з підвищеною чутливістю до пеніцилінів (можлива перехресна алергія). У пацієнтів з нирково-печінковою недостатністю необхідно контролювати концентрацію препарату в сироватці крові і за показаннями проводити корекцію режиму дозування.

Умови зберігання **цефоперазону (цефобіду)**: 24 год при стабільній кімнатній температурі (15-25°C), 5 днів у холодильнику при температурі 2-8°C.

Не доведено безпеку застосування **цефоперазону (цефобіду)** в період вагітності, тому його призначають вагітним лише у разі крайньої потреби. Хоча препарат потрапляє в грудне молоко лише у незначній кількості, в період годування груддю його слід застосовувати з обережністю.

Широкий спектр **цефобіду** дозволяє проводити монотерапію більшості інфекцій. Однак цефобід можна застосовувати за наявності показань до комбінованого лікування у поєднанні з іншими антибіотиками.

До вживання їди призначають цефалексин.

Після вживання їди призначають цефаклор.

Таблиця 33

Шляхи введення цефалоспоринів

Цефалоспорины, які вживають усередину	Цефалоспорины, які вводять парентерально			
	I покоління	II покоління	III покоління	VI покоління
Цефадроксил	Цефазолін	Цефамандол	Цефотаксим	Цефепім
Цефаклор		Цефуроксим	Цефоперазон	Цефпіром
Цефалексин			Цефтазидим	
Цефрадин			Цефтизоксим	
Цефуроксим			Цефтриаксон	
Цефподоксим				

Порівняльна характеристика препаратів

Цефалірін використовують для профілактики інфекцій під час хірургічних операцій.

Цефадроксил, Цефалексин і Цефрадин мають схожу активність і випускаються у лікарських формах для внутрішнього застосування.

Цефалотин відносно *E. coli*, *S. pneumoniae* поступається активністю цефазоліну. Призначається парентерально.

Цефуроксим – єдиний з цефалоспоринів II покоління, який достатньою мірою проникає у спинномозкову рідину, придатний для застосування у неонатології. Пероральною формою цефуруксиму є **цефуроксим аксетил (Зинат)**, що являє собою проліки, перетворюється після гідролізу у клітинах епітелію кишечника в активний цефуроксим. Цей препарат має

найбільшу активність з усіх цефалоспоринів II покоління відносно до *S.pneumoniae* і *H. Influenzae*. Це оральний цефалоспорин, який у світі застосовується найчастіше.

Близькими за клінічною ефективністю до цефуроксиму є **Цефаклор** і **Цефпрозил**, однак вони менш активні відносно *S.pneumoniae* та *H. Influenzae*.

Цефаклор діє на пеніцилінрезистентні штами набагато сильніше, ніж амоксицилав, еритроміцин, цефрадин і цефадроксил. Добре адсорбується з ШКТ, не кумулює. Можна застосовувати при захворюваннях печінки і нирок. Має більш короткий період напіввиведення, ніж цефуроксим і цефпрозил, тому призначається 3 рази на добу.

Цефпрозил використовують для перорального введення. Добре всмоктується як до, так і після споживання їди. Біодоступність складає біля 90%. Можливе вживання препарату хворими з порушеннями функції печінки.

Цефотетан і **цефокситин** застосовують для лікування змішаних аеробно-анаеробних бактеріальних інфекцій, включаючи аспіраційну пневмонію, інфекційні ураження стіп при діабеті, інфекції черевної порожнини і жіночих статевих органів.

Цефокситин найбільш активний щодо бактероїдів.

Цефамандол і **цефоніцид** мають однакову активність *in vitro*, однак цефамандол менш стійкий до деяких β -лактамаз, а цефоніцид менш активний стосовно *Staph. aureus*. Цефамандол значно ширше від цефазоліну за антимікробною активністю, є найбільш ефективним цефалоспорином проти метицилінрезистентних стафілококів. Досягає високих концентрацій у жовчі, легеневій тканині, клапанах серця, кістках.

Цефметазол застосовують для лікування неускладненої уретральної, цервікальної і ректальної гонореї, викликаної штамми, які продукують і не продукують пеніциліназу.

Цефотаксим має високу антимікробну активність по відношенню до більшості клінічно важливих штамів мікроорганізмів, включаючи госпітальні штами; має унікальний антибактеріальний синергізм зі своїм біологічно активним метаболітом – дезацетилцефотаксимом, особливо стосовно грампозитивної флори. Високостійкий до β -лактамаз, слабо впливає на нормальну мікрофлору кишечника.

Цефтазидим – найбільш активний антибіотик відносно *Pseudomonas aeruginosa* з цефалоспоринів III покоління. Є препаратом першого вибору при тяжких інфекціях до ідентифікації збудника. Рекомендований при нозокоміальних інфекціях. Застосовується при менінгіті.

Цефоперазон (цефобід) має високу активність щодо G^+ і G^- мікроорганізмів і високу стійкість до дії β -лактамаз. Добре проникає в усі органи та тканини організму. Виводиться з жовчю на 70%, що дозволяє ефективно застосовувати його при хірургічних втручаннях на печінці, жовчовивідних шляхах і кишечнику. Високоефективний стосовно групи ентробактерій та синьогнійної палички.

Цефтриаксон ефективний при інфекціях, викликаних мікроорганізмами, стійкими до пеніцилінів, аміноглікозидів і цефалоспоринів I і II покоління. Має високий ступінь стабільності в організмі, вводиться 1 раз на добу. Добре проникає у спинномозкову рідину при запаленні мозкових оболонок. Є препаратом вибору при гонореї.

Цефодизим - єдиний цефалоспориновий антибіотик, який має імуностимулюючу дію.

Цефпірамід стійкий до β -лактамаз, як грампозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів.

Цефподоксим - цефалоспориновий антибіотик III покоління для внутрішнього застосування, стабільний при багатьох плазмідних β -лактамазах.

Цефіксим - перший цефалоспориновий антибіотик III покоління для внутрішнього застосування. При дотриманні режиму дозування не викликає кумулятивного ефекту.

Цефтибутен має широкий спектр дії, виняткову стійкість до дії β -лактамаз, включаючи ензими широкого спектра, постійну ефективну концентрацію у місці інфекції. Для лікування неускладнених інфекцій достатньо 5-денного курсу.

Цефтизоксим має тривалий період напіврозпаду (1,5 год.), активний стосовно бактеродів.

Цефепім - антибіотик останнього покоління цефалоспоринів. Має дуже високу стійкість до β -лактамаз і швидко проникає всередину грамнегативних бактеріальних клітин. Має дуже високу стійкість до β -лактамаз і швидко проникає всередину грамнегативних бактеріальних клітин. Ефективний при нозокоміальній пневмонії, ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів, сепсисі, менінгіті. Ін'єкції безболісні. Корекція доз препарату для хворих з порушеннями функції печінки не потрібна.

Цефпіром - перший цефалоспориновий антибіотик IV покоління. Є препаратом першого вибору в емпіричній терапії тяжких госпітальних і позагоспітальних інфекцій. Має добру здатність проникати у тканини та рідини організму. Цефпіром, на відміну від інших β -лактамних антибіотиків, активний щодо штамів гіперпродуцентів β -лактамаз, має близьку спорідненість із β -лактамазами і низьку швидкість гідролізу. Важливою властивістю препарату є його синергізм з аміноглікозидними антибіотиками, фторхінолонами і ванкоміцином.

Таблиця 34

Порівняння цефалоспоринів та бета-лактамних антибіотиків

Препарат	Стійкість до бета-лактамаз	Спектр антибактеріальної дії	
		Гр ⁺ -бактерії	Гр ⁻ -бактерії
Природні пеніциліни	-	+++	-
Ампіцилін	-	+	+
Карбеніцилін	-	+	++
Піперацилін	-	+	++
Оксацилін	+	++	-
Цефаклор (III)	++	++	++
Цефотаксим (III)	++	+	+++
Цефметазол (III)	+++	++	+++
Азтреонам	+++	-	+++
Тіснам	+++	+++	+++

Перелік препаратів

INN, (Торговельна марка)	Форма випуску
Цефадроксил (Бідоксил, Дурацеф, Цедрокс, Цефадур)	капс.; табл. 0,1; 0,25; 0,5; табл. дис. 1; сусп. per os 50 мг/мл
Цефаклор (Альфацет, Біклор, Верцеф, Тарацеф, Цек, Цеклор)	капс. 0,25; 0,5; 0,375; пор. д/сиропу 1,0; 5,0; 3,0; сусп. 2,5; 5%
Цефалексин (Кефексин, Кефлекс, Лексин, Клорцеф, Новолексин, Орацеф, Оспексин, Палітрекс, Піасан, Пролексин, Сеф, Споридекс, Улекс, Фелексин, Цефабене, Цефаклен, Цефамокс)	табл., капе. 0,25; 0,5; гран. сусп. д/і 0,25; 0,125; ор. сусп. 0,025; 0,05 г/мл
Цефалотин (Кефлін, Цефабрю)	пор. д/і 1,0; 2,0
Цефамандол (Мандол)	пор. д/і 0,5; 1,0; 2,0
Цефалірін (Бриспорин, Цефатрекс, Цефатрексил)	пор. д/і 1
Цефепім (Максипім)	пор. д/і 0,5; 1,0; 2,0
Цефіксим (Супракс, Цефорал, Цефспан)	капс. 0,05; 0,1; 0,2; 0,4
Цефметазол (Цефметазон)	пор. д/і 0,5; 1,0; 2,0
Цефодизим (Модивід)	пор. д/і 0,5; 1,0; 2,0
Цефокситин (Атралкситин, Бонцефін, Мефоксин, Фармоксин)	пор. д/і 1,0; 2,0; 10,0
Цефоніцид (Ліза, Уніді)	пор. д/і 0,5; 1,0
Цефоперазон (Цефобід)	пор. д/і 1,0
Цефотаксим (Кефотекс, Клафоран, Ліфоран, Примафен, Ралопар, Спірозин, Таксим, Талцеф, Тарцефоксим, Халтрекс, Цефотакс, Цефотам)	пор. д/і 0,25; 0,5; 1,0; 2,0
Цефотетан	пор. д/і 1,0
Цефпірамід (Таміцин)	пор. д/і 1,0
Цефпіром (Кейтен, Цефром)	пор. д/і 0,25; 0,5; 1,0; 2,0
Цефподоксим (Орелікс)	табл., вкр. об. 0,1
Цефпрозил (Цефзил)	сусп. 25; 50 мг/мл; табл. 0,25; 0,5
Цефрадин (Велоцеф, Сефрил, Цефрадал, Ескацеф)	капс. 0,5; пор. д/і 0,5; 1,0; 3,0
Цефтазидим (Кефадим, Мироцеф, Судоцеф, Тазіцеф, Фортум)	пор. д/і 0,25; 0,5; 1,0; 2,0
Цефтибутен (Целекс)	капс. 0,2; 0,4
Цефтизоксим (Цефізокс, Епоцелін)	пор. д/і 0,5; 1,0
Цефтриаксон (Ліцеф, Лендацин, Лонгацеф, Офрамекс, Роцефин, Торолцеф, Цефатрин)	пор. д/і 0,25; 0,5; 1,0; 2,0
Цефуроским (Аксетин, Зинацеф, Зинат, Кетоцеф, Новоцеф, Цефоген, Цефуроским натрію)	пор. д/і 0,5; 0,75; 1,5; табл. 0,125; 0,25

ТЕТРАЦИКЛИНИ

Використовуються в клініці вже близько 50 років, проте не втратили свого значення, хоча в останній час спостерігаються випадки резистентності мікрофлори до цих препаратів.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлен-ня за INN (останні 5 років)	% понов-лення в групі	
5	232	-	-	-

Класифікація та препарати

Природні	Напівсинтетичні
Тетрациклін	Доксициклін (Вібраміцин)
Окситетрациклін	Метациклін
	Міноциклін

Всі тетрацикліни кислотостійкі

Механізм дії

В основі механізму антибактеріальної дії **тетрациклінів** лежить процес пригнічення синтезу білка на рівні рибосом, вони порушують включення амінокислот до пептидних ланцюгів білків, що синтезуються. Крім того, препарати утворюють міцні комплексні сполуки (хелати) з двох- і трьохвалентними катіонами металів – магнію, заліза та ін. Як наслідок відбувається усунення металів-кофакторів з ферментних систем. У високих концентраціях тетрацикліни пригнічують процеси окислювального фосфорилювання в мітохондріях і здатні порушувати синтез білка у макроорганізмі та сприяють виведенню з організму іонів натрію, деяких вітамінів (протіанаболічна дія). Діють бактеріостатично.

Тетрацикліни мають здатність накопичуватись у мікробних клітинах.

Фармакодинаміка

Тетрацикліни – препарати широкого спектра дії, добре всмоктуються.

Спектр антимікробної активності тетрациклінів включає стафілококи, стрептококи, пневмококи, лістерії, збудників чуми, бруцельозу, сибірської виразки, гонококи, менінгококи, бруцели, кампілобактерії, холерний вібріон, збудників туляремії, клостридії, спірохети, хламідії, рикетсії, гемофільну паличку інфлюенци, фузобактерії, мікоплазми, актиноміцети, кашлюкову паличку, кишкову паличку, сальмонели, шигели. Тетрациклін, доксициклін (юнідокс солютаб, вібраміцин) впливають на малярійного плазмодія та на дизентерійну амьобу (тетрациклін). Не діють на більшість штамів протей, синьогнійної палички, на грибки і віруси.

Показання до застосування та взаємозамінність

Ангіни, синусити, гострий отит, бронхіти, пневмонії (мікоплазмові, пневмококові, хламідійні) - всі тетрацикліни;

Актиномікоз, орнітоз, трахома, холера, чума, туляремія, бруцельоз, сибірська виразка, рикетсіози, сифіліс, малярія, лептоспіроз - тетрациклін, доксициклін (вібраміцин, юнідокс солютаб);

Компілобактеріоз - тетрациклін, доксициклін (вібраміцин, юнідокс солютаб);

Акне – тетрациклін, міноциклін, доксициклін (юнідокс солютаб).

Хламідійні інфекції сечостатевих органів, інфекції жовчовивідних шляхів- тетрациклін.

Рикетсіози (сипний тиф, плямиста гарячка, ку-гарячка, кліщова гарячка) – доксициклін (вібраміцин, юнідокс солютаб), міноциклін.

Гонорея, дизентерія, інфекції сечових шляхів, ендоцервіцит, гнійний менінгіт, діарея мандрівників, I стадія хвороби Лайма, кашлюк, пситакоз – доксициклін (вібраміцин).

Побічна дія

При застосуванні **тетрациклінів** можуть виникати алергічні реакції, диспепсичні розлади, дисбактеріоз та суперінфекція, порушення білкового синтезу (катаболічна дія), порушення утворення зубної та кісткової тканини, фотодерматит, гепатотоксичність (окситетрациклін); нефротоксичність (особливо у прострочених препаратів); синдром псевдопухлини мозку (підвищення внутрішньочерепного тиску); токсична дія на кровотворну систему; виражена тератогенна дія; перехресна стійкість; артеріальна гіпотензія, діарея, псевдомембранозний коліт, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, еозинфілія, синдром Стівенса-Джонсона.

✓ При застосуванні тетрацикліну, окситетрацикліну, метацикліну можливі ерозії стравоходу.

Протипоказання

Тетрацикліни (крім доксицикліну) протипоказані при нирковій недостатності, системному червоному вовчакові, вагітності, лактації, дітям віком до 8 років.

Доксициклін (вібраміцин) протипоказаний при підвищеній чутливості до тетрациклінів, вагітності, лактації.

Фармакобезпека

Тетрацикліни добре всмоктуються і по-різному зв'язуються з білками плазми крові. Вони концентруються у жовчі, виводяться з сечею та калом у високих концентраціях у активній формі.

Тетрацикліни не застосовуються одночасно з ерготаміном, циклоспорином, вітаміном С, препаратами кальцію, стрептоміцином, пеніцилінами; препаратами, які містять дегідровані алкалоїди ріжків.

Оскільки тетрацикліни можуть знижувати активність протромбіну плазми крові, хворим, які одержують антикоагулянтну терапію, може знадобитися зниження дози антикоагулянтів.

Препарати бактеріостатичної дії можуть впливати на бактерицидну дію пеніциліну, тому рекомендується уникати одночасного застосування доксицикліну з ним.

Всмоктування тетрациклінів порушують антациди, які містять алюміній, кальцій або магній, та препарати, що містять залізо та солі вісмуту. Алкоголь, барбітурати, карбамазепін та фенітоїн зменшують період напіввиведення доксицикліну (вібраміцину).

Одночасне застосування тетрациклінів та метоксифлурану інколи супроводжується нефротоксичною дією з летальним кінцем.

Одночасне застосування тетрациклінів може знизити ефективність пероральних контрацептивів.

Барбітурати, дифенін, карбамазепін посилюють метаболізм тетрациклінів; з аміноглікозидами, лінкозамідами тетрацикліни виявляють антагонізм.

Тетрацикліни рекомендується приймати разом з ністатином, вітамінами групи В, при порушенні травлення – з галаскорбіном, лактозою.

Катаболічна дія тетрациклінів може бути причиною підвищення рівня залишкового азоту. За даними проведених досліджень цей ефект під час застосування доксицикліну (вібраміцин) у хворих з порушеннями функції нирок не спостерігається.

Фотосенсибілізація, яка проявляється підвищеною реакцією на сонячне опромінення, спостерігалась у деяких осіб, які застосовували тетрацикліни.

При інфекціях, спричинених β -гемолітичними стрептококами групи А, лікування **вібраміцином** слід проводити щонайменше протягом 10 днів.

Як і інші тетрацикліни, **доксициклін (вібраміцин)** утворює стійкий комплекс із кальцієм у кістковій тканині.

Застосування препаратів групи тетрациклінів у другій половині вагітності та у дітей віком до 8 років може призвести до необоротної зміни кольору зубів (жовто-сіро-коричневе забарвлення). Цей побічний ефект частіше спостерігається при тривалому лікуванні, але можливий і після проведення повторних коротких курсів.

У разі стрептококових інфекцій, з метою профілактики ревматизму та гломерулонефриту, курс лікування **вібраміцином** повинен становити не менше ніж 10 днів.

Звичайно **вібраміцин** призначають дорослим у дозі 200 мг у перший день лікування (одноразово або по 100 мг кожні 12 год) та 100 мг/добу у наступні дні (одноразово). При лікуванні тяжких інфекцій (особливо хронічних інфекцій сечових шляхів) препарат призначають по 200 мг/добу протягом усього періоду лікування.

У разі виникнення симптомів подразнення шлунка **вібраміцин** рекомендується приймати під час їди або запивати молоком.

Вживання їжі чи молока не має суттєвого впливу на всмоктування **доксицикліну (вібраміцин)** на відміну від деяких інших тетрациклінів.

Після їди приймають тетрациклін, метациклін, доксициклін (вібраміцин, юнідокс солютаб).

Порівняльна характеристика препаратів

Тетрациклін – класичний представник тетрациклінів, його можна застосовувати для запобігання інфекційним ускладненням у хірургічних хворих. Добре проходить крізь плаценту, частково через ГЕБ.

Окситетрациклін добре всмоктується та тривало зберігається у крові в терапевтичній концентрації, що дозволяє знизити дозу і частоту введення препарату.

Метациклін за спектром дії близький до інших препаратів цієї групи. Добре проникає в органи і тканини. Ефективний при лікуванні гонореї. Препарат тривалої дії, проте поступається за активністю доксицикліну.

Міноциклін при пероральному прийманні більш ефективний ніж інші тетрацикліни при лікуванні вираженого або стійкого до терапії вугревого висипу.

Доксициклін (вібраміцин) – антибіотик широкого спектра дії, напівсинтетичне похідне окситетрацикліну, спричиняє пролонговану дію, що дозволяє застосовувати препарат 1 раз на добу. Адсорбується в ШКТ краще, ніж усі тетрацикліни. Порівняно з тетрацикліном менш токсичний, довше затримується в організмі, його застосовують у менших дозах.

Доксициклін (юнідокс салютаб) крім вищезазначених показань до застосування високо ефективний при лікуванні бруцельозу та акне. Розчинна лікарська форма забезпечує біодоступність 95%. Побічна дія спостерігається рідше, ніж при прийманні тетрацикліну.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Доксициклін (Вібраміцин, Юнідокс Солютаб, Абадокс, Апо-Доксі, Басадо, Гранудоксі, Довіцин, Доксал, Доксі-Капс, Доксі-Табс, Дорикс, Доксібене, Доксигексал, Доксимицин, Докст, Задорин, Моноклін, Ораміцин, Медоміцин, Родоміцин, Супрациклін, Тенутан, Тетрадокс, Етидоксин)	капс., табл. 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; табл. дисп. 0,1; пор. д/і 0,1; 0,2; сироп 0,5 мг/мл
Метациклін (Рондоміцин)	капс. 0,15; 0,3; сироп 15 мг/мл
Міноциклін (Міноцин)	капс., табл. 0,05; 0,1; сусп. 10 мг/мл
Окситетрациклін (Інолір, Тераміцин)	капс. 0,25; краплі оч. 10 мг/мл
Тетрациклін (Апо-Тетра, Імекс, Бримокциклін, Тетраміг, Утера)	капс. 0,25; мазь 1; 3%; табл. 0,125; 0,25; сироп 25 мг/мл

МАКРОЛІДИ ТА АЗАЛІДИ

З 90-х років ХХ століття застосування макролідів значно збільшилося. Зростання ролі макролідів на сучасному етапі зумовлене збільшенням питомої ваги інфекцій, що викликаються внутрішньоклітинно розміщеними збудниками.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
19	693	2	10,5%	Диритроміцин (Динабак), зінерит

Класифікація та препарати

МАКРОЛІДИ ТА АЗАЛІДИ*		
I покоління	II покоління і III покоління	Комбінації тетрациклінів і макролідів та інші*
Еритроміцин ◆ Олеандоміцин	◆ Джозаміцин ◆ Рокситроміцин ◆ Спіраміцин	Зинерит* ◆ Олететрин ◆ Ерициклін

	♦ Мідекаміцин ♦ Кларитроміцин ♦ Азитроміцин* ♦ Диритроміцин	

♦ -кислотостійкі

Механізм дії

Макроліди проявляють бактеріостатичну дію, зумовлену зв'язуванням з рибосомами і попередженням доступу комплексу транспортна РНК-амінокислота до комплексу інформаційна РНК-рибосоми, що призводить до гальмування синтезу білків.

Фармакодинаміка

Макроліди та азаліди - антибіотики широкого спектра дії, у великих концентраціях спричиняють бактерицидний ефект.

Спектр антимікробної активності макролідів та азалідів включає стрептококи, стафілококи, лістерії, збудників дифтерії, гонококи, менінгококи. Крім цього, ерициклін активний до сальмонел, шигел, азаліди активні до трихомонад, спіраміцин – до токсоплазм, джозаміцин та кларитроміцин (клацид) – до хелікобактер пілорі.

Макроліди та азаліди ефективні по відношенню до облигатних внутрішньолегових мікроорганізмів (хламідій, мікоплазм, легіонел) – збудників так званих "атипічних" пневмоній.

Основною особливістю **нових макролідів**, створених напівсинтетичним шляхом, є удосконалення фармакокінетичних властивостей при високій антибактеріальній активності. Біодоступність вища, ніж у тетрациклінів. Вони добре всмоктуються, тривало зберігають високу концентрацію, що дозволяє скоротити кількість введень на добу (1-2 рази), зменшити загальну тривалість курсу лікування, частоту і вираженість побічних явищ.

Показання до застосування та взаємозамінність

Ангіни, синусити, бронхіти, гострий отит, пневмонії - всі макроліди;
 Стафілококові інфекції – всі макроліди, крім диритроміцину;
 Дифтерія, коклюш, скарлатина – всі макроліди, крім азитроміцину та диритроміцину;

Кампілобактеріоз – кларитроміцин (клацид), азітроміцин;

Уретрит, гонорея – oletетрин;

Рикетсіози, токсоплазмоз - мідекаміцин;

Акне – зінерит, еритроміцин;

Хвороба легіонерів, токсоплазмоз – спіраміцин.

Побічна дія

Макроліди – одні з найменш токсичних антибіотиків. Разом з цим можуть викликати:

алергічні реакції, диспептичні розлади (всі макроліди);

дисбактеріоз та суперінфекцію (олететрин, ерициклін);

фотодерматит, гепатотоксичність (еритроміцин, oletетрин, ерициклін);

перехресну стійкість (всі макроліди).

Протипоказання

Протипоказанням до застосування *макролідів і азалідів* є індивідуальна несприйнятливність.

Спірамицин не рекомендується застосовувати в період лактації.

Рокситроміцин не слід призначати під час вагітності і лактації.

Кларитроміцин (кларид) не слід призначати дітям до 6 місяців, під час вагітності, лактації.

Фармакобезпека

Макроліди та азаліди виявляють антагонізм з пеніцилінами, цефалоспоринами, лінкозамідами, синергізм – з тетрациклінами, стрептоміцином, сульфаніламидами.

Еритроміцин несумісний з пеніциліном, тетрацикліном, ловастатином, амінофіліном, астемізолом.

Рокситроміцин не можна застосовувати одночасно з препаратами ріжків, бромокриптином.

Кларитроміцин (кларид) підсилює кардіотоксичну дію астемізолу.

Необхідно запобігати потрапляння *зинериту* у очі або на слизові оболонки, що може призвести до подразнення та опіку.

До їди приймають еритроміцин, рокситроміцин, мідекаміцин.

Після їди приймають олеандоміцин.

Порівняльна характеристика препаратів

Типовий представник групи макролідів - *еритроміцин*, який впливає на L-форми бактерій, на які не діють пеніциліни, антибіотик резерву. Добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту, нестійкий у кислому середовищі шлунка. Добре проникає у тканини, крізь плаценту, погано - в ліквор, концентрується в жовчі. Еритроміцин призначається при інфекціях середньої важкості, а також у стадії долікування після курсу терапії іншими антибіотиками. Препарат малотоксичний, майже не дає алергічних реакцій. Його застосовують також при наявності алергії до препаратів групи пеніциліну.

Зинерит – комбінований препарат, що містить еритроміцин та цинку ацетат. Вдалий склад компонентів препарату забезпечує добре проникнення під шкіру активних речовин, одночасно виявляє антибактеріальну та підсушуючу дію. Використовується для лікування акне у разі неефективності загальногігієнічних та косметичних засобів.

Олеандоміцин подібний до еритроміцину, але менш активний. Стейкий до кислого середовища шлунка, в більш високих концентраціях виявляється в жовчі. До олеандоміцину мікрофлора швидко стає стійкою, тому його треба комбінувати з тетрацикліном.

Рокситроміцин - макролід останнього покоління, одержаний внаслідок пошуку нових антибіотиків з більшою клінічною ефективністю і поліпшеними показниками фармакокінетики.

Мідекаміцин швидко і повністю абсорбується з ШКТ. Високі концентрації препарату виникають у внутрішніх органах (особливо в тканинах легенів) через 1-2 години після вживання. Препарат практично нетоксичний.

Кларитроміцин (кларид) за активністю у 2-4 рази перевищує еритроміцин. У порівнянні з іншими макролідами володіє найбільш високою активністю до H. pylori та атипічних мікобактерій, найкращою біодос-

тупністю при внутрішньому вживанні, створює найбільш високі концентрації в тканинах, має активний метаболіт.

Спіраміцин швидко всмоктується при внутрішньому прийманні (через 30 хвилин). Можливе застосування при токсоплазмозі у вагітних.

Азитроміцин - новий антибіотик з групи азалідів. У великій концентрації має бактерицидну дію (у 2-4 рази перевищує еритроміцин). Більш ефективний у порівнянні з макролідами по відношенню до *Haemophilus influenzae*. Вводиться 1 раз на день. Має постантибіотичний ефект.

Олететрин - комбінований препарат олеандоміцину фосфату і тетрацикліну основи. Діє на грампозитивну і грамнегативну флору. Малотоксичний, більш повільно наростає стійкість мікроорганізмів до комбінації антибіотиків, ніж до кожного з них окремо.

Ерициклін - суміш еритроміцину та окситетрацикліну в гранулах. Наділений широким спектром дії. Ефективний у відношенні мікрофлори, стійкої до пеніциліну, стрептоміцину та левоміцетину.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Азитроміцин (Азивок, Азитроцин, Зимакс, Зомакс, Сумамед)	капс. 0,25; сироп 0,02; 0,04 г/мл; табл. 0,125; 0,5
Джозаміцин (Вільпрафен, Проксан, Проксацин, Стомакс Солютаб)	ор. сусп. 0,3 г/мл, табл. 0,05; 0,25; табл. дисп. 0,5
Диритроміцин (Динабак)	табл., вкр. об. 0,25
Зинерит (еритроміцин+цинку ацетат)	пор. + розчинник
Кларитроміцин (Кларид, Криксан, Фромілід)	табл., вкр. об. 0,25; 0,5
Мідекаміцин (Макропен)	табл., вкр. об. 0,4; пор. для сусп. 0,025 мг/мл
Олеандоміцин	ГТС 15 мкг; табл., вкр. об. 0,125
Олететрин	капс. 0,25
Рокситроміцин (БД-Рокс, Реніцин, Роксепін, Роксид, Рулід)	табл. 0,15; 0,1; 0,3; 0,05
Спіраміцин. (Бікоміцетин, Роваміцин, Селектоміцин)	табл. 3 млн. МО
Еритроміцин (Адаміцин, Грюнаміцин сироп, Акнеміцин, Ітріміцин, Мероміцин, Мономіцин, Е-Міцин, Стайеміцин, Тортоміцин, Ерацин, Еригексал, Еридерм, Ерик, Еритроцин, Еритро-Тева, Еритролід, Еритропед, Ероцин)	табл. 0,2; 0,4; 0,5; мазь, зов. р-н 2%; ор. сусп. 2; 25 мг/мл; сироп 0,08; 0,04 г/мл; гран. 0,5; 1,0; капс. 0,25; суп. ваг. 0,05; 0,1; пор. д/і 0,1
Ерициклін	капс. 0,25

АМІНОГЛІКОЗИДИ ТА ГЛІКОПЕПТИДИ

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
Аміноглікозиди				
25	497	4	16%	Ізепаміцин (Ісепаміцин), пароміцин (Габрорал), фраміцетин (Риніл), бацитрацин
Глікопептиди				

7	39	3	42,9%	Тейкопланін (Таргошид), ванкоміцин (ванміксан)

Класифікація та препарати

Аміноглікозиди (АГ)				Глікопептиди (ГП)
I покоління	II покоління	III покоління	комбіновані засоби	
Стрептоміцин Мономіцин Канаміцин	Гентаміцин	Амікацин Тобраміцин Нетилміцин Сизоміцин Ізепаміцин Пароміцин Фраміцетин	Кремген	Ванкоміцин Тейкопланін

Механізм дії

Аміноглікозиди зв'язуються з рибосомами, що веде до незворотного пригнічення синтезу білка, фіксуються на цитоплазматичних мембранах бактерій, порушують їх проникність, клітина втрачає іони калію, амінокислоти, нуклеотиди.

Глікопептиди пригнічують синтез пептидоглікану, який є структурним компонентом стінки бактеріальної клітини, що незворотно інгібує її життєдіяльність.

Фармакодинаміка

Особливостями **АГ** є бактерицидний тип дії (незворотно пригнічують синтез білка) для багатьох аеробних Г бактерій та деяких Г⁺. Мають пост-антибіотичний ефект. АГ розділяють на три покоління, які відрізняються за часом створення, а також частково за спектром дії: АГ I покоління активні проти мікобактерій туберкульозу, АГ II і III поколінь – проти *Pseudomonas aeruginosa*, до АГ III покоління чутливі багато штамів, проти яких мало ефективні АГ I і II поколінь.

Найціннішою особливістю **ГП** є висока активність відносно збудників з множинною лікарською резистентністю, в тому числі метицилінорезистентних штамів.

Спектр дії АГ:

Ешерихії, клебсієли - всі, крім фраміцетину;

Протей, шигели, сальмонели – кремген, канаміцин, мономіцин, гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин, сизоміцин, ізепаміцин, пароміцин;

Синьогнійна паличка - гентаміцин, кремген, амікацин, тобраміцин, нетилміцин, сизоміцин;

Бруцели – кремген, стрептоміцин, гентаміцин;

Мікобактерії туберкульозу - стрептоміцин, канаміцин, ізепаміцин;

Збудники лепри - стрептоміцин;

Стафілококи – гентаміцин, кремген, стрептоміцин, канаміцин, мономіцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин, сизоміцин, ізепаміцин, фраміцетин;

Збудники чуми - стрептоміцин, канаміцин;

Дизентерійна амьоба – пароміцин;

Стрептококи – кремген.

Спектр дії ГП:

Стафілококи, в т.ч. пеніциліно- та метицилінорезистентні, стрептококи, ентерококи, коринебактерії, кластридії, лістерії – ванкоміцин (ванміксан), тейкопланін;

Мікрококи - тейкопланін;

Актиноміцети – ванкоміцин (ванміксан).

Показання до застосування та взаємозамінність

Аміноглікозиди

Туберкульоз, бруцельоз, чума, туляремія, лепра - стрептоміцин;

Кишкові інфекції - АГ I покоління, крім стрептоміцину, АГ II і III поколінь, крім фраміцетину;

Передопераційна стерилізація кишечника - пароміцин, канаміцин,

Синьогнійна інфекція - АГ II і III поколінь, крім фраміцетину;

Пневмонія, сепсис, інфекції сечовивідних шляхів - АГ II і III поколінь, крім фраміцетину;

Інфіковані опіки - АГ I і II поколінь, амікацин;

Інфекційно-запальовальні хвороби ринофарингіальної області – фраміцетин;

Екзема, нейродерміт, дерматити, червоний плоский лишай, червоний вовчак, псоріаз, трофічні виразки, фолікуліт, фурункульоз, дисгідроз, опіки, укуси комах - кремген.

Глікопептиди

Тяжкі системні інфекції, що спричинили множинно стійкі штами стафілококів, стрептококів, пневмококів, корине-бактерій, лістерій, актиноміцетів та кластридій; псевдомембранозний коліт, ентероколіт, менінгіт, сепсис, остеомієліт.

Профілактика та лікування раневої інфекції, ендокардиту, що спричинили ентерококи або дифтеріоди.

Побічні ефекти

При застосуванні аміноглікозидів можлива нейротоксичність, ототоксичність, нефротоксичність; курареподібна дія; еритематозний висип; лихоманка; диспепсія.

При застосуванні глікопептидів можливий флебіт, синдром “червоної людини” при швидкому введенні, висип, шкірний свербіж, нудота (ванкоміцин, тейкопланін), гіпотензія, лихоманка (ванкоміцин), діарея, бронхоспазм, запаморочення, головний біль (тейкопланін), нефротоксичність (ванкоміцин), гематотоксичність, ототоксичність.

Протипоказання

Використання **аміноглікозидів** категорично протипоказане при вагітності, міастенії, невриті слухового нерва, захворюваннях нирок, печінки.

Протипоказаннями до використання **глікопептидів** є неврит слухового нерва, I триместр вагітності, виражені порушення функції нирок.

Фармакобезпека

Аміноглікозиди не можна сполучати один з одним та іншими ото- та нефротоксичними препаратами (“петльовими” діуретиками, цефалоспори-нами).

Стрептоміцин несумісний з курареподібними препаратами, глюкозою, вітаміном В₁, тіосульфатом натрію, карбеніциліном, еритроміцином.

Канаміцин несумісний з “петльовими” діуретиками, етакриновою кислотою, міорелаксантами, анестетиками, цефалоспоринами.

Гентаміцин несумісний з вітаміном В₂, фенобарбіталом, преднізолоном, дифеніном, димедролом.

Амікацин не можна вживати разом з “петльовими” діуретиками, карбеніциліном, цефалоспоринами.

Тобраміцин несумісний з фуросемідом та етакриновою кислотою.

Нетилміцин несумісний з міорелаксантами, поліміксинами.

Глікопептиди не можна поєднувати з аміноглікозидами, поліміксинами, етакриновою кислотою (посилення нейротоксичності та нефротоксичності).

Неприпустиме змішування **стрептоміцину** в одному шприці з антибіотиками пеніцилінового ряду та цефалоспоринами. При тривалому контакті з **стрептоміцином** слід працювати у рукавичках (можуть бути дерматози). **Стрептоміцин** порушує дію аналептиків рефлекторної дії.

Тобраміцин не слід змішувати в одному шприці з іншими лікарськими препаратами.

Порівняльна характеристика

Аміноглікозиди

Стрептоміцин найчастіше використовується для лікування туберкульозу, туляремії. До нього швидко розвивається звикання.

Неоміцин є найбільш токсичним препаратом групи аміноглікозидів. Використовується тільки місцево та всередину. Призначається переважно при кишкових інфекціях, для «стерилізації» кишечника перед оперативними втручаннями. Місцево приймають для лікування інфікованих ран, в офтальмології. Дітям не призначається.

Канаміцин має більшу бактерицидну активність і менш токсичний, ніж попередні препарати. Діє на мікобактерії туберкульозу, стійкі до стрептоміцину. На флору, чутливу до пеніциліну, діє слабше.

Гентаміцин, тобраміцин, сизоміцин, амікацин – аміноглікозиди другого і третього покоління. Виявляють значну активність проти більшості штамів синьогнійної палички, ентеробактера, клебсієл, золотистого стафілокока. Стійкість розвивається до гентаміцину повільно.

Кремген – мазь, що містить гентаміцин та флуоцинонід. Завдяки комбінації антибіотика та глюкокортикостероїда володіє антибактеріальним, протизапальним, антиалергійним ефектами. Використовується для місцевої терапії алергодерматозів (мікробна екзема, нейродерматит та інші), гнійно-запальних процесів. Характеризується тривалою місцевою дією.

Сизоміцин – найбільш активний препарат по відношенню до синьогнійної палички серед аміноглікозидів третього покоління.

Тобраміцин у порівнянні з гентаміцином менш нефротоксичний.

Амікацин – найбільш ефективний аміноглікозид, який пригнічує мікрофлору, стійку до аміноглікозидів I і II покоління, а у ряді випадків – і до нетилміцину.

Нетилміцин має меншу, ніж інші аміноглікозиди, ото- і нефротоксичну дію, краще проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Ізепаміцин – аміноглікозид III покоління, після внутрішньом'язового введення швидко і практично повністю абсорбується у сис-

темний кровоток. У зв'язку з малою токсичністю можливе застосування для дітей.

Параміцин погано абсорбується з ШКТ, тому особливо показаний для лікування кишкових інфекцій.

Фраміцетин. Стійкість до препарату розвивається повільно та у незначній мірі.

Глікопептиди

Ванкоміцин (ванміксан) – препарат вибору для лікування ентерококових і метицилінорезистентних стафілококових інфекцій. Стійкість мікроорганізмів до нього практично не розвивається. Може використовуватись у педіатричній практиці.

Тейкопланін – не всмоктується з ШКТ, добре проникає крізь ГЕБ. Не виявляє перехресної стійкості до інших класів антибіотиків.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
<i>аміноглікозиди</i>	
Амікацин (Аміка, Амікін, Амікозит, Лікацин, Селеміцин, Фармциклін, Хемацин)	р-н д/і 50; 125; 250 мг/мл
Гентаміцин (Алкоміцин, Апоген, Бристаген, Гаразол, Гентамін, Гентацикол, Гентоцин, Генцин, Мегентал, Сидоміцин, Епігент)	р-н 40; 80; 120 мг/мл; крем, мазь 0,1; 0,3%; краплі оч. 0,3%
Ізепаміцин (Ісепаміцин)	пор. д/і 0,1; 0,25 г/мл
Канаміцин (Умекан)	пор. д/і 0,5; 1,0; табл. 0,125; 0,25;
Кремген	мазь, туб.
Мономіцин	пор. 0,25; 0,5; табл. 0,25
Нетилміцин (Гуардоцин, Нетроміцин)	р-н 25; 50; 100 мг/мл
Пароміцин (Габрорал)	табл. 0,25; сироп 0,025 г/мл
Сизоміцин (Сисоцин)	р-н 1; 5%
Стрептоміцин	пор. д/і 0,25; 0,5; 1,0
Тобраміцин (Бруламіцин, Небцин, Тобрекс)	р-н д/і 10; 40 мг/мл; краплі оч. 0,3%
Фраміцетин (Ізофра, Риніл)	краплі в нос 0,2 г/мл
<i>глікопептиди</i>	
Ванкоміцин (Ванміксан, Едицин, Ванколед, Ванкоміцин-Тева, Ванкоцин)	ліоф. пор. д/і 0,5; 1,0; табл. 0,5
Тейкопланін (Таргоцид)	пор. д/і 0,2; 0,4

АНТИБІОТИКИ РІЗНИХ ГРУП

Фармакомаркетинг

<i>INN</i>	<i>Кількість у світі</i>			<i>Перелік нових препаратів</i>
	<i>Торговельні марки</i>	<i>Поновлення за INN (останні 5 років)</i>	<i>% поновлення в групі</i>	
41	440	4	9,8%	Рифаксимін (Нормікс, Редактив), спектиноміцин (Кірин, Троміцин), мурамицин (Бактробан), колістин (Белкоміцин)

Класифікація та препарати

Лінкозаміди	Фузидини	Хлорамфеніколи	Рифампіцини	Фосфоміцини	Поліміксини	Інші та комб.*
Лінкоміцину г/х Кліндаміцин	Фузидієва к-та	Хлорамфенікол Іруксол (комб.) Синтомицин	Рифампіцин	Фосфоміцин	Поліміксину М сульфат	Левосин* Спектиномицин

Механізм дії

Лінкозаміди, фузидини та хлорамфеніколи зв'язуються з рибосомами мікроорганізмів, пригнічують синтез білка. Внаслідок дії цих антибіотиків покращується фагоцитоз і внутрішньоклітинне знищення бактерій, зменшується продукція бактеріальних ендотоксинів, у результаті чого попереджується ендотоксичний шок.

Рифампіцини пригнічують синтез РНК шляхом утворення комплексу з ДНК-залежною РНК-полімеразою.

Фосфоміцини інгібують синтез компонентів клітинної оболонки мікроорганізмів. Вони порушують утворення мікробної стінки за рахунок пригнічення синтезу УДФ-N-ацетилмурамової кислоти, тобто їх механізм дії відрізняється від дії пеніцилінів і цефалоспоринів.

Поліміксини порушують функцію мембран мікробних клітин шляхом зміни поверхневого катіонного ефекту.

Спектиномицин інгібує синтез білка бактеріальної клітини, спричиняє порушення цілісності клітинних мембран.

Фармакодинаміка

Спектр дії антибіотиків різних груп:

- **лінкозаміди** активні по відношенню до стафілококів, стрептококів, пневмококів, кластридій, збудників газової гангрені, правця, дифтерії, бактероїдів, токсоплазм, малярійного плазмодію (кліндаміцин);
- **фузидини** активні по відношенню до гонококів, менінгококів, стафілококів, збудників дифтерії, кластридій;
- **хлорамфеніколи** активні по відношенню до стрептококів, менінгококів, кластридій, гемофільної палички, бруцел, хламідій, мікоплазм, кишкової палички, сальмонел, шигел, спірохет, протей, збудників газової гангрені, рикетсій, актиноміцетів;
- **рифампіцини** активні по відношенню до стафілококів, стрептококів, гонококів, менінгококів, мікобактерій туберкульозу, гемофільної палички, легіонел, бруцел, хламідій, мікоплазм, збудників сибірської виразки;
- **фосфоміцини** активні по відношенню до стафілококів, кишкової палички, сальмонел, шигел, протей, бруцел, палички інфлюєнзи;
- **поліміксини** бактеріцидно діють на синьогнійну паличку, клебсієли, сальмонели, кишкову паличку, гемофільну паличку, протей, шигели, анаеробні бактероїди;
- **спектиномицин** активний по відношенню до гонококів, помірно активний - до деяких ентеробактерій та уреоплазм.

Показання до застосування та взаємозамінність

Газова гангрена, правець (лінкозаміди).

Інфекції нижніх дихальних шляхів (лінкозаміди, фосфоміцини).

Анаеробні інфекції черевної порожнини та малого тазу (лінкозаміди, фосфоміцини).

Інфіковані рани (левосин, іруксол, синтоміцин).

Туберкульоз, лепра (рифампіцини).

Інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток (левосин, лінкозаміди, фузидини, іруксол, синтоміцин).

Кишкові інфекції (хлорамфенікол, поліміксини).

Псевдомембранозний коліт (фузидини).

Остеомієліт (фузидини, лінкозаміди, рифампіцини, фосфоміцини).

Гонорея, гонорейний уретрит, цервіцит та проктит (спектиноміцин).

Септицемія (лінкозаміди, фузидини).

Токсоплазмоз, малярія (кліндаміцин).

Бактеріальний менінгіт, рикетсіози, бруцельоз, туляремія, (хлорамфенікол).

Побічна дія

Побічними ефектами при застосуванні *лінкозамідів* є диспепсичні явища, алергічні реакції, після внутрішньовенного введення – тромбофлебії, а також інфільтрати і абсцеси після внутрішньом'язових ін'єкцій, гематотоксичність, гепатотоксичність.

Тяжким, але рідкісним ускладненням лікування *лінкозамидами* є псевдомембранозний коліт.

Основне ускладнення, що викликає *левоміцетин* і яке обмежує його широке застосування – пригнічення еритропоезу. Через це він є антибіотиком резерву. При застосуванні препарату можливі також алергічні реакції; аноректальний синдром (місцево-подразнююча дія при введенні левоміцетину у свічках); «сірий колапс немовлят», пов'язаний зі сповільненням метаболізму і виведенням препарату (розвивається загальнотоксична дія у вигляді діареї, блювання, судинного колапсу); порушення з боку ЦНС (психомоторне збудження, зорові та слухові галюцинації); диспепсичні явища, гематотоксична дія.

Усі *поліміксини* мають виражену нейро- та ототоксичність при парентеральному введенні, сприяють порушенню нервово-м'язової передачі. Рідко спостерігаються алергічні реакції.

Рифампіцини нетоксичні, але можуть викликати порушення функцій печінки, дуже рідко – нефротоксичну дію. При швидкому внутрішньовенному введенні може знизитися артеріальний тиск, а при тривалому введенні рифампіцин сприяє розвитку тромбофлебиту, забарвлює сечу у червоний колір.

При застосуванні *спектиноміцину* можливе виникнення запаморочення, диспепсичних явищ, нудоти, блювання. У місці ін'єкції можлива болісність.

Застосування *фосфоміцинів* може викликати нудоту, блювання, діарею, шкірні алергічні реакції.

Протипоказання

Хлорамфенікол не слід призначати при вагітності, в період лактації, патологіях кровотворення, порфіріїх.

Поліміксини – при захворюваннях печінки і нирок.

Рифампіцини – при жовтяниці, порфірії, а також вони протипоказані дітям грудного віку, вагітним, при флебітах, органічних захворюваннях печінки та нирок.

Лінкозаміди, фосфоміцини, спектиномицини - при діарей, індивідуальній непереносності.

Фармакобезпека

Лінкоміцин несумісний з ампіциліном, карбеніциліном, цефалотрином, цефалоридином та канаміцином, накопичується у кістковій тканині.

Кліндаміцин не слід вживати разом з препаратами, які гальмують перистальтику кишечника та уповільнюють нервово-м'язову передачу. При сумісному введенні поліміксину з аміноглікозидними антибіотиками підвищується їх нефротоксичність, з курареподібними засобами – порушується нервово-м'язова передача.

Поліміксин несумісний з ампіциліном, тетрацикліном, левоміцетином, цефалоспорином, гепарином, з ізотонічним розчином натрію хлориду, розчинами амінокислот. У комбінації з солями бензилпеніциліну та еритроміцину активність поліміксину підвищується.

Кліндаміцин несумісний в одному шприці з вітамінами групи В, ампіциліном, амінофіліном, барбітуратами, кальцію глюконатом, магнію сульфатом.

Левоміцетин несумісний з глюкозою та з препаратами, які пригнічують кровотворення, барбітуратами, бутамідом, дифеніном, неодикумарином.

У зв'язку з небезпекою тяжких токсичних реакцій застосування **левоміцетину** обмежується тяжкими інфекційними захворюваннями, причому тільки як альтернативного засобу при резистентності до інших антибактеріальних препаратів.

Рифампіцин забарвлює сечу та слину в червоний колір, фосфоміцин - у жовтогарячий.

Рифампіцин не можна сполучати з пероральними антикоагулянтами, антидіабетичними засобами, гормональними контрацептивами, хінідином, глюкокортикостероїдами, препаратами наперстянки.

Рифампіцин – індуктор мікросомальних ферментів печінки, тому прискорює метаболізм багатьох лікарських препаратів (серцеві глікозиди, теофілін, ГКС, контрацептиви та ін.).

Фосфоміцин потенціює антибактеріальну дію β -лактамів та аміноглікозидів.

Перед їдою застосовують хлорамфенікол, рифампіцин.

Порівняльна характеристика препаратів

Лінкоміцину гідрохлорид активно діє на більшість штамів стафілококів, які стійкі до інших антибіотиків. Малотоксичний навіть для немовлят. Стійкість до лінкоміцину розвивається повільно. Застосовується також в стоматології.

Кліндаміцин за механізмом дії і антимікробним спектром близький до лінкоміцину, але у відношенні деяких видів мікроорганізмів більш активний (в 2-10 разів). Кліндаміцин за впливом на анаероби значно перевищує лінкоміцин і краще всмоктується з кишечника, скоріше досягає високої концентрації у сироватці крові. Залежно від концентрації і чутливості мікроорганізмів має бактеріостатичну або бактеріцидну дію. Є резистент-

ним до β -лактамаз, ефективним засобом для лікування хламідіозу і токсоплазмозу. Кліндаміцин збільшує опірність організму людини. Одночасне вживання їди не має впливу на всмоктування препарату.

Фузидієва кислота – антибіотик вузького спектра, діє бактеріостатично. При сполученні фузидину з іншими антибіотиками значно посилюється дія на чутливі до нього мікроорганізми. При вживанні внутрішньо препарат у шлунку не руйнується і швидко всмоктується.

Основною перевагою **хлорамфеніколу** є високий ступінь проникнення через гістогематичні бар'єри. Хлорамфенікол проникає внутрішньоклітинно, що забезпечує його ефективність при рикетсіозах, бруцельозі. Препарат вибору при черевному тифі.

Левоміцетину сукцинат – розчинна форма хлорамфеніколу для парентерального введення. **Левовінізол** – аерозоль для місцевого застосування.

Левосин – комбінований засіб для місцевого застосування, що містить левоміцетин, сульфадиметоксин та тримекаїн, активний по відношенню до збудників гнійних інфекцій, володіє ранозагоючими, репаративними та анальгетичними властивостями. Швидко та ефективно лікує інфекційно-запальні процеси шкіри та м'яких тканин. Використовується для профілактики нагноєння поверхневих та глибоких ран.

Синтоміцин – лінімент, діючою речовиною якого є левоміцетин. Застосовується при гнійно-запальних захворюваннях шкіри.

Іруксол – мазь, яка містить левоміцетин. Застосовують при варикозному розширенні вен, опіках, обмороженнях, виразках, які тривало не загоюються.

Рифампіцин. Основне клінічне значення антибіотика полягає в дії на *Mycobacterium tuberculosis*, множиннорезистентні грампозитивні коки. При застосуванні у вигляді монотерапії до препарату швидко розвивається стійкість. Рифампіцин добре всмоктується і проникає в клітини, проходить через ГЕБ. Володіє гепатотоксичною дією.

Фосфоміцин – бактерицидний антибіотик широкого спектра дії. Фосфоміцин добре проникає в тканини, ЦНС; в достатній кількості міститься в жовчі, кістках. Призначають його переважно при тяжких інфекціях, що викликані резистентними до інших антибіотиків мікроорганізмами.

Поліміксину М сульфат призначається тільки внутрішньо і місцево при кишкових захворюваннях, ураженнях шкіри і слизової оболонки. До нього повільно розвивається стійкість.

Поліміксину В сульфат менш токсичний і може застосовуватись парентерально.

Спектиноміцин є антибіотиком аміноциклічної структури, не викликає побічних ефектів, характерних для аміноглікозидів.

Перелік препаратів

Хлорамфеніколи

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Іруксол	мазь
Левосин	мазь, туб.
Синтоміцин	лінім. 1; 5; 10%; супоз. 0,25
Хлорамфенікол (Амфобен, Берліцетин, Леваміцин, Левоміцетин, Еухлор)	табл. 0,1; 0,25; 0,5; 0,65; драже 0,05; пор. д/і 1; краплі оч. 0,25; 1; 3%

Поліміксини

Поліміксин В (Поліміксину В сульфат)	мазь 20000 ОД/г; пор. д/і 25 мг
Поліміксин М (Поліміксину М сульфат)	пінім. 10000 ОД/г; табл. 50000; 500000 ОД

Рифампіцин

Рифампідин (Бенемідин, Коксайд, Отофа, Р-Цин, Римактан, Римпадин, Рисіма, Рифа-Рифадин, Рифамор, Рифарен, Рифогал, Тибініл, Тибіцин, Тубоцин, Еремфат 600)	капс. 0,15; 0,3; 0,45; 0,75; краплі вуш. 26 мг/мл; сироп 2%; пор. д/і 0,3; 0,6

Лінкозаміди

Кліндаміцин (Далацин, Клімідин, Собелін)	Клеоцин, гель 10 мг/г, гран. 0,075; капс. 0,15; 0,3; 0,075; р-н д/і 0,15 г/мл; крем ваг. 2%
Лінкоміцин (Албіотик, Ліміцин, Лінкоцин, Ліноцин, Медогліцин, Силіміцин, Епілінк)	капс. 0,25; 0,5; ліоф. пор. д/і 0,3; 0,5; сироп 50 мг/мл

Інші

Спектиноміцин (Делспектин, Троміцин, Станіло, Тогаміцин, Тробіцин)	Кірін, р-н д/і 2,0; 4,0

Таблиця 35

Порівняльна характеристика розподілу антибіотиків у біологічних рідинах і органах

Антибіотик	Сеча	Жовч	Ліквор	Плацента	Суглоби	Кістки
Пеніциліни	++	+++	+	++	++	+
Цефалоспорины	++	++	++	+	+	++
Тетрацикліни	++	+++	++	+++	+++	++
Стрептоміцин	+++	+++	++	+++	+	*
Гентаміцин	+++	++	+	+	++	+
Еритроміцин	+	+++	+	+	+	+
Левоміцетин	+++	++	+++	++	++	+
Лінкоміцин	++	+++	+	0	+	++
Поліміксин М	+	0	-	-	-	-
Рифампіцин	+	++	++	0	0	0
Ванкоміцин	++	++	+	-	+++	0

Примітки: (+++) – значне проникнення; (++) – добре проникнення; (+) – помірне проникнення; (-) – не проникає; 0 – дані відсутні; * – при менінгіті.

Таблиця 36

Порівняльна характеристика побічної дії антибіотиків

Антибіотики	Алергійні реакції	Суперінфекція (дисбактеріоз)	Місцево-підразнююча дія	Пригнічення функцій			
				нирок	печінки	крово-творення	VIII пари черепно-мозкових нервів
Пеніциліни	+	+	+	-	-	-	-
Цефалоспорины	+	+	+	+	-	-	-
Макроліди	+	+	+	-	-	-	-
Аміноглікозиди	+	+	+	+	-	-	+
Тетрацикліни	+	+	+	-	+	-	-
Левоміцетин	+	+	+	-	-	+	-
Поліміксин	+-	+	+	+	-	-	-

Таблиця 37

Показання до застосування основних та резервних антибіотиків

Інфекції	Антибіотики	
	Основні	Резервні
1	2	3
Стафілококові (чутливі до бензилпеніциліну)	Бензилпеніцилін Феноксиметилпеніцилін	Цефалоспорины Макроліди Ванкоміцин Іміпенем
Стафілококові (стійкі до бензилпеніциліну)	Оксацилін Ванкоміцин Амоксицилін+клавуланова кислота	Цефалоспорины Макроліди
Стрептококові	Бензилпеніцилін Ампіцилін Аміноглікозиди	Цефалоспорины Макроліди Тетрацикліни
Ентерококові	Ампіцилін Гентаміцин	Аміноглікозиди Ванкоміцин
Пневмококові	Бензилпеніцилін Ампіцилін Макроліди	Цефалоспорины (І п) Ванкоміцин
Менінгококові	Бензилпеніцилін Ампіцилін	Левоміцетин Цефалоспорины
Гонорея	Бензилпеніцилін Амоксицилін Ампіцилін	Цефалоспорины
Інфекції, викликані про- теєм:		
Proteus mirabilis	Ампіцилін Цефалоспорины (ІІ п)	Левоміцетин Гентаміцин
Proteus vulgaris	Аміноглікозиди Карбеніцилін	Левоміцетин Цефалоспорины (ІІІ п) Іміпенем
Правець	Бензилпеніцилін	Тетрацикліни Цефалоспорины Кліндаміцин
Газова гангрена	Бензилпеніцилін	Тетрацикліни Левоміцетин Цефалоспорины
Дифтерія	Макроліди Бензилпеніцилін	Амоксицилін Кліндаміцин
Інфекції, викликані киш- ковою паличкою	Ампіцилін Аміноглікозиди Цефалоспорины (ІІІ пок.)	Азлоцилін Ципрофлоксацин
Черевний тиф та бак- теріальна дизентерія	Ципрофлоксацин	Ампіцилін Левоміцетин Тетрациклін

Інфекції, викликані синьо-огнійною паличкою	Аміноглікозиди (III пок.) Карбоксипеніциліни	Азтреонам Іміпенем Цефтазидим Цефоперазон
Сифіліс	Бензилпеніцилін	Макроліди Тетрацикліни
Чума	Тетрацикліни та стрепто-міцин	Тетрацикліни Левоміцетин Аміноглікозиди
Холера	Тетрацикліни	Левоміцетин Ципрофлоксацин

ФТОРХІНОЛОНИ

За хімічною будовою фторхінолони є похідними хінолону, які містять у структурі атоми фтору. За кількістю атомів фтору у молекулі їх розподіляють на монофторхінолони, дифторхінолони і трифторхінолони.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
18	1010	5	27,8%	Циноксацин (Цинобак), флероксацин (Хінодис), еноксацин (Еноксор), грепафлоксацин (Раксар), моксифлоксацин (Авелокс)

Класифікація та препарати

Монофторхінолони	Дифторхінолони	Трифторхінолони
Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Норфлоксацин Еноксацин Руфлоксацин	Ломефлоксацин Спарфлоксацин	Флероксацин Тровафлоксацин Грепафлоксацин

Всі препарати кислотостійкі.

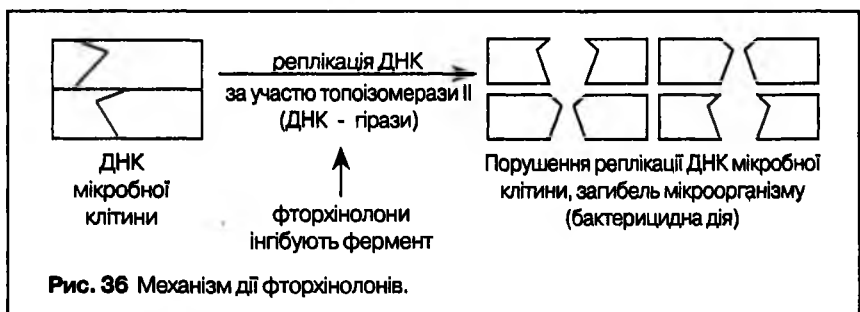


Рис. 36 Механізм дії фторхінолонів.

Механізм дії

Фторхінолони інгібують ДНК-гіразу (топоізомеразу) бактерій (фермент, який забезпечує суперспіралізацію ДНК), що призводить до порушення біосинтезу ДНК і РНК, білка в мікробній клітині. (Рис. 36). У резуль-

таті дії фторхінолонів знижуються агресивні властивості бактерій, пригнічується індукція екзотоксинів, екзоферментів, знижуються вірулентні властивості, підвищується чутливість мікроорганізмів до фагоцитозу.

Фармакодинаміка

Усі **фторхінолони** виявляють сильну бактерицидну дію ультраширокого спектра, яка поширюється на велику кількість аеробних грампозитивних (менш, ніж грамнегативних) та грамнегативних мікроорганізмів.

Чутливість до дії **фторхінолонів** виявляють *Гр* палички: цитробактер, ентеробактер, кампіобактер, ешерихії, сальмонели, серації, морганела, шигели, вібріони, протей (у т. ч. мірабельний та вульгарний), клебсієли, синьогнійна паличка (ципрофлоксацин), гемофільна паличка інфлюєнци, мораксела катараліс, збудник гонореї, усі види стафілокока.

Активні **фторхінолони** (офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, препарати III-го покоління, ципрофлоксацин) по відношенню до мікроорганізмів, які містяться внутрішньоклітинно (хламідії, мікоплазми, легіонели, уреаплазми, рикетсії), мікобактерій туберкульозу та лепри (офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин).

Стійкі до дії цих антибактеріальних засобів стрептококи, анаероби, грибки (крім тровафлоксацину).

Фторхінолони стійкі до дії β -лактамаз грамнегативних та грампозитивних бактерій, але не кожний препарат діє на метицилінорезистентні стафілококи. Винятком є тровафлоксацин, який має спектр антимікробної дії, подібний до імipенему.

Спарфлоксацин більше, ніж інші фторхінолони, виявляє активність по відношенню до грампозитивної кокової флори (включаючи пневмокок).

Треба відмітити, що **фторхінолони** поряд з антибактеріальною дією виявляють також імуномодулюючий ефект.

Показання до застосування та взаємозамінність

Фармакокінетичні властивості фторхінолонів дозволяють застосовувати їх при будь-якій локалізації інфекційного процесу:

- у сечовивідних шляхах (ципрофлоксацин, еноксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин);
- при інфекціях дихальних шляхів (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, тровафлоксацин, флероксацин, спарфлоксацин, пефлоксацин);
- інфекціях кісток та суглобів, шкіри та м'яких тканин, кишкових інфекціях (ципрофлоксацин і пефлоксацин);
- інтраабдомінальних інфекціях і сепсисі (ципрофлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, флероксацин, пефлоксацин);
- при гонореї (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, еноксацин, ципрофлоксацин);
- менінгіті (ципрофлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, пефлоксацин);
- простатиті (офлоксацин, норфлоксацин, флероксацин, пефлоксацин);
- туберкульозі (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин);
- ендочервікальних та уретральних хламідійних інфекціях (офлоксацин);

- ранових та опікових інфекціях (ципрофлоксацин, офлоксацин, тро-
вафлоксацин).

Побічні ефекти

Фторхінолони добре переносяться хворими, але іноді під час їх за-
стосування мають місце розлади функцій ШКТ (нудота, блювання, анорек-
сія), алергічні реакції, дисплазія хрящової тканини у дітей, головний біль,
запаморочення, фотосенсибілізація (ломефлоксацин), дисбактеріоз, здатно-
сті крові до зсідання.

Протипоказання

Не рекомендується застосовувати ці препарати дітям до 14 років,
вагітним і жінкам-годувальницям (фторхінолони порушують формування
хрящової тканини).

Не слід також призначати фторхінолони пацієнтам з судомним син-
дромом, паркінсонізмом, епілепсією (фторхінолони рідко, але можуть вик-
ликати збудження ЦНС), нирковою недостатністю (це сприяє накопиченню
фторхінолонів у організмі, крім пефлоксацину, який виводиться з жовчю).

Фармакобезпека

Фторхінолони не слід застосовувати одночасно з
залізовміщуючими препаратами, ранітидином, гастроцепіном.

Протимікробна дія **фторхінолонів** зменшується при одночасному
призначенні з антибактеріальними засобами, що порушують синтез нук-
леїнових кислот (тетрациклін, рифампіцин, нітрофурані) і білка (ле-
воміцетин).

Фторхінолони інгібують окислювальні ферменти печінки і можуть
посилювати дію ліків, що метаболізують системою цитохром Р₄₅₀ (теофілін,
еуфілін, кофеїн).

Норфлоксацин несумісний з циклоспорином.

Еноксацин не можна застосовувати одночасно з пероральними не-
прямими антикоагулянтами.

Ломефлоксацин застосовують при туберкульозі, якщо розвинулась
стійкість мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів
1-го і 2-го ряду.

Фторхінолони можуть підвищувати фоточутливість тканин, особ-
ливо ломефлоксацин.

Розчин **ципрофлоксацину** для в/в введення не можна змішувати з
розчином, рН якого більше 7.

Фторхінолони добре надходять у рідини та тканини організму. Ви-
сокі концентрації досягаються у нирках, легенях, передміхуровій залозі,
печінці, жіночих статевих органах, жовчному міхурі, сечі, мокроті, фагоци-
туючих клітинах.

Ципрофлоксацин добре надходить також до шкіри, м'язів, кісток та
хрящів.

Для **фторхінолонів** властива значна тривалість дії, що дає змогу
призначати препарат 1-2 рази на добу.

Всмоктування **фторхінолонів** погіршується при одночасному при-
значенні антацидних препаратів.

Спарфлоксацин не слід застосовувати разом з цизапридом.

Флероксацин призначають після їди.

Порівняльна характеристика препаратів

Пефлоксацин є типовим за структурою фторхінолоном. Ефективний при пероральному і парентеральному введенні, добре проникає в органи та тканини, у т.ч. в кістки, слизові оболонки. Добре проникає через ГСБ, у зв'язку з чим може бути використаний для лікування менінгіту. Має імуностимулюючу дію.

Норфлоксацин є метаболітом пефлоксацину, за структурою та механізмом дії близький до останнього. Частіше за інші фторхінолон викликає побічну дію, перш за все з боку ШКТ і ЦНС.

Ципрофлоксацин є одним з найбільш ефективних фторхінолонів, який добре переноситься хворими. Він приблизно у 3-8 разів активніший, ніж норфлоксацин. Препарат ефективний при внутрішньому і парентеральному введенні.

Офлоксацин ефективний при внутрішньому вживанні. Існують дані про активність офлоксацину по відношенню до мікобактерій туберкульозу.

Ломефлоксацин. Його антибактеріальна дія наближається до дії офлоксацину та поступається дії ципрофлоксацину.

Флероксацин за антимікробною активністю близький до ципрофлоксацину та офлоксацину.

Еноксацин особливо ефективний при інфекціях сечостатевого тракту.

Спарфлоксацин відноситься до групи засобів пролонгованої дії і застосовується один раз на добу.

Гровафлоксацин – препарат надширокого спектра антибактеріальної дії. Проникає в спинномозкову рідину. Стійкість мікробів до нього зустрічається дуже рідко.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Грепафлоксацин (Раксар)	табл. вкр. об. 0,6
Ломефлоксацин (Ломфлос, Максаквін, Оксацин)	табл. вкр. об. 0,4; краплі оч. 0,3%
Норфлоксацин (Анквін, Бакинор, Гіраблос, Квінолокс, Негафлос, Ноліцин, Норбактин, Норилет, Нормакс, Норфлос, Норфлоксин, Ренор, Софазин, Спектрама, Уробацид, Ютибід)	табл. 0,2; 0,4; 0,8; краплі оч. 0,3%; капс. 0,2; 0,4
Офлоксацин (Глауфос, Заноцин, Кірол, Менефлос, Офлін, Офлю, Синфлос, Таривід, Флосал)	р-н д/і 2 мг/мл; табл. 0,2; краплі оч., мазь оч. 0,3%
Пефлоксацин (Абактал, Пелос, Пеплоцин, Пефлацин, Цефlobід, Пефлосин, Юнікпеп)	р-н 0,08; 0,4 г/мл; табл. 0,4
Руфлоксацин	
Спарфлоксацин	
Гровафлоксацин	
Флероксацин (Хінодіс)	р-н д/і 0,4 г/мл; табл. 0,2; 0,4
Ципрофлоксацин (Арфлос, Афеноксин, Байтерин, Бакифлос, Іфіципро, Квінтор, Ліпрохін, Медоциприн, Мікрофлос, Неофлосин, Реципро, Сифлос, Ташип, Цефобак, Ципринол, Ципробай, Ципроквін, Ципролет, Ципронат, Ципросан, Ципрофлос, Ципроцинал, Цитерал, Цифлоцин, Цифран)	табл. 0,125; 0,25; 0,5; 0,75; р-н д/і. 1; 2; 10 мг/мл; краплі оч. 3 мг/мл
Еноксацин (Гірамід, Еноксор)	табл. вкр. об. 0,2; 0,4

СУЛЬФАНІЛАМІДНІ ПРЕПАРАТИ

Сульфаніламід, похідні сульфанілової кислоти, мають однаковий спектр протимікробної дії і різняться за фармакокінетикою. Вони є однією з ефективних і безпечних груп антибактеріальних препаратів. Всього у світі синтезовано близько 15000 похідних сульфаніламідів. У медичній практиці використовують приблизно 40 препаратів.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
48	686	2	4,2	Сульфаметрол, сульфакARBамід

Класифікація сульфаніламідів пов'язана з їх складом і особливостями фармакокінетики.

Класифікація препаратів

МОНОКОМПОНЕНТНІ

I. Всмоктуються в кишечнику		
Короткої дії	Тривалої дії	Надтривалої дії
Сульфаніламід Сульфатіазол Сульфадимідин Сульфатидол СульфакARBамід Сульфадіазин	Сульфаметоксипіридазин Сульфамонетоксин Сульфадиметоксин	Сульфаметоксипіразин
II. Не всмоктуються в кишечнику		III. Для місцевого застосування
Фталісульфатіазол Сульфатуанідин Фталісульфатіридазин		Сульфатетамід

КОМБІНОВАНІ

I. Сульфаніламід + саліцилова к-та	III. Сульфаніламід + триметоприм	III. Для зовнішнього застосування
Салазодин Салазодиметоксин Салазосульфатіридин	Ко-тримоксазол (Гросептол) Лідаприм Сульфатон Потесептил Дитрим Потесета	Сульфадіазин срібла Сульфатіазол срібла Мафенід Стрептонітол Альгімаф Нітацид

Препарати резорбтивної (загальної) дії різняться за тривалістю антибактеріального ефекту:

- А) препарати короткої дії, період напіввиведення яких 8-10 годин;
- Б) препарати тривалої дії, період напіввиведення – 24-28 годин;
- В) препарати надтривалої дії, період напіввиведення становить понад 48 годин.

Препарати кишкової (місцевої) дії не всмоктуються в кишечнику, створюють там високу ефективну концентрацію і застосовуються при кишкових інфекціях.

Комбіновані сульфаніламідні препарати поєднують салазосульфаніламід і сульфаніламід в комбінації з триметопримом.

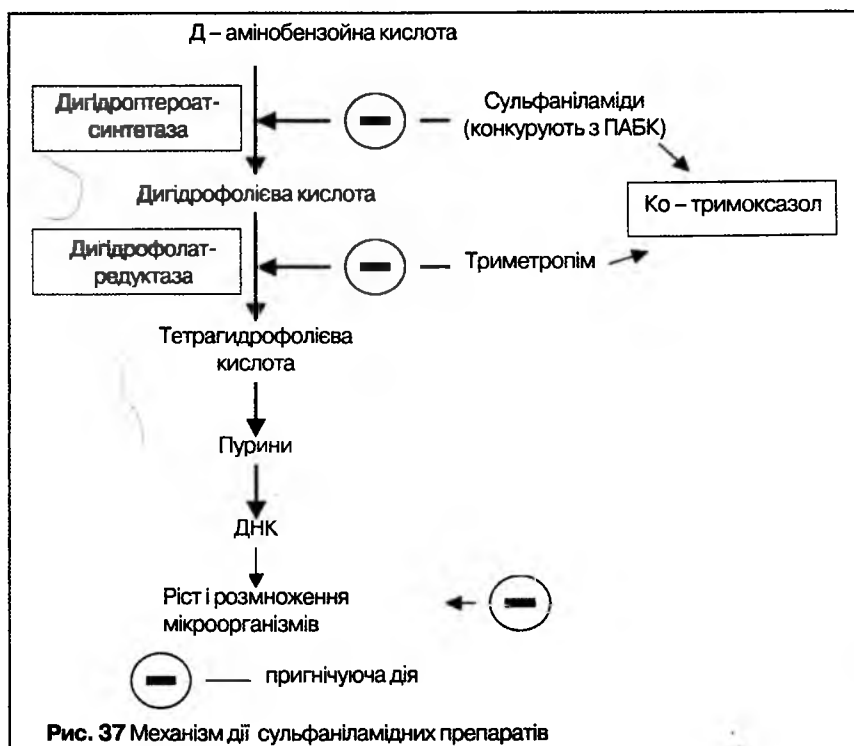
Механізм дії

Механізм дії **сульфаніламідів** являє собою конкурентний антагонізм з параамінобензойною кислотою (ПАБК). ПАБК є вихідним продуктом для синтезу фолієвої кислоти в мікробній клітині. Без фолієвої кислоти неможливий ріст і розмноження мікробної клітини. Синтез відбувається за схемою (Рис. 37).

Мікробна клітина поглинає сульфаніламідний препарат замість ПАБК і тим самим блокується перший етап синтезу нуклеїнових кислот. Обов'язковою умовою антимікробної дії препаратів є перевищення концентрації ПАБК у субстратах у середньому в 300 разів. Для різних препаратів це відношення буде різним: стрептоцид - 1:1600, сульфазин – 1:100, норсульфазол – 1:26.

Для протимікробної активності потрібна наявність вільної аміної групи NH_2 у 4-му положенні.

Комбіновані сульфаніаміди з саліциловою кислотою і триметопримом блокують перехід ПАБК в дегідрофолієву кислоту, а триметоприм – перехід дегідрофолієвої у тетрагідрофолієву кислоту, порушують синтез пуринів, а після ДНК- і РНК.



Фармакодинаміка

Всі препарати виявляють антибактеріальний ефект. Крім того, салазосульфаніаміди та стрептонітол - протизапальний.

Салазосульфаніламіді наділені імунокоригуючою дією. Всі препарати місцевого застосування, крім стрептонітолу і нітациду, мають раночисувальний ефект.

Спектр і тип антимікробної дії

Чутливість мікроорганізмів до *сульфаніламідних препаратів* зумовлена їхньою здатністю синтезувати ПАБК. Найчутливіший до сульфаніламідів гемолітичний стрептокок. Мікроорганізми, які не потребують ПАБК, не чутливі до дії сульфаніламідів.

Спектр антимікробної активності *сульфаніламідних препаратів* включає ті мікроорганізми, які синтезують фолієву кислоту. Усі ці мікроорганізми можна розділити на високочутливі і помірно чутливі до сульфаніламідів:

1. ***Збудники, високочутливі до сульфаніламідів:*** коки (пневмококи, гонококи, менінгококи, стафілококи, стрептококи), кишкові збудники (сальмонели, холерний вібріон, кишкова паличка, сибіркова паличка), великі віруси (трахоми, пахового лімфогранулематозу, орнітозу), найпростіші (плазмодії малярії, токсоплазми).

2. ***Помірно чутливі збудники:*** ентерококи, стрептококи озеленюючі, клебсієли, збудники туляремії, лепри, мікобактерії, найпростіші (лейшманії).

Спектр монокомпонентних препаратів включає стрептококи, стафілококи, пневмококи, менінгококи, гонококи, кишкову паличку, збудники дизентерії, черевного тифу, протей, хламідії, токсоплазму та ін. Тип дії – бактеріостатичний.

Сульфаніламід з саліциловою кислотою і з триметопримом мають дуже широкий спектр дії (більшість G^+ та G^- бактерій, а також *Pneumocystis carini*). *Сульфаніламід* з триметопримом проявляють бактерицидну дію по відношенню до *Staph. aureus*, *Str. pyogenes*, *Diploc. pneum.*, *Pr. vulgaris*, *E. coli*, *H. influenzae*.

Широкий спектр характерний і для *препаратів зовнішнього застосування* (G^+ та G^- бактерії, синьогнійна паличка, збудники газової гангрені та ін.).

Таким чином, сульфаніламіді – група препаратів з широким спектром антибактеріальної дії.

Показання до застосування та взаємозамінність

Сульфаніламідні препарати резорбтивної дії непродлонговані і пролонговані широко застосовуються для лікування великої кількості захворювань бактеріального характеру, а також тих, що викликані хламідіями, особливо при захворюваннях органів дихання.

При *бронхітах, пневмоніях* – ко-тримоксазол (гросептол), сульфатіазол, сульфаєтидол, сульфадиметоксин, сульфатон сульфаметоксипіразин, лідаприм, дитрим, потесептил, потесета.

При *ангіні* – сульфаніламід, сульфатон, сульфатіазол, сульфадимідин, сульфаєтидол, сульфадиметоксин, сульфаметоксипіридазин.

При *кишкових інфекціях* застосовують препарати місцевої дії: фталілсульфатіазол, фталілсульфapіридазин, сульфагуанідин. Фталілсульфapіридазин гідролізується з утворенням сульфаметоксипіридазину, який частково всмоктується в кров. При черевному тифі застосовують фталілсульфapіридазин або фталілсульфатіазол у комбінації з ле-

воміцетином, при холері – ко-тримоксазол (гросептол). Такі пролонговані сульфаніламідні резорбтивної дії, як сульфаметоксипіридазин і сульфадиметоксин, можуть бути використані як препарати кишкової дії, бо вони, як і фталілсульфapідазин, потрапляють у кишечник, хоча їх концентрація в 10 разів нижча, ніж концентрація фталілсульфapідазину.

При *дизентерії, ентероколіті* – сульфадимідин, сульfaетидол, сульфаметоксипіридазин, сульфадиметоксин, фталілсульфатіазол, сульфaгуанідин, сульфадіазин фталілсульфapідазин, лідаприм, сульфатон.

Завдяки введенню саліцилової кислоти до складу салазосульфaніламідів, вони можуть бути використані у важких випадках дизентерійного пошкодження кишечника.

Салазосульфaніламідні (салазодин, салазодиметоксин та інші) призначаються для лікування хворих на *неспецифічний виразковий коліт* як під час загострення, так і під час протирецидивного лікування.

Комбіновані сульфaніламідні з триметопримом використовують при внутрішньоклітинній локалізації збудників хвороби. Так, стало можливим застосовувати ко-тримоксазол (гросептол) та інші препарати в комплексному лікуванні при бактеріоносійстві, у тому числі – черевнотифозному.

Для *лікування інфекцій сечовивідних шляхів* приймають препарати, які не метаболізуються і виводяться в незмінному вигляді або метаболізуються частково. До них відносять сульфаметоксипіразин, ко-тримоксазол (гросептол), сульфатіазол, сульfaетидол, сульфадимідин. Через те, що для препаратів пролонгованої дії характерна відсутність кристалурії (ацетильовані продукти швидко виводяться з організму і в кислому середовищі розчиняються досить швидко), їх можна застосовувати і в практиці лікування хворих з запальними захворюваннями сечовивідної системи. При пієлітах, циститах, уретритах застосовують ко-тримоксазол (гросептол), сульfaетидол, сульfaкарбамід, сульфаметоксипіридазин, сульфадиметоксин, сульфаметоксипіразин, сульfaмонометоксин, лідаприм, сульфатон, дитрим.

При *простатитах, гонококових уретритах* – сульфадиметоксин, ко-тримоксазол (гросептол), лідаприм, сульфатон. При гінекологічних захворюваннях використовують лідаприм, сульфатон.

При *інфекції жовчних шляхів (холециститах)* використовують ліки, що секретуються з жовчю і накопичуються у жовчному міхурі: сульфадиметоксин, сульфаметоксипіридазин, сульfaмонометоксин.

При *менингіті* застосовують сульfaмонометоксин у комбінації з пеніцилінами, а також сульфатіазол, сульфадимідин, сульфаметоксипіридазин, сульфадиметоксин, сульфатон.

У хворих з *запальними процесами в замкнених порожнинах* (наприклад, *при синуситах*) після *гострих респіраторних захворювань*, отитах та ін. доцільно застосовувати сульфaніламід тривалої дії – сульфаметоксипіразин, оскільки цей препарат, на відміну від інших, відносно мало зв'язується з білками плазми (30%), що в комбінації з повільним виведенням забезпечує його високу концентрацію в крові і проникнення в замкнені порожнини.

При *кон'юнктивітах, блефаритах* – сульfaцетамід.

У *дитячій практиці* віддається перевага сульфaніламідам перед антибіотиками. Частіше за інші сульфaніламідні дітям призначають фталілсульфapідазин і потесептил.

Сульфaніламідні використовують також при лікуванні захворювань, які рідко зустрічаються: *малярії (сульфадіазин, сульфаметоксипіридазин, сульфадиметоксин), лепри, глибоких мікозів, трахоми.*

Поряд з ліпофільними препаратами резорбтивної дії серед сульфаніламідів є водорозчинні препарати, які застосовуються для полоскання горла при ангіні, для обробки порожнин, шкіри, у вигляді крапель для очей. При гнійно-запальних процесах м'яких тканин (ранова інфекція, опіки, пролежні; нориці, абсцеси, флегмони; atopічні дерматити, ускладнені інфекцією, піодермією) приймають сульфатон та всі препарати для зовнішнього застосування.

Побічні ефекти

- Дисбактеріоз. Як препарати широкого спектра дії, сульфаніламідні пригнічують сапрофітну мікрофлору кишечника, що призводить до посилення процесів бродіння і гниття, а також до гіповітамінозу, авітамінозу В, К.
- Лейкопенія, агранулоцитоз - сульфаніламідні пригнічують активність кісткового мозку. Хоча вони характеризуються високою специфічністю і не мають прямого токсичного впливу на клітини макроорганізму, все ж кістковий мозок чутливий до цих препаратів.
- Алергічні реакції - сульфаніламідні є гаптенами (неповними антигенами). Зв'язуючись з білком крові, вони перетворюються на повноцінні чужорідні антигени і посилюють утворення антитіл. Алергічні реакції можуть розвиватися з різною швидкістю в залежності від індивідуальних особливостей хворого (реакції негайного і повільного типу).
- Кристалурія – випадання кристалів у нирках. Цьому сприяють процеси запалення сечовивідних шляхів і їжа кислого характеру.
- Ядерна жовтяниця у дітей пов'язана з недостатністю глюко-ронілтрансферази.
- Токсичний вплив на ЦНС – нудота, блювання, запаморочення.

Протипоказання

Сульфаніламідні препарати, особливо бактрим, протипоказані вагітним жінкам, жінкам-годувальницям (можуть викликати у дитини розвиток метгемоглобінемії). Не треба призначати дітям з гіпербілірубінемією: ризик виникнення енцефалопатії (особливо у дітей перших 2 місяців життя), а також дітям з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах.

Фармакокінетика

Всмоктування ліпофільних препаратів резорбтивної дії відбувається найбільшою мірою в тонкому кишечнику. Потрапляючи в кров, вони зв'язуються з альбуміном. Альбуміни несуть на собі позитивний заряд і утворюють комплекси з багатьма речовинами іонного характеру (фенобарбітал, непрямі антикоагулянти, гіпоглікемічні засоби, бутадіон, сульфаніламідні та інші препарати).

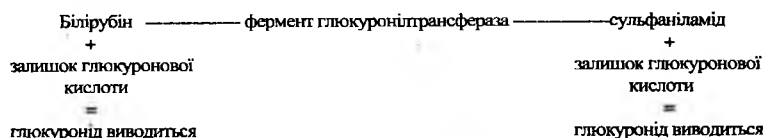
Сульфаніламідні препарати кишкової дії повільно всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, де внаслідок цього утворюється їх висока концентрація. Через це вони використовуються для лікування колітів бактеріальної етіології.

Метаболізм сульфаніламідів починається в шлунку. Ацетилювання відбувається в печінці і залежить не тільки від препарату, але й від ацетилюючої здатності печінки. У кислому середовищі відбувається ацетилювання сульфаніламідів за вільною ароматичною аміногрупою, яка забезпечує антимікробну активність. Ацетильні похідні втрачають антимікробну

активність, крім цього вони легко випадають в осад у кислому середовищі. Ацетильні похідні сприяють виявленню побічної дії – кристалурії. Частина препаратів виводиться у незмінному вигляді (сульфакарбамід, сульфаetidол та ін.), а частина – у вигляді глюкуронідів. Препарати тривалої дії з періодом напіввиведення 24 – 48 годин секретують з жовчю, накопичуються у жовчному міхурі.

Виводяться сульфаніламідні нирками шляхом активної секреції і потім знову реабсорбуються у канальцях нирок. Ступінь реабсорбції залежить від ліпофільності препаратів. Препарати короткої дії реабсорбують найменшою мірою, більше реабсорбуються препарати тривалої дії. Таким чином, ступінь реабсорбції в канальцях нирок забезпечує тривалість дії препаратів.

Фармакокінетика сульфаніламідів залежить від віку хворих. У дітей відбувається інтенсивне всмоктування сульфаніламідів, а також інтенсивне ацетилювання. Недостатність ферменту глюкуронілтрансферази у дітей може призвести до розвитку негемолітичної або ядерної жовтяниці.



При введенні в дитячий організм сульфаніламідів фермент витрачається на утворення глюкуронідів, тому зв'язування білірубину з глюкуроновою кислотою проходить не повністю і в кров надходить вільний білірубін. Він проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у ЦНС, що призводить до органічних пошкоджень структури ядер нервових клітин і розвитку ядерної жовтяниці. При цьому порушується розумовий розвиток дитини, пам'ять, інтелект.

У людей похилого віку у зв'язку зі зниженням активності всіх ферментних систем метаболізму і екскреції терапевтичні дози сульфаніламідів можуть виявлятися токсичними. На фармакокінетику сульфаніламідів також впливають різні фізіологічні стани: стрес посилює обмінні процеси, прискорює метаболізм і виведення сульфаніламідів; гіперфункція щитовидної залози також сприяє більш швидкому метаболізму і виведенню препаратів.

Усіх хворих за швидкістю метаболізму і виведення сульфаніламідів можна розділити на три групи:

- швидко метаболізуючі;
- метаболізуючі з середньою швидкістю;
- повільно метаболізуючі.

Таблиця 38

**Всмоктуваність сульфаніламідних препаратів
у шлунково-кишковому тракті**

Добре всмоктуються			Погано всмоктуються
короткої дії (до 8 год.)	середньої тривалості дії (8-16 год.)	тривалої дії (24-48 год.)	
Сульфадимідин Сульфаetidол Сульфацил-натрій Сульфакарбамід	Сульфазин	Сульфадіридазин Сульфадиметоксин	Фталазол

Принципи дозування сульфаніламідних засобів

Сульфаніламідні препарати використовують в ударних дозах, що пов'язано з механізмом їхньої дії. Для препаратів короткої дії ударна добова доза становить 4 – 6 г. Потім кожного дня ударна доза зменшується на 1 г, аж поки не становитиме 2 г на добу. Добова доза ділиться на 6 прийомів через 4 години. Тривалість застосування препаратів короткої дії становить 7 – 8 днів.

Необхідно звертати серйозну увагу на дози пролонгованих сульфаніламідів кишкової дії. Оскільки фталілсульфамідазін має деяку схожість у назві зі фталілсульфатіазолом, зареєстровано випадки призначення фталілсульфамідазину в дозах, що дорівнюють дозам фталілсульфатіазолу, тобто в 4 рази більших, ніж це дозволяється для фтазину.

Для препаратів тривалої дії ударна добова доза становить 2 г у перший день, підтримуюча - 1-0.5 г на добу. Доза приймається в один прийом.

Для препаратів надтривалої дії (сульфаметоксипіразин) вводиться спочатку ударна доза 1 г на добу, а після цього по 0,5 г один раз у три дні. Сульфаніламідні пролонгованої дії застосовуються в значно менших дозах, що поліпшує їх перенесення. (Табл. 39).

Таблиця 39

Дози і режим призначення сульфаніламідних препаратів

Сульфаніламідні препарати	У перший день		У наступні дні
	1-е вживання ("ударна" доза)	подальші вживання	
Короткої дії	2 г	По 1 г 4 рази на день	По 1 г 4 рази на день
Середньої тривалості дії	2 г	По 1 г 3 рази на день	По 1 г 3 рази на день
Тривалої дії	1-2 г	-	По 1 г 1 раз на день

Порушення принципів дозування сульфаніламідних препаратів (відсутність ударних доз і скорочення курсу прийому) веде до розвитку стійких до сульфаніламідів штабів мікроорганізмів.

Фармакобезпека

Умови раціонального приймання сульфаніламідів пов'язані з їхнім метаболізмом. Ацетилювання проходить у кислому середовищі, а це знижує антимікробну активність препаратів і сприяє кристалурії в нирках. Щоб запобігти цьому, необхідно супроводжувати приймання сульфаніламідів питтям великої кількості лужних напоїв. Препарати треба приймати або натщесерце, або між прийманням їжі. Лужне середовище сприяє також переходові сульфаніламідів в іонний стан, що полегшує захоплення і засвоєння препаратів мікробною клітиною.

Одночасне приймання сульфаніламідів з похідними ПАБК приводить до зменшення їхньої активності. Це часто трапляється при застосуванні сульфаніламідів з пеніциліном, який розчиняють у новокаїні (похідний ПАБК).

Раціональний є одночасне приймання сульфаніламідів з деякими антибіотиками. Це розширює спектр антимікробної активності і посилює антимікробну дію.

Для зменшення проявів токсичних впливів сульфаніламідів необхідно зменшити дозу або відмінити препарат, призначити вітаміни В, С, фолієву кислоту та ін.

Передозування сульфаніламідів частіше трапляється у дітей і осіб похилого віку, особливо після 10-14-ї доби лікування препаратами тривалої дії.

Потенційний синергізм спостерігається з пеніциліном – фармакокінетичний синергізм (конкурентний антагонізм за зв'язок з білками). Пеніцилін зменшує ацетилювання сульфаніламідів, збільшує спектр антимікробної активності.

При інфекції, викликаній протеем, застосовують сульфаніламідів в комплексі з поліміксинами. Комбінування сульфаніламідів з левоміцетином і тетрацикліном посилює їхню токсичну дію.

Застосування сульфаніламідних препаратів у знижених дозах сприяє утворенню штамів мікроорганізмів, стійких до дії препаратів.

Для підвищення неспецифічної резистентності організму хворих можна одночасно з сульфаніламідами застосовувати стимулятори ЦНС, нуклеїнат натрію, пентоксил, біостимулятори (гамма – глобулін, екстракт алое), вітаміни В₆ і В₁₂, глутамінову кислоту, стимулятори імунної системи (левамізол, метилурацил, продигозан).

Колібактерин застосовується для корекції дисбактеріозу в комбінації з вітамінами групи В як замісна терапія.

Належить уникати одночасного призначення потесептилу з фенітоїном, фенілбутазоном, напроксеном. Сульфаніламідів не можна поєднувати з препаратами, які пригнічують кровотворення (бутадіон, анальгін, левоміцетин та ін.); з пероральними цукрознижуючими засобами (похідні сульфонілсечовини); альфа- і бета- адреноміметиками, дифеніном, ПАСК, фолієвою кислотою, діуретиками, метотрексатом.

Стрептоцид несумісний з дигітоксеном, ізадрином, хлористоводневою кислотою, кофеїном, фенобарбіталом.

Протибактеріальна дія сульфаніламідних препаратів знижується за наявності гною, крові, продуктів розпаду тканин організму, в яких містяться в достатніх кількостях ПАБК та фолієва кислота.

Приймання сульфаніламідів на фоні антикоагулянтів може призвести до розвитку кровотечі.

Призначення сульфаніламідних препаратів потребує обережності при захворюваннях нирок і печінки.

Після їди слід вживати салазодин, салазодиметоксин, салазосульфадіридин, ко-тримоксазол (гросептол), потесептил.

Порівняльна характеристика препаратів

Сульфаніамід - еталонний сульфаніламідний препарат, більшість сульфаніламідних препаратів отримано на основі його молекули. Останнім часом замість сульфаніаміду частіше використовують більш ефективні сучасні препарати, які викликають менше побічних явищ.

Сульфатіазол легко всмоктується та швидко виділяється з організму з сечею, головним чином, у неацетилюваному вигляді.

Сульфадимідин швидко всмоктується, високоефективний та малотоксичний.

Сульфаetidол мало ацетилюється. Не змінює картину крові. Використовується внутрішньо та зовнішньо (присипки, мазі). Легкорозчинним препаратом є етазол-натрій, який може використовуватись парентерально (у вену та внутрішньом'язово).

Сульфакарбамід виявляє високу ефективність по відношенню до стафілококів і кишкової палички. Малотоксичний, не ацетилюється, не викликає кристалурию. Накопичується в сечі у високій концентрації, призначається при інфекціях сечових шляхів.

Сульфадіазин повільніше, ніж норсульфазол, виводиться з організму, забезпечує достатню концентрацію в тканинах. Часто признається разом з протималарійними засобами.

Сульфадіазин срібла на відміну від сульфадіазину містить у складі молекули атом срібла, що посилює його місцеву бактерицидну дію.

Сульфаметоксипіридазин вводиться 1 раз на добу. Використовується також для терапії лепри та лікарських стійких форм малярії. Водорозчинний сульфапіридазин-натрій застосовують місцево у вигляді 3-5-10% розчину для лікування місцевої гнійної інфекції.

Сульфамонетоксин за антибактеріальним спектром дії близький до сульфаметоксипіридазину, входить до складу препарату сульфатону.

Сульфадиметоксин є препаратом тривалої дії, повільно всмоктується з ШКТ, накопичується у жовчному міхурі.

Сульфален має «надтривалий ефект», період напіввиведення з крові складає 65 годин, 60% введеної дози виводиться протягом 9 діб. У високій концентрації знаходиться в жовчі. Ефективний для лікування хронічних захворювань органів дихання, сечовивідних і жовчовивідних шляхів, остеомиєліту, маститу. Сульфален добре переноситься.

Фталілсульфатіазол повільно всмоктується, виявляє високу ефективність при кишкових інфекціях. Малотоксичний, набуває протибактеріальної активності після відновлення аміногрупи, що відбувається в кишках.

Сульфазуанідин є ефективним засобом для лікування кишкових захворювань.

Фталілсульфapіридазин краще, ніж фталілсульфатіазол, всмоктується з кишечника та діє не тільки в кишечнику, але має і загальну – резорбтивну дію.

Салазодин за характером дії близький до салазосульфapіридину, але більш активний. Як і салазосульфapіридин, проявляє імунотонічну активність.

Салазодиметоксин малотоксичний, діє у менших дозах, ніж салазосульфapіридазин.

Салазосульфapіридин являє собою комбінацію сульфapіридину з саліциловою кислотою. Має виражений лікувальний ефект у хворих на неспецифічний виразковий коліт.

Сульфaцетамід добре розчиняється у воді, у зв'язку з чим використовується у вигляді ін'єкцій при пневмонії, інфекціях сечостатевої системи. В очній практиці призначають у вигляді розчинів 10-30% та мазі при блефаритах, кон'юнктивітах, гнійних виразках рогової оболонки.

Ко-тримоксазол (гросептол 480/120) - комбінований препарат, містить 0,4/0,1 сульфаметоксазолу і 0,08/0,02 г триметоприму. **Гросептол** має сильну бактерицидну дію завдяки подвійній блокуючій дії препарату на метаболізм бактерій, стійких до інших сульфаніламідних препаратів. Швидко та майже повністю всмоктується (90%). Гросептол ефективний по відношенню до стафілококів, стрептококів, пневмококів, паличок дифтерії, черевного тифу, кишкового протей. Переважну більшість аналогів ко-тримоксазолу призначають внутрішньо, а такі препарати, як бісептол, бактрим можуть використовуватись у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій. Для дітей дозування зменшене в 4 рази. «Бактрим форте» містить підвищене у 2 рази дозування, прийняте для дорослих. Діє протягом 12 годин, високі концентрації препарату спостерігаються в легенях і нирках. Може мати серйозні побічні ефекти (агранулоцитоз).

Лідаприм, на відміну від ко-тримоксазолу, замість сульфаметоксазолу містить сульфаметрол.

Сульфатон містить сульфамонотоксин і триметоприм. Активний по відношенню до G^+ і G^- бактерій, стійких до сульфаніламідів. Характеризується більш високою активністю у порівнянні з бактримом.

Дитрим поєднує у своєму складі сульфадіазин і триметоприм. Побічна дія: біль у місці ін'єкції, флебіти.

Потесептил і потесета - сульфадимезин і триметоприм, випускаються в таблетках. Останній призначений здебільшого для використання в педіатрії. У клінічному плані важливо, що ці препарати проявляють бактерицидну дію по відношенню до *Staph. aureus*, *Str. pyogenes* та ін. Вони є високоефективними засобами при лікуванні гострих і хронічних інфекцій бронхолегеневого апарату, особливо у випадку, якщо хворі не переносять антибіотики. Препарати використовуються також при інфекціях сечовивідних і статевих шляхів.

Мафенід – препарат широкого спектра дії. Не змінює своєї активності в кислому середовищі. Застосовується у вигляді 10% мазі для лікування пролежнів, опіків, гнійних ран.

Альгімаф – гель $Na-Ca$ -солі альгінової кислоти, до складу якого входить мафенід. У препараті поєднується антимікробна дія, адсорбуюча, здатність очищувати рани і підсилювати регенерацію тканин. Застосовується для лікування опіків II – III ступеня, трофічних виразок, які тривалий час не загоюються.

Сульфатіазол срібла. Антимікробну дію має сульфатіазол, а іон срібла посилює антимікробний ефект і одночасно зменшує алергізуючі властивості сульфонамідів. Гідрофільна основа крему забезпечує місцеву анальгезуючу дію. Препарат має у 20 – 100 разів більший ефект, ніж солі сульфатіазолу. Відсутність токсичності, місцевих алергічних реакцій дозволяє застосовувати сульфатіазол срібла при довготривалому лікуванні великих гнійних уразень.

Стрептонітол – комбінований препарат, виявляє активність як відносно монокультур, так і мікробних асоціацій, включаючи антибіотикорезистентні штами. Має протизапальний ефект, зумовлений дією нітазолу і гідрофільними властивостями мазевої основи.

Нітацид – комбінований препарат. Завдяки стрептоциду розширюється спектр протимікробної дії нітациду.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Альгімаф	пласт.
Дитрим	конц. д/інф.
Ко-тримоксазол (Тросептол, Апо-Сульфатрим, Бактекод, Бакторедукт, Бактрим, Берлоцид, Бісептол, Блексон, Ген-Ультразол, Комбіцид, Котрибене, Котрим, Котримол, Ново-Тримел, Ориприм, Примотрен, Ранкотрим, Расептол, Ривоприм, Септрин, Синерсул, Сулотрим, Сульфатрим, Су-метролім, Тримосул, Умоксазол, Фотрим-А, Цидал, Експазол, Елітрим)	табл. 0,12; 0,48; 0,96; сусп. рер os, сироп 48 мг/мл
Лідаприм	табл. 0,12; 0,48; сусп. per os
Мафенід	мазь 10%
Нітацид	мазь
Потесептил	сироп, табл.
Потесета	табл.
Салазодиметоксин	табл. 0,5
Салазодин (Салазопіридазин)	суп. рект. 0,5; сусп. per os 5%; табл. 0,5

Салазосульфapидин	табл. 0,5; суп. рект. 0,5
Стрептонітол	мазь
Сульфaгyанідин (Абгyанід, Сульгін)	табл. 0,5; пор. per os 1.0
Сульфадіазин (Фламазин)	крем 1%
Сульфадіазин срібла (Дермазин, Сильвердин, Сульфaргін)	крем, мазь 1%
Сульфадиметоксин	табл. 0.25; 0.5
Сульфадимідин (Сульфадимезин)	табл. 0.25; 0.5
Сульфакарбамід (Уросульфaн)	табл. 0.5
Сульфаметоксипіридазин (Сульфaпіридазин-натрію, Сульфaлен, Келфізин)	табл. 0,5
Сульфaмонометоксин	табл. 0.5
Сульфaніламід (Мазь стрептоцидова, Стрептоцид)	мазь 5; 10%; лінім. 5%; табл. 0,3; 0,5
Сульфасалазин (Азулфідин, Салазопірин, Сулазин, Улкол)	табл. 0,5; суп. рект. 0,5
Сульфатазол (Норсульфазол)	табл. 0.25; 0.5
Сульфатазол срібла (Аргосульфaн)	крем 2%
Сульфaтон	табл.
Сульфaцетамід (Сульфацил-натрію)	крап. оч. 0,3 г/мл; р-н 20; 30%
Сульфaетидол (Етазол, Етазол-натрію)	табл. 0,5; р-н д/л 100; 200 мг/мл
Фталілсульфaпіридазин (Фтазин, Фталазол)	табл. 0,5

ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ПРЕПАРАТИ

Протитуберкульозними препаратами називають лікарські засоби, які пригнічують розмноження і розвиток мікобактерій туберкульозу (туберкулоstaticна дія) або спричиняють їх загибель (туберкулоцидна дія).

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
40	604	3	7,5%	Флуореризид, глутоксим, феназид

Класифікація та препарати

Усі протитуберкульозні препарати діляться:

препарати першого ряду (основні препарати)

Похідні гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК)	Похідні пара-аміносаліцилової кислоти	Антибіотики
Ізоніазид Фтивазид Опініазид Салюзид розчинний	ІІАСК Кальцію бензамідосаліцилат	Стрептоміцину сульфат Стрептосалюзид Пасоміцин Рифампіцин

препарати другого ряду (резервні препарати)

Похідні тіоаміду ізонікотинової кислоти	Антибіотики та фторхінолони*	Препарати різних хімічних груп
Етіонамід Протіонамід	Циклосерин Віоміцин Капреоміцину сульфат Ломефлоксацин*	Етамбутол Піразинамід Тіоацетазон

Механізм дії

1. **Похідні ГННК** утворюють хелатні комплекси з іонами важких металів, які входять до складу дихальних ферментів і таким чином пригнічують дихання мікобактерій. Порушують будову фосфоліпідів та синтез міконовіої кислоти у клітинній мембрані мікобактерій. Туберкулоцидний ефект похідних ГННК можливий за наявності в молекулі гідразидної групи.
2. **Похідні ПАСК** вибірково конкурують з ПАБК, необхідною для росту та розмноження мікобактерій.
3. **Антибіотики I ряду** пригнічують синтез білка на рівні рибосом або інгібують синтез РНК мікобактерій (рифампіцин).
4. **Похідні тіоаміду ізонікотинової кислоти** зв'язують іони двовалентних металів, які являють собою коферменти, що призводить до пригнічення росту та розвитку туберкульозної палички.
5. **Антибіотики II ряду** гальмують синтез компонентів клітинної стінки мікобактерій (циклосерин), білка (віоміцин, капреоміцину сульфат), пригнічують фермент ДНК-гіразу (фторхінолони, ломефлосаксин).
6. **Препарати різних хімічних груп** пригнічують синтез РНК збудників туберкульозу.

Фармакодинаміка

Більшість протитуберкульозних препаратів (похідні ГННК, похідні ПАСК, стрептосалозид, пасоміцин, етіонамід, протіонамід, антибіотики II ряду, етамбутол, піразинамід, тіоацетазон) спричиняють туберкулоstaticну дію на мікобактерії. Стрептоміцину сульфат, рифампіцин, ломефлосаксин частіше виявляють туберкулоцидну дію.

Препарати I ряду активні, малотоксичні.

Препарати II ряду менш активні, більш токсичні і частіше викликають побічні ефекти. Розподіл протитуберкульозних засобів на перший і другий ряди досить умовний, але дозволяє досконаліше підходити до вибору комбінацій препаратів.

Показання до застосування та взаємозамінність

Туберкульоз різної форми та локалізації: усі протитуберкульозні препарати.

Легеневі форми туберкульозу при неефективності препаратів I ряду: віоміцин, капреоміцину сульфат, ломефлосаксин.

Туберкульоз серозних оболонок, туберкульозний лімфаденіт: тіоацетазон.

Лепра: рифампіцин, етіонамід, тіоацетазон.

Побічні ефекти

Усі **протитуберкульозні препарати** викликають диспепсію та алергічні реакції.

Зміни з боку ЦНС спостерігаються при використанні похідних ГННК, стрептоміцину сульфату, стрептосалозиду, циклосерину, віоміцину, ломефлосаксину, етамбутолу, піразинаміду, тіоацетазону.

Зміни з боку крові викликають ПАСК, рифампіцин, піразинамід, тіоацетазон.

Шлунково-кишкові розлади характерні для ПАСК, стрептоміцину сульфату, стрептосалозиду, етіонаміду, протіонаміду.

Ураження печінки - для рифампіцину, піразинаміду, тіоацетазону.

Порушення слуху відмічаються при прийманні стрептоміцину сульфату, стрептосаліциду, пасоміцину, віоміцину.

При лікуванні етамбутолом може відбуватися погіршення гостроти зору, порушення у відчутті кольорів, зменшення поля зору.

Протипоказання

Органічні захворювання і порушення функції печінки та нирок (ізоніазид, ПАСК, тіоацетазон, рифампіцин).

Захворювання системи кровообігу (тіоацетазон).

Епілепсія, схильність до нападів (ізоніазид, циклосерин).

Захворювання очей (фтивазид).

Флебіти, легенево-серцева недостатність (рифампіцин внутрішньо-венно).

Вагітність (фтивазид, рифампіцин).

Діти грудного віку (рифампіцин) та діти молодшого віку (циклосерин).

Фармакобезпека

Стрептоміцину сульфат несумісний з курареподібними препаратами, глюкозою, вітаміном В₁, тіосульфатом натрію, карбеніциліном, еритроміцином та іншими препаратами, які мають ототоксичну дію.

Рифампіцин не можна сполучати з пероральними антикоагулянтами, пероральними антидіабетичними препаратами, гормональними контрацептивами, препаратами наперстянки, хінідином, глюкокортикостероїдами.

Рифампіцин забарвлює мокротиння, слюзну рідину, сечу в червоний колір, є індуктором мікросомальних ферментів печінки.

Етіонамід несумісний з циклосерином; ПАСК несумісна з сульфаніламидами.

Приймання після їди етіонаміду зменшує активність препарату внаслідок утворення стійких комплексів іонів важких металів, з сіркою в молекулі етіонаміду.

Віоміцин не можна використовувати водночас з антибіотиками, що спричиняють ототоксичну дію.

Треба пам'ятати, що в організмі **препарати ізонікотинової кислоти** інактивуються шляхом ацетилювання з різною швидкістю. Тому хворим, в організмі яких відбувається швидка інактивація, призначають препарат у більших дозах.

Капреоміцину сульфат не можна приймати водночас з парентеральними протитуберкульозними препаратами.

Етамбутол, ПАСК можна використовувати під час вагітності.

У процесі лікування **етамбутолом** потрібен систематичний офтальмологічний контроль.

До **похідних ГІНК** швидко виробляється толерантність, тому найбільшої ефективності досягають їх комбінованим застосуванням з протитуберкульозними антибіотиками, препаратами ПАСК.

До їди вживають рифампіцин, етіонамід, циклосерин, а після їди - ізоніазид, ПАСК, піразинамід, тіоацетазон.

Порівняльна характеристика препаратів

Ізоніазид більш активний, ніж ПАСК і стрептоміцину сульфат. Препарат добре всмоктується, через 30 хвилин створює бактеріостатичну концентрацію, зберігаючи її протягом 6-24 годин. Стійкість до мікобактерій розвивається повільно.

Фтивазид, опініазид менш активні, ніж ізоніазид. Фтивазид всмоктується повільно і утворює меншу концентрацію в нирках.

Салюзид розчинний рекомендується використовувати в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами.

ПАСК при прийманні *per os* добре всмоктується, проникає в сироватку крові та тканини внутрішніх органів. За туберкулостатичною активністю поступається ізоніазиду та стрептоміцину сульфату, тому треба поєднувати ПАСК з іншими, більш активними протитуберкульозними препаратами.

Кальцію бензамідосаліцилат є найменш активним препаратом у першому ряді. З нього поступово вивільнюється ПАСК.

Застосовується тільки в комплексі з іншими препаратами. Виводиться нирками у незмінному стані у вигляді ацетильних похідних і кон'югатів.

Стрептоміцину сульфат – антибіотик широкого спектра дії. До нього швидко розвивається звикання. Проникає крізь плаценту, виводиться головним чином нирками. Призначення кальцію пантотенату зменшує токсичні прояви препарату.

Стрептосалюзид застосовується внутрішньом'язово, інтратрахеально та інгаляційно. За дією наближається до стрептоміцину сульфату та препаратів групи ізоніазиду.

Пасоміцин використовується при різних формах туберкульозу. Стійкість мікроорганізмів до пасоміцину розвивається більш повільно, ніж до стрептоміцину сульфату та ПАСК.

Рифампіцин. При вживанні його всередину наближається за активністю до ізоніазиду. Застосовується при всіх формах туберкульозу всередину, парентерально і місцево. Рифампіцин добре всмоктується, максимальна концентрація створюється протягом 2 годин, він проникає в усі тканини і рідини організму. Найбільша концентрація препарату створюється у печінці і нирках. На терапевтичному рівні концентрація підтримується протягом 8-12 годин. Препарат проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, виводиться з жовчю, сечею, бронхіальними і слизовими залозами.

Етамбутол. Вважають, що його можна використовувати як препарат I ряду замість ПАСК. До етамбутолу може швидко розвинутихся резистентність, тому його застосовують у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами. Пригнічує розмноження мікроорганізмів, стійких до стрептоміцину сульфату, ізоніазиду, ПАСК, етіонаміду.

Етіонамід, піразинамід, тіоацетазон застосовуються в комбінації з іншими препаратами.

Піразинамід за активністю сильніший за ПАСК, але поступається ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину сульфату.

Протіонамід за активністю майже не відрізняється від етіонаміду, але хворі його краще переносять.

Тіоацетазон поступається активністю ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину. Стійкість мікобактерій розвивається відносно повільно. У зв'язку з токсичністю тіоацетазон застосовують рідше, ніж інші препарати.

Циклосерин має широкий спектр дії. Постає активністю ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину сульфату.

Віоміцин за хімотерапевтичними властивостями близький до канаміцину. Неможливе комбінування з антибіотиками групи стрептоміцину і аміноглікозидів. Токсичність препарату також зростає при захворюваннях нирок і зменшується при комплексному застосуванні пантотенату кальцію.

Капреоміцину сульфат використовується для лікування легневих форм туберкульозу у разі неефективності препаратів першого ряду.

Ломефлоксацин наділений швидкою та тривалою дією, при прийманні *per os* добре проникає в органи та тканини.

Таким чином, за активністю протитуберкульозні препарати розташовуються в такій послідовності: Ізоніазид > Рифампіцин > Стрептоміцину сульфат > Піразинамід > Етіонамід = Протіонамід > Етамбутол > Циклосерин > Віоміцин > ПАСК > Тіоацетазон.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Віоміцин (Флориміцину сульфат)	пор. д/і 0,5; 1,0
Ізоніазид (ІНХ, Ізозид 2000, Ізотамін, Нідразид)	р-н д/і 0,1 г/мл; табл. 0,1; 0,2; 0,3; сироп 10 мг/мл
Кальцію бензамідосаліцилат (Бепаск)	табл. 0,5
Капреоміцину сульфат (Капастат)	пор. д/і 1
Ломефлоксацин (Ломадей, Ломфлорекс, Максаквін, Окацин)	табл. 0,4; краплі оч. 0,3 %
Опіназид (Салозид)	р-н д/і 5 %
Пасоміцин	пор. д/і 0,5; 1,0
ПАСК (Амінацил)	р-н д/і 3 %
Піразинамід (Алдинамід, Зинамід, Кавізид, Лінамід, П-Зайд, П.Т.Б., Пі-кокс, Пізіна, Піразинабрю, Пірафат, Тербазид, Тибімід, Тизамід)	табл. 0,25; 0,5; 0,75; 1,0
Протіонамід (Петеха, Пронілід, Протомід, Тераплекс, Тревентікс)	табл. вкр. об. 0,25; драже 0,25
Рифампіцин (Бенеміцин, Коксайд, Отофа, Р-Цин, Римаптан, Римпацин, Рифа, Рифамор, Рифацин, Рифогал, Тибініл, Тубоцин)	капс. 0,05; 0,15; 0,3; 0,45; 0,75; краплі вуш. 26 мг/мл; сироп 2%; пор. д/і 0,3; р-н в/в 0,05 г/мл
Салозид розчинний	р-н д/і 5 %
Стрептоміцину сульфат	пор. д/і 0,25; 0,5; 1,0
Стрептосалозид	пор. д/і 0,5
Тіоацетазон	табл. 0,025; 0,05
Фтивазид (Ванілід)	табл. 0,1; 0,3; 0,5
Циклосерин (Клозіна, Сероміцин, Сероциклін, Тизоміцин, Фармісерина, Циклосерин)	капс. 0,25
Етамбутол (Абутол, Брюамбутол, Комбутол, Міамбутол, Мікобутол, Синтомен, Енбутол, Етібі)	табл. 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; капс. 0,25; супоз. рект. 0,4
Етіонамід (Амідазин, Міобід, Регінілід, Тіонід, Тректор, Етіомід)	табл. 0,25; драже 0,25

АНТИГЕЛЬМІНТНІ ПРЕПАРАТИ

Антигельмінтні препарати (протиглистні) – лікарські препарати, які застосовуються для лікування глистних інвазій.

Фармакомаркетинг

INN	Торговельні марки	Кількість у світі		Перелік нових препаратів
		Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
43	487	2	4,7%	Карбендазім (Медамін), ніклозамід (Ніклоцид)

Класифікація та препарати

Засоби, які застосовують при кишкових нематодозах, та засоби широкого спектра дії*	Засоби, що застосовують при кишкових цестодозах	Засоби, які застосовують при позакишкових гельмінтозах
Піперазину адипінат Бефініту гідроксинафтаат Тіабендазол Мебендазол* Пірантел Пірвіній памоат Левамізол Квіти піжма Квіти полину цитварного Празиквантель*	Ніклозамід Аміноакрихін Насіння гарбуза	Дитразину цитрат Празиквантель Хлоксил

Механізм дії

Піперазину адипінат, бефініту гідроксинафтаат, пірантел, левамізол, аміноакрихін, дитразину цитрат порушують функцію нервово-м'язової системи гельмінтів.

Левамізол блокує сукцинатдегідрогеназу та фумаратредуктазу нематод, викликає контрактуру та параліч гельмінтів.

Мебендазол пригнічує обмін вуглеводів, що призводить до виснаження запасів глікогену у тканинах гельмінтів та зменшення синтезу АТФ, зв'язується з тубуліном і порушує утворення мікротрубочок, що руйнує процеси життєдіяльності гельмінтів. На обмін глюкози у людини препарат не діє.

Тіабендазол порушує енергетичний обмін у організмі гельмінтів, гальмує гельмінтспецифічний фермент фумаратредуктазу. Гальмує утворення та розвиток яєць і личинок гельмінтів.

Пірантел стимулює Н-холінорецептори і викликає параліч м'язів гельмінтів.

Пірвіній памоат пригнічує аеробне дихання, *квіти піжма і полину цитварного* діють на енергетичні процеси глистів.

Ніклозамід пригнічує окисне фосфорилування у цестод, знищує стійкість покривних тканин гельмінтів до впливу ферментів травного каналу та викликає параліч м'язів глистів.

Насіння гарбуза розслаблює присоски головки гельмінтів, *празиквантель* порушує нормальний хід іонів через мембрани клітин у тілі глистів.

Дорослі самки під впливом *дитразину цитрату* втрачають здатність давати потомство або гинуть.

Хлоксил спричиняє деструктивний вплив на нуклеопроteidи епітелію та паренхіми гельмінтів, пригнічує вуглеводний обмін.

Празиквантель підвищує проникність клітинних мембран паразитів для іонів кальцію, що порушує трансмембранний потік іонів і викликає скорочення мускулатури гельмінтів, яке переходить у спастичний параліч. Під впливом празиквантелю виникають деструктивні зміни у клітинах гельмінтів, це дає можливість мікрофагам проникати в гельмінти і викликати їх лізис.

Фармакодинаміка

Усі препарати виявляють антигельмінтну дію. Для левамізолу характерний імуностимулюючий ефект, для аміноакрихіну – антипротозойний.

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Нематодози.

Препарати, які застосовують для лікування нематодозів, мають не однакову ефективність відносно різних нематодоз.

Так, при аскаридозі найбільш доцільно призначати левамізол, піперазину адипінат, пірантел, бефініту гідроксинафтаат.

Лікування ентеробіозу буде найбільш ефективним при застосуванні мебендазолу, пірантелу, піперазину адипінату, пірвінії памоату, бефініту гідроксинафтаату.

Трихоцефалоз у більшості випадків лікується мебендазолом (препарат вибору), бефініту гідроксинафтаатом.

При такому важкому гельмінтозі, як трихоцефалоз, використовується переважно тіабендазол.

Анкілостомідоз треба лікувати бефініту гідроксинафтаатом, мебендазолом, пірантелом, а стронгілоїдоз – бефінітом, тіабендазолом та левамізолом.

Пірантел, крім перелічених гельмінтозів, можна призначати для лікування некатидозу.

Для боротьби з позакишковими нематодозами вибір засобів обмежується дитразином цитратом. Цей препарат призначається при ураженні філяріями лімфатичних вузлів, тканин ока, підшкірної клітковини.

2. Цестодози.

Асортимент ліків, що використовуються для лікування цестодозів, обмежується лише ніклозамідом, аміноакрихіном, празиквантелом, мебендазолом, насінням гарбуза.

Ніклозамід має виражену дію на різноманітні види цестод і застосовується для лікування теніаринхозу, теніозу, дифілоботріозу. Празиквантель є високоефективним засобом проти гіменолепідозу, теніаринхозу та дифілоботріозу, до того ж цей препарат діє проти цистицерків. Аміноакрихін, звичай, використовується для терапії гіменолепідозу.

Мебендазол більше призначають при лікуванні змішаного зараження різноманітними гельмінтами.

Насіння гарбуза використовують для виведення усіх видів стрічкових гельмінтів.

3. Трематодози.

Найбільш ефективними препаратами для лікування трематодозів, особливо трематодозів печінки, є празиквантель, при позакишкових трематодозах використовується хлоксил.

Фармакобезпека

Дитразину цитрат не слід застосовувати одночасно зі стероїдними препаратами.

Мебендазол не можна поєднувати з левамізолом, не рекомендується застосовувати під час вагітності.

Пірвіній памоат треба обережно застосовувати при вагітності, захворюваннях печінки, нирок.

Пірантел не можна вживати разом з піперазину адипінатом.

Перед їдою застосовують бефініту гідроксинафтаат, квіти полину цитварного, всі засоби, що використовують при кишкових цестодозах.

Після їди застосовують тіабендазол, пірантел, пірвіній памоат, хлоксил.

Піперазину адипінат застосовують за годину до їди або через одну годину після їди.

Побічна дія

Побічні ефекти	Препарати										
	Піперазину адипінат	Бефініту гідроксинафтаат	Мебендазол	Левамізол	Пірантел	Пірівній памоат	Ніклозамід	Аміноакрихін	Празиквантель	Дитразину цитрат	Тіабендазол
Нудота	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
Блювання		+		+	+	+	+	+		+	+
Біль в епігастрії	+		+	+			+		+		
Діарея		+	+	+	+	+					+
Алергія			+				+	+		+	
Запаморочення	+	+			+	+					+
Головний біль		+			+	+			+	+	

Протипоказання

Основними протипоказаннями до застосування антигельмінтних препаратів є вагітність і виразкові ураження ШКТ.

Піперазину адипінат не можна застосовувати хворим з органічними ураженнями ЦНС та епілепсією.

Бефініту гідроксинафтаат, празиквантель, піперазину адипінат, пірівній памоат, тіабендазол, хлоксил – при порушенні функції печінки.

Пірівній памоат – при кишкових захворюваннях.

Аміноакрихін – при гастритах та виразковій хворобі шлунка.

Тіабендазол – дітям раннього віку.

Порівняльна характеристика препаратів**Засоби для лікування кишкових нематодозів**

Мебендазол – найбільш застосовуваний препарат. Концентрація в крові досягає максимального рівня через 2-4 години. Попередньої підготовки, прийому проносних при його призначенні не вимагається. Можна давати дітям. Під час лікування немає потреби дотримуватись спеціальної дієти. Повторне застосування можливе через 2 тижні.

Тіабендазол у терапевтичній дозі не викликає побічних ефектів.

Піперазину адипінат малотоксичний та високоефективний при аскаридозі. Діє як на статеві зрілі, так і статеві незрілі форми гельмінтів. Препарат активізує перистальтику кишок, тому його можна застосовувати без проносних засобів.

Бефініту гідроксинафтаат виробляється в таблетках, покритих оболонкою. Виявляє протигельмінтну дію по всьому кишечнику (в місцях локалізації волосоголовця). Препарат має послаблюючу дію. При лікуванні необхідно утримуватись від вживання гострої, солоної їжі та молочних продуктів.

Пірантел – високоефективний та малотоксичний препарат, широко застосовується для лікування ентеробіозу та аскаридозу у дітей. Таблетки вживають без проносного засобу.

Первинний памоат має високу ефективність тільки при ентеробіозі. У кишечку практично не абсорбується. Застосовують одноразово після сніданку. Необхідне суворе дотримання режиму гігієни.

Левамізол наділений імуномодуючою дією. Застосовують при колагенозах та в онкології. Спеціальної дієти і застосування проносних засобів не вимагає.

Квіти пижма та полину цитварного застосовують при інвазіях аскаридами та гостриком. Квіти пижма мають також жовчогінну дію.

Засоби для лікування кишкових цестодозів

Ніклозамід – основний засіб для лікування кишкових цестодозів. Препарат застосовують натщесерце (голодний шлунок), використання проносних не обов'язкове, за винятком теніозу, при лікуванні якого необхідно призначати проносні засоби для попередження розвитку цистицеркозу.

Аміноакрихін близький за структурою до протималарійного препарату акрихіну. Застосовують для лікування трихомонадних кольпітів. Доцільно комбінувати препарат із фенасалом. Напередодні, в день лікування та після застосування аміноакрихіну слід призначати проносні. У зв'язку з великою кількістю побічних ефектів аміноакрихін як антигельмінтний засіб широко не застосовується.

Насіння гарбуза. Використовують достигле, очищене від залишків м'якоті насіння, висушене без підігріву. Однаково ефективне проти різних стрічкових глистів. За активністю поступається синтетичним препаратам, але не викликає побічних ефектів. На сьогодні насіння гарбуза призначають при несприйнятті інших антигельмінтних засобів.

Засоби для лікування некишкових гельмінтозів

Дитразину цитрат поступається своєю активністю піперазину. Курс лікування – 10 днів. Достатній терапевтичний ефект забезпечується тільки на ранніх стадіях захворювання.

Хлоксил через недостатню високу ефективність та часті побічні явища не використовується для масової терапії трематодозів.

Празиквантель – один із ефективних препаратів для лікування трематодозів. Дає стовідсотковий результат при теніозі та тениаринхозі, малотоксичний.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Аміноакрихін	драже 0,1; табл. 0,5
Бефініту гідроксинафтаат (Авіверсол, Вермізол, Вормекс, Декаріс, Кетракс, Левамізол, Неміцид, Фрадемідин, Ергамізол, Нафтамон)	табл. 40; 50; 150 мг; сироп 8 мг/мл; капс. 50 мг
Дитразину цитрат (Локсуран)	табл. 0,05; 0,1
Квіти пижма	пачка 100,0
Квіти полину цитварного	пачка 100,0
Мебендазол (Бантенол, Верміракс, Вермокс, Вормін, Гамакс, Мадікур, Мебазол, Пармебен, Солтрик, Телмокс)	табл. Жув. 0,1; 0,5; сусп. per os 20 мг/мл; сироп 0,1 г/мл

Ніклозамід (Кестоцид, Лінтекс, Радеверн, Тредемін, Фенасал)	табл. жувальні. 0,5; табл. 0,25
Ніперазину адипінат	р-н 5%; табл. 0,2; 0,5
Пірантел (Анфел, Гельмінтокс, Комбантрин, Немоцид, Трантел, Хелмекс)	табл. 0,125; 0,25; сусп. per os 0,05 г/мл
Пірвіній памоат (Банквін, Молевак, Піркон)	табл. 50 мг; сусп. per os 15 мг/мл
Празиквантел (Білтрицид, Цестокс)	табл. 0,5; 0,15
Насіння гарбуза	пачка 50,0
Тіабендазол (Бовізол, Мінтезол, Омнізол, Фолдан Екізол)	табл. жувальні. 0,5; сусп. per os 0,1 г/мл
Хлоксил	пор.

ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ

Протигрибкові препарати – це лікарські засоби, що застосовуються для лікування грибкових захворювань і мають фунгіцидну та фунгістатичну дію.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
119	1410	9	7,6%	Ітраконазол (Споранокс, Каназол), флуцитозин (Анкотил), тенонітрозол (Атрикан), толнафат, толциклат (Толміцен), тіоконазол (Вагістат, Гінотрозид, Дермотрозид, Трозид), флутримазол (Міцетал), натаміцин (Пімафуцин), Пімафукорт

Класифікація та препарати

Протигрибкові антибіотики	Протигрибкові препарати синтетичного походження			
	Азоли	Аліламіни, піримідини*, нітрофеноли**	Похідні ундециленової кислоти	Похідні інших хімічних груп
Амфотерицин В* Амфоглюкамін Ністатин* Леворин* Натаміцин* Гризеофульвін Мікогепітин*	Флуконазол (Дифлюкан) Клотримазол Ітраконазол Кетоконазол Тенонітрозол Міконазол Тіоконазол Еконазол Флутримазол Ізоконазол Біконазол	Тербінафін Нафтифін Флуцитозин* Хлоронітрофенол**	Ундецин Цинкундан Мікосеπτин Комбіновані препарати Пімафукорт Кіон Д Мікозолон	Циклопіроксоламін Аморолфін Толциклат Толнафат

Механізм дії

Протигрибкові препарати інгібують ключові ферменти синтезу ергостеролу (основного структурного компоненту клітинної стінки грибків):

-скаваленепоксидазу (тербінафін, нафтифін, толциклат, толнафат);

-14-редуктазу та 7-8-ізомеразу (аморолфін);
 - цитохром Р-450 залежні ензими тільки грибків (атоми азоту в положенні 3 імідазольного циклу та в положенні 4 триазольного циклу азолів зв'язуються з залізом гемової частини цитохрому Р-450 та інгібують його активність, що призводить до порушення синтезу холестерину та ергостеролу в плазматичній мембрані грибка) (азоли, комбіновані препарати).

Усі протигрибкові антибіотики, крім гризеофульвіну, похідні ундециленової кислоти зв'язуються зі стеролами клітинних мембран, що призводить до підвищення їх проникності та до загибелі клітини грибків.

Гризеофульвін, флуцитозин, хлорнітрофенол інгібують синтез нуклеїнових кислот та порушують розмноження грибкових клітин.

Циклопіроксоламін блокує транспорт амінокислот, фосфатів, іонів кальцію через клітинні мембрани грибків.

Флуконазол (дифлюкан) – протигрибковий засіб для системного застосування, похідне триазолу, високоактивний селективний інгібітор синтезу стеролів у клітинах грибів.

Фармакодинаміка

Фунгіцидний ефект викликають усі протигрибкові антибіотики (крім гризеофульвіну), усі протигрибкові препарати синтетичного походження (крім хлорнітрофенолу, толнафтату, похідних ундециленової кислоти).

Фунгістатичний ефект - гризеофульвін, усі протигрибкові препарати синтетичного походження.

Флуконазол (дифлюкан) володіє активністю при опортуністичних мікозах, у тому числі спричинених *Candida spp.*, включаючи генералізований кандидоз із пригніченим імунітетом; *Cryptococcus neoformans*, включаючи внутрішньочерепні інфекції; *Micrporum spp.*, *Trichophyton spp.* Виявлена також активність препарату при ендемічних мікозах, включаючи інфекції, спричинені *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis*, включаючи внутрішньочерепні інфекції, та *Histoplasma capsulatum*.

Фармакокінетика

Особливість фармакокінетики деяких протигрибкових препаратів, що застосовуються при локалізованих і системних мікозах, наведено в таблиці.

Таблиця 41

Фармакокінетика протигрибкових препаратів

Препарат	Всмоктування в ШКТ	Проникнення в тканини
Поверхневі (локалізовані) мікози		
Дифлюкан	Добре	Добре
Ністатин	Погано	Погано
Леворин	Погано	Погано
Кетоконазол	Добре	Добре
Глибокі (системні мікози)		
Амфотерицин В	Погано	Проникає в перитонеальну, плевральну, синовіальну рідину
Амфоглюкамін	Добре	Погано

Мікогептин	Частково	Погано
Міконазол	Погано	Проникає в сполучну тканину і синовіальну рідину
Кетоконазол	добре	Проникає в спинномозкову рідину
Ітраконазол	добре	Проникає в спинномозкову рідину, сполучну тканину

Показання до застосування та взаємозамінність

Системні мікози:

Кандидоз – азоли, усі протигрибкові антибіотики, крім гризеофульвіну.

Генералізований кандидоз, включаючи кандидемію, дисемінований кандидоз, грибові інфекції черевної порожнини, ендокарду, дихальних та сечовивідних шляхів, профілактика грибкових інфекцій у хворих зі злоякісними пухлинами – флуконазол (дифлюкан).

Фавус – натаміцин (пімафуцин), гризеофульвін, кетоконазол, тербінафін, нафтифін.

Криптококоз (включаючи криптококовий менінгіт) - флуконазол (дифлюкан), амфотерицин В, амфоглюкамін, мікогептин, ітраконазол, флуцитозин. Дифлюкан можна застосовувати як підтримувальну терапію з метою профілактики рецидивів криптококозу у хворих на СНІД.

Гістоплазмоз - флуконазол (дифлюкан), амфотерицин В, амфоглюкамін, мікогептин, кетоконазол, ітраконазол, тербінафін, циклопіроксоламін.

Глибкі ендемічні мікози у пацієнтів з нормальним імунним статусом, кокцидіодомікоз, паракокцидіодомікоз, споротрихоз та гістоплазмоз - флуконазол (дифлюкан).

Бластомікоз - флуконазол (дифлюкан), амфотерицин В, амфоглюкамін, кетоконазол, ітраконазол, тербінафін, циклопіроксоламін.

Аспергілез - амфотерицин В, амфоглюкамін, мікогептин, ітраконазол, циклопіроксоламін.

Паракокцидіомікоз - мікогептин, кетоконазол, ітраконазол, нафтифін, циклопіроксоламін, аморолфін.

Трихомоніаз - леворин, кліон Д.

Локалізовані мікози:

Кандидоз - усі протигрибкові антибіотики, азоли, комбіновані препарати.

Кандидоз слизових оболонок, у тому числі ротової порожнини і глотки, стравоходу, неінвазивні бронхолегеневі інфекції, кандидурія, шкірно-слизовий і хронічний оральний атрофічний кандидоз (зумовлений носінням зубних протезів) – флуконазол (дифлюкан).

Трихофітія, мікроспорія, епідермофітія - гризеофульвін, усі протигрибкові препарати синтетичного походження, крім флуцитозину.

Онїхомікози – флуконазол (дифлюкан), натаміцин (пімафуцин), гризеофульвін, кетоконазол, біфоназол (біфонал-гель), ітраконазол, те-

нонітрозол, тіоконазол, флутримазол, тербінафін, нафтифін, циклопіроксоламін, аморолфін.

Трихомікози - гризеофульвін, кетоконазол, еконазол, тербінафін, кліон Д.

Дерматози – пімафукурт.

Мікози очей - кетоконазол, ітраконазол.

Мікози порожнини рота - кетоконазол, флуконазол (дифлюкан).

Отомікози – натаміцин (пімафуцин), пімафукурт, еконазол.

Еритразма – еконазол.

Генітальний кандидоз, гострий або рецидивуючий кандидоз піхви - флуконазол (дифлюкан).

Мікози шкіри, включаючи мікози подошв, тіла, пахвинної ділянки, Pityiasis versicolor, оніхомікоз та шкірні кандидозні інфекції – флуконазол (дифлюкан).

Побічна дія

1. При оральному вживанні - нудота, блювання, діарея, підвищення температури тіла, дискомфорт в епігастральній ділянці, запаморочення, слабкість (гризеофульвін, кетоконазол, міконазол, ітраконазол, кетоконазол, флуцитозин).

2. Агранулоцитопенія, лейкопенія, фотосенсибілізація (гризеофульвін, флуцитозин).

3. Фотофобія, тромбоцитопенія, парестезії, екзантема, рідко – випадання волосся, гінекомастія, зниження лібідо, олігоспермія, артралгії (кетоназол).

4. При зовнішньому та інтравагінальному застосуванні в окремих випадках спостерігаються реакції підвищеної чутливості (клотримазол, еконазол, ізоконазол, флуконазол, нафтифін, ундецин, циклопіроксоламін, аморолфін, толдіклат, толнафат).

5. Головний біль, порушення роботи серця, пригнічення гемопоезу (амфотерицин В).

6. При внутрішньому вживанні мікогептину – спостерігається порушення функції нирок і ШКТ.

7. При системному застосуванні азолів – підвищення активності печінкових ферментів – (трансаміназ і лужної фосфатази).

8. При застосуванні **флуконазолу (дифлюкан)**: головний біль, висипка, біль у животі, нудота, метеоризм, діарея, токсичні ураження печінки, підвищення лужної фосфатази, білірубину, АлАт, АсАТ. У деяких хворих, особливо з тяжкими захворюваннями (СНІД, рак) спостерігаються зміни показників крові, функції нирок та печінки.

Протипоказання

Гризеофульвін, клотримазол, кетоконазол, циклопіроксоламін, тенонітрозол – вагітність, лактація, печінкова та ниркова недостатності.

Гризеофульвін – порфірія, системний червоний вовчак, системне захворювання крові, злоякісні новоутворення.

Клотримазол – застосування в офтальмології.

Флуконазол – при підвищеній чутливості до флуконазолу.

Фармакобезпека

Клотримазол застосовується лише місцево, активний проти стрептококів, стафілококів, бактероїдів, трихомонад.

Кетоконазол несумісний з противиразковими препаратами (H₂-блокаторами гістамінових рецепторів, антацидами, холінолітиками), тому що вони знижують кислотність та зменшують його всмоктування.

Еконазол можливо використовувати під час вагітності, менструальних кровотеч.

Батрафен проникає крізь рогівку.

Ністатин несумісний з глюкозою.

Флуконазол (дифлюкан), ітраконазол, кетоконазол хворим з порушеною функцією печінки треба застосовувати обережно.

Ітраконазол не можна вживати одночасно з непрямими антикоагулянтами, антагоністами кальцію; хінідином, вінкристином, рифампіцином, фенітоїном, мідазоламом, триазоламом, астермізолом, терфенадином, цизапридом.

Амфотерицин В повинен застосовуватися за суворими показаннями і під лікарським наглядом.

Одночасне вживання їжі не впливає на абсорбцію **флуконазолу (дифлюкану)**. Препарат повністю виводиться з сечою, приблизно 80% - в незміненому вигляді. Тривалий період напіввиведення дає змогу застосовувати флуконазол 1 раз на добу або 1 раз на тиждень у разі певних показань.

Недостатній термін лікування протигрибковими препаратами може призвести до реінфекції.

Якщо у хворого з поверхневою грибовою інфекцією з'являється висипка, зумовлена прийомом флуконазолу, препарат слід відмінити. У разі появи висипки у хворих з інвазійними/системними грибовими інфекціями за ними потрібно пильно спостерігати і відмінити флуконазол при розвитку бульозних уражень або поліморфної еритеми.

Потрібен пильний контроль за протромбінним часом у хворих, які одночасно отримують флуконазол та антикоагулянти кумаринового ряду.

Якщо пацієнту, який приймає флуконазол, необхідно призначити препарат бензодіазепінового ряду, дозу останнього необхідно знизити, а пацієнт має перебувати під спостереженням лікаря.

Пацієнтам, що отримують флуконазол, протикозанане призначення цизаприду.

Хворі, які отримують одночасно рифабутин та флуконазол, потребують ретельного спостереження; у тих, які отримують одночасно рифампіцин і флуконазол, доцільно розглянути необхідність підвищення дози останнього.

Флуконазол і похідні сульфонілсечовини можна призначати одночасно хворим на цукровий діабет, але при цьому можливий розвиток гіпоглікемії.

Лікування флуконазолом у дозах нижче ніж 400 мг/добу у поєднанні з терфенадином необхідно проводити під пильним контролем.

Після вживання їди застосовують амфоглюкамін, ітраконазол; під час споживання їди - гризеофульвін, кетоконазол.

Порівняльна характеристика препаратів

Протигрибкові антибіотики

Натаміцин (німафуцин) - новий високоефективний антибіотик з групи макролідів, має фунгістатичну дію. Володіє тільки місцевою дією. До препарату не виникає резистентності. **Натаміцин (німафуцин)** можливо використовувати під час вагітності, лактації, новонародженим.

Амфотерицин В застосовують внутрішньовенно, інгалаційно та місцево у вигляді мазі. Останнім часом з'явилася нова форма амфотерицину В, інкапсульованого в ліпосоми. Потрапляючи в тканини, де є вогнища грибової інфекції, ліпосоми зв'язуються з зовнішньою поверхнею клітинної стінки грибка, а потім відбувається вивільнення антибіотика, тобто ця форма ліків підвищує селективність амфотерицину В.

Амфоглюкамін. Препарат сприймається краще, ніж амфотерицин В. Може призначатися дітям до 2-х років. Відзначається ефективність препарату при лікуванні пневмомікозів та кандидозів носоглотки.

Ністатин погано всмоктується, малотоксичний. Основна маса препарату виводиться з калом. З метою профілактики призначають для попередження розвитку кандидозу, при тривалому застосуванні антибіотиків, особливо тетрациклінового ряду.

Леворин – полієновий антибіотик, більш токсичний, ніж ністатин, активний і проти трихомонад. Препарат застосовують місцево та внутрішньо. Інколи діє при клінічній неефективності ністатину. Леворину натрієву сіль застосовують у вигляді інгалацій, аерозолів, розчинів.

Гризеофульвін після внутрішнього вживання надходить з кишечника в кров і накопичується клітинами епідермісу, придатками шкіри – волоссям, нігтями, внаслідок чого вони стають невразливими для грибів. Стійкість до препарату не розвивається.

Мікогентин - полієновий антибіотик, близький за структурою до амфотерицину В. При внутрішньому вживанні частково всмоктується, виводиться з сечею. Бажане одночасне місцеве застосування у вигляді мазі.

Похідні азолів (імідазолу та триазолу)

Флуконазол (дифлюкан) – протигрибковий препарат нової хімічної групи триазолу. Дифлюкан має виражену протигрибкову дію, високоспецифічно діє на грибові ферменти, які залежать від цитохрому Р450. При внутрішньому застосуванні швидко всмоктується і довго зберігається в плазмі, має високу біодоступність (понад 90%), великий об'єм розподілення, низьку токсичність. Флуконазол добре проникає у всі біологічні рідини організму: у слину та мокротиння, шкіру та потову рідину; накопичується у роговому шарі шкіри. Тривалий період напіввиведення дозволяє використовувати препарат один раз на добу.

Показання: криптококоз, який включає криптококовий менінгіт (у хворих на СНІД), кандидоз, профілактика грибових інфекцій при хіміотерапії цитостатиками, а також грибова патологія будь-якої локалізації. Дифлюкан – антимікотик, що найширше застосовується в світі. Препарат добре сприймається. Висока безпечність дозволяє застосовувати його навіть у новонароджених.

Еконазол – препарат широкого спектра дії для місцевого застосування при мікозах волосистої частини голови, шкіри, слизової оболонки

змішаної етіології. Виявляє фунгіцидну та антибактеріальну дію. Також застосовується для лікування вагінального мікозу та кандидозу.

Біфоназол – препарат у вигляді гелю, крему й розчину застосовується для лікування локалізованих мікозів. Як мазь призначається для лікування оніхомікозів. **Біфонал-гель** завдяки добре підібраній основі дозволяє досягти максимального проникнення в ушкоджені ділянки шкіри і має зручний режим використання (1 раз на добу).

Клотримазол є препаратом широкого спектра дії (антибактеріальний та протипротозойний). Застосовується місцево. Допомогає при мікозах шкіри, викликаних бластоміцетами, та при неефективності полієнових антибіотиків.

Кетоконазол. Особливістю препарату є його ефективність як при місцевих, так і системних кандидозах. Діє фунгіцидно. Добре всмоктується в ШКТ, тому призначають внутрішньо.

Міконазол виявляє бактерицидну дію на деякі грампозитивні бактерії. Місцево застосовують при грибкових ураженнях шкіри та нігтів, внутрішньо – для лікування та профілактики мікозів ШКТ. При застосуванні препарату можливі алергійні реакції.

Ізоконазол наноситься на уражені місця 1 раз на день.

Ітраконазол також належить до групи триазолів. Має широкий спектр протигрибової дії. Відзначається висока ефективність при лікуванні офтальмікозів.

Тенонітрозол має антитрихомонадоцидну активність. Курс лікування – 4 дні.

Тіоконазол використовується для місцевого лікування вульвовагінальних кандидозів.

Флутримазол виробляється у вигляді гелю, спрею для місцевого лікування оніхомікозів.

Похідні N-метилнафталіну

Тербінафін і Нафтифін. Перший препарат застосовують внутрішньо і місцево, другий – тільки місцево. Тербінафін справляє фунгіцидну дію на дерматофіти, плісєневі грибки. Нафтифін фунгіцидно діє тільки на дерматофіти, а фунгістатично – на плісєневі та дріжджові грибки.

Похідні інших хімічних груп

Флуцитозин має фунгістатичну дію. Активний до збудників хромобластомікозу.

Хлоронітрофенол є препаратом для місцевого застосування, виявляє протигрибову дію на дерматофіти та грибки роду *Candida*.

Препарати **Ундецин**, **Цинкундан**, **Мікосептин** містять у своєму складі ундециленову кислоту та її солі – мідну або цинкову. Мазь **Цинкундан** містить саліциланлід. Такий склад при місцевому застосуванні справляє фунгістатичну та фунгіцидну дію на дерматофіти.

Циклопіроксаламін – протигрибовий препарат місцевої дії. У формі пудри застосовується для профілактики грибкових інфекцій шкіри стіп. Ефективний при оніхомікозах.

Аморолфін – препарат широкого спектра дії для місцевого застосування. Виробляється у вигляді крему й лаку для нігтів. Ефективний при висівковому лишая.

Толциклат виявляє фунгіцидну та фунгістатичну дію. Випускають у вигляді лосьйону, пасти, порошку для лікування грибкових уражень шкіри і висівкового лишая.

Толнафтам активний до дерматофітів, виробляється у вигляді пудри для профілактики мікозів шкіри.

Комбіновані препарати

Пімафукурт – комбінований препарат, за рахунок кортикостероїду (гідрокортизону), антибіотиків неоміцину та натаміцину володіє протигрибковою, антимікробною, місцевою протизапальною дією. Застосовують при поверхневих дерматозах, що інфіковані бактеріями та грибами, які чутливі до неоміцину та натаміцину, гнійничкових дерматозах, грибкових дерматозах, отомікозах.

Кліон Д (міконазол + метронідазол) є ефективним засобом для лікування трихомонадозу, а також попередження піхвового мікозу, який часто з'являється після лікування метронідазолом.

Мікозолон (міконазол + деперзолон) поєднує в собі протигрибкову дію міконазолу та протизапальну і антиалергійну дії деперзолону, має антибактеріальний ефект. Дуже ефективний при грибкових ураженнях нігтів.

Таким чином, для боротьби з грибовими захворюваннями сьогодні застосовуються препарати різних хімічних груп. Вони, маючи високу активність до грибової мікрофлори, виробляються у різноманітних лікарських формах, що зручно для хворого та дозволяє забезпечити ефективну етіотропну мікотерапію.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Аморолфін (Лоцерил)	крем 0,25 %
Амфоглюкамін	табл. 100000 ОД
Амфотерицин В (Амфомонорал, Амфоцил, Фунгізон)	табл. 10 мг, р-н д/і 50 мг, пор. для сусп. 0,05
Біфоназол (Біфонал-гель, Мікоспор)	гель, крем 1 %
Гризеофульвін (Фульцин)	табл. 0,5; 0,125, лінім. 2,5% -30,0
Еконазол (Екодакс, Певарил, Гінорил)	мазь, лосьон 0,1 %; супоз. ваг. 0,05; 0,15
Ізоконазол (Травоген)	крем 1 %
Ітраконазол (Каназол)	капс. 0,1
Кетоконазол (Ороназол, Еберсепт)	табл. 0,2, крем 2%, шамп. 2 %
Клотримазол (Антифунгол, Гіне-Лотримін, Канестен, Лотримін, Мікоспорин, Фунгінал)	крем 0,1; 1 %, табл. піхв. 0,1, зов. р-н 1 %
Леворин (Леворину натрієва сіль)	табл. 10 мг, р-н 200000 ОД
Мікосептин	мазь 25%
Мікогептин	табл. 100000 ОД
Міконазол (Дактарин, КМП-Мікогель, Гіно-Дактарин)	крем 2 %, табл. 0,25, р-н 1%
Натаміцин (Пімафуцин)	крем 2 %, суп. піхв. 0,1, табл. 0,1
Нафтифін (Екзодерил)	крем 1%
Ністатин (Мазь ністатинова, Мікостатин, Фунгіцидин)	мазь 100000 ОД/г, табл. 500000 МО
Пімафукурт	крем, мазь 15,0
Тенонітрозол (Атрикан)	капс. 0,25
Тербінафін (Ламізил)	р-н 1 %, крем 1%, табл. 0,125; 0,25

Гіоконазол (Вагістат, Гіно-Трозид, Трозид)	мазь 6,5 %
Толнафат (Хінофунгін)	мазь 1%
Толдиклат (Толміцен)	крем 1%
Ундецин	мазь 15,0
Флуконазол (Дифлюкан)	капс. 0,1; 0,05; 0,15; р-н д/і 2 мг/мл
Флутримазол (Мицетал)	гель, спрей 1%
Флуцитозин (Анкотил)	табл. 0,5; р-н д/інф. 1%
Хлоронітрофенол (Нітрофунгін)	р-н 25%
Циклопіроксоламін (Батрафен, Дафнеджин)	крем, лак 1 %
Цинкундан	мазь 30,0

ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ

Кількість засобів етіотропного лікування при вірусних захворюваннях дуже обмежена, порівняно з препаратами для лікування інфекційних хвороб.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
71	414	13	18,3%	Диданозин (Відекс), зальцитабін (Хівід), гліциризинова кислота (Епіген), тримантадин (Віру-Мерц, Серол), епервудин, ламівудин (Епівір), іфавіренс (Стокрін), нелфінавір (Вірасепт), пенцикловір (Вектавір), відарабін (Віра-МП), ритонавір (Норвір), невірапін (Віра-мун), абакавір (Зіаген), інозин пранобекс (Гропрінозин)

Класифікація та препарати

Аналоги нуклеозидів	Похідні амантадину та інших груп*	Аналоги пірофосфату	Інтерферони	Індуктори інтерферонів	Інгібітори ВІЛ – протеїнази та зворотної транскриптази*
Ацикловір Рибавірин Гандикловір Фамдикловір	Ремантадин Амантадин Оксолін*	Фоскарнет натрій	Інтерферон - α Інтерферон - 2β Інтерферон - α - 2β	Циклоферон Аміксин Інозин пранобекс (Гропрінозин)	Саквінавір Диданозин* Зидовудин* Індінавір Ритонавір Зальцитабін* Ставудин* Нелфінавір

Механізм дії

Похідні амантадину блокують проникнення у клітину вірусної РНК, так як пригнічують звільнення РНК вірусу грипу від білка, внаслідок чого порушується її проникнення в ядро клітини. Гальмують індукцію вірусної РНК-залежної РНК-полімерази, внаслідок чого зменшується синтез вірусної РНК.

Основний механізм противірусної дії препаратів – інгібування ранньої стадії специфічної реплікації вірусів після проникнення їх у клітину.

Аналоги нуклеозидів інгібують синтез вірусної РНК, ДНК. В інфікованих клітинах аналоги нуклеозидів під впливом вірусних ферментів перетворюються на метаболіти, які і блокують реплікацію вірусів.

Аналоги пірофосфату пригнічують ДНК-полімеразу вірусів.

Аналог пірофосфату **Фоскарнет** порушує процес реплікації вірусу за рахунок того, що в клітинах під впливом ферментів фосфорилується до активної форми, яка селективно інгібує вірус-специфічні ферменти (ДНК-полімеразу).

Інтерферони блокують синтез вірус-специфічних білків, здатні розпізнати РНК-вірусні від клітинних, у зв'язку з чим вони є сполуками універсальної біологічної дії. Утворення інтерферону клітинами є природним механізмом захисту організму проти вірусів.

Індуктори інтерферонів стимулюють синтез ендogenous інтерферону в організмі людини. Саквінавір блокує фермент ВІЛ-протеїназу, диданозин, зидовудин – зворотною транскриптазу вірусу імунодефіциту людини.

Клітинна ДНК-полімераза людини у 100 разів менш чутлива до цих препаратів за вірусну.

Інозин пранобекс (гропрінозин) – препарат з подвійним ефектом – противірусним та імуностимулюючим: блокує реплікацію РНК- та ДНК-геномних вірусів через пошкодження коду генетичної інформації; активізує синтез цитокінів, інтерлейкінів 1-2, натуральних кілерів (НК-клітин), підвищує фагоцитарну активність макрофагів, продукцію ендogenous інтерферонів, протигерпетичних антитіл, відновлює імунорегуляторний індекс, нормалізує діяльність імунної системи.

Інгібітори ВІЛ протеїнази інгібують вірусну протеїназу за рахунок зв'язування зі специфічними рецепторами, що перешкоджає утворенню вірусних поліпротеїнів і призводить до утворення неактивних вірусів.

Інгібітори зворотної транскриптази порушують процес реплікації та утворення вірусної ДНК за рахунок інгібування зворотної транскриптази. Ставудин також інгібує клітинні ДНК-полімерази вірусів, значно пригнічуючи синтез мітохондріальної ДНК.

Фармакодинаміка

Противірусним ефектом наділені *похідні адамантану, аналоги нуклеозидів* та інших груп, *аналогі пірофосфату, інозин пранобекс (гропрінозин)*; імуностимулюючим – *ацикловір, рибавірин, інозин пранобекс (гропрінозин)*.

Противірусний, імуностимулюючий, протипухлинний ефекти властиві *інтерферонам, індукторам інтерферонів*.

Інгібітори ВІЛ-протеїнази та зворотної транскриптази наділені специфічним антивірусним ефектом проти ВІЛ-інфекції.

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Профілактика та лікування грипу, ГРВЗ (інозин пранобекс (гропрінозин), ремантадин (ремантадин-КР), інтерферони, крім інтерферону -2В, індуктори інтерферонів, рибавірин), грипу А (інозин пранобекс (гропрінозин), похідні амантадину, оксолін), вітряної віспи, респіраторно-синцитіальної інфекції).

2. Профілактика та лікування герпесу, грипу А, В (інозин пранобекс (гропринозин), ремантадин (ремантадин-КР), оксолін, аналоги нуклеозидів, аналоги пірофосфату), аденовірусного кератокон'юнктивіту, папілома-тозу (інозин пранобекс (гропринозин), оксолін), контагіозного моллюска (оксолін), енцефаломієліту, хламідіозу (індуктори інтерферонів), кліщового енцефаліту (ремантадин (ремантадин-КР)).
3. Лікування цитомегаловірусних інфекцій (аналоги нуклеозидів, інозин пранобекс (гропринозин), фоскарнет натрію), вірусних пневмоній (інтерферони, інозин пранобекс (гропринозин)).
4. Лікування вірусного гепатиту (А, В, С) (інтерферон- α -2 β); гепатиту В, С (інтерферони α і β , інозин пранобекс (гропринозин), циклоферон).
5. ВІЛ-інфекція (інгібітори ВІЛ-протеїнази та зворотної транскриптази, інтерферони), саркома Капоші (інтерферони), мієлолейкоз (інтерферон- α -2 β).
6. Лікування вторинних імунодефіцитних станів у хворих всіх вікових груп (інозин пранобекс (гропринозин)).

Побічна дія

При застосуванні *похідних адамантану* виникають диспепсичні явища, сонливість, депресія, тремор, підвищена збудливість, алергійні реакції, ремантадин може сприяти розвитку тератогенної та ембріотоксичної дії.

При використанні *зидовудину* – анемія.

При внутрішньовенному введенні *аналогів нуклеозидів* можлива поява флебітів, головного болю, алергійних реакцій, запаморочення, диспепсичних явищ.

Побічна дія *ацикловіру* – кишкова коліка, висип на шкірі, пригнічення кровотворення, подразнення шкіри і слизових оболонок.

При вживанні *інгібіторів зворотної транскриптази і ВІЛ-протеїназ*, фоскарнету натрію може виникати анемія, нейтропенія, диспепсичні розлади, головний біль, лихоманка, міалгії, парестезії, алергічні реакції.

При прийманні *інтерферонів* можлива нудота, запаморочення, підвищення температури, діарея, міалгія, гіпотензія, почервоніння і болючість на місці введення, алергійні реакції, пригнічення кровотворення (у великих дозах).

При застосуванні *індукторів інтерферонів* побічних дій значно менше, ніж при лікуванні інтерферонами.

Інозин пранобекс (гропринозин) добре переноситься навіть при довготривалому лікуванні, лише зрідка можливе зниження апетиту, диспепсія, слабе підвищення рівня сечової кислоти в крові та сечі (після відміни – швидко зникають і не потребують додаткового лікування).

Протипоказання

Аналоги нуклеозидів протипоказані у дитячому віці до 3 місяців, *похідні адамантину, інтерферони* - при гострих та хронічних захворюваннях печінки і нирок, вагітності.

Інтерферон- α -2 β не слід застосовувати для хворих з психічними розладами в анамнезі.

Інозин пранобекс (гропринозин) – при подагрі, тяжкій ниркової недостатності, вагітності та лактації.

Інгібітори зворотної транскриптази протипоказані при лейкопенії, гіпогемоглобінемії, лактації, гіпербілірубінемії у немовлят.

Інгібітори протеаз не призначають дітям до 13 років, при лактації.

Фоскарнет натрій - при вагітності, лактації.

Фармакобезпека

Ганцикловір не можна сполучати з іміпенемом-циластатином.

Не рекомендується сумісне застосування інтерферону-2β з НПЗЗ та ГКС.

В офтальмологічній практиці використовують тільки 0,25%, 0,5% **оксолінову мазь**.

Фоскарнет натрію рекомендується призначати на ранньому етапі захворювання.

У період лікування **індинавіром** хворим показане адекватне водне навантаження для того, щоб запобігти розвитку нефродіалізу.

Індінавір не застосовують одночасно з терфенадином, астемізолом, цизапридом, мідазоламом, тіазолодом, рифапінцином.

Ритонавір, ставудин з обережністю використовують для пацієнтів з захворюваннями печінки.

Ритонавір не можна сполучати з аміодароном, астемізолом, ітраконазолом, кетоконазолом, цизапридом, клозапіном, дигідроерготаміном, ерготаміном, пропафеноном, піроксикамом, хінідином, рифабутиним, терфенадином, похідними бензодіазепіну.

Ставудин не рекомендується поєднувати з хлорамфеніколом, цисплатиною, диданозином, ізоніазидом, протитуберкульозними препаратами, метронідазолом, вінкристином, зальцитабіном.

Зальцитабін – з аміноглікозидами, амфотерицином, фоскарнетом.

Нельфінавір несумісний з продуктами, які мають кислу реакцію (апельсиновий сік тощо).

Інозин пранобекс (гропрінозин) можна використовувати в комплексній терапії з антибіотиками, НПЗЗ та іншими лікарськими засобами. Імуносупресори послаблюють його дію.

Після їди приймають аміксин, саквінавір. До їди приймають диданозин.

Порівняльна характеристика препаратів

Ремантадин (ремантадин-КР) і **амантадин** виявляють профілактичну і лікувальну дію по відношенню до грипоної інфекції, яка викликана штамми вірусів підтипу А₂. **Ремантадин (ремантадин-КР)** ефективний для профілактики і лікування кліщового енцефаліту та хвороби Паркінсона. Діє більш тривало.

Ацикловір – високоактивний препарат, за хімічною структурою є аналогом пуринових нуклеозидів. Проникаючи в клітину, фосфорилується і у вигляді трифосфату пригнічує ДНК-полімеразу вірусу простого герпесу (у більшій мірі, ніж ДНК-полімеразу клітини). Синтез нуклеїнових кислот вірусу порушується. Менш чутливий до нього цитомегаловірус. Проходить крізь ГЕБ.

Рибавірин в інфікованих вірусом клітинах перетворюється в метаболіти – монофосфат і трифосфат, гальмує синтез вірусних нуклеїнових кислот, пригнічує також РНК-полімеразу вірусу грипу та зворотну транскриптазу вірусу імунodefіциту людини. Має широкий спектр дії, який включає

РНК-вміщуючі (віруси грипу А і В, парагрипу, кору, вірус імунodefіциту людини, ряд онковірусів) і ДНК-вміщуючі віруси. Доки до рибавіріну не виявлено резистентних варіантів вірусів. Препарат у вигляді аерозолу рекомендується для лікування РС-вірусної (респіраторно-синцитіальної) інфекції у дітей. При системному застосуванні (перорально, внутрішньом'язово, внутрішньовенно) рекомендується призначати препарат для лікування геморагічних лихоманок, герпесу 1 типу і гепатиту типу В. Достатню ефективність препарату виявлено при захворюванні на герпес.

Ганцикловір за структурою близький до ацикловіру, але більш ефективний. Він діє не тільки на віруси герпесу, але й на цитомегаловіруси.

Фамцикловір активний по відношенню до вірусів герпесу простого і зостера, а також цитомегаловірусів. Застосовують при оперізуючому лішаї і постгерпетичних невралгіях.

Ряд синтетичних препаратів відносять до прямих вірулоцидів, які згубно діють, в основному, на віруси поза клітинами. До цих препаратів відноситься **Оксолін**. Він активний проти вірусу герпесу, грипу, папіломатозу, рино- та кератит-вірусів. Застосовується для профілактики грипу у вигляді 0,25% мазі для носа, а для лікування кератиту, риніту, кератокон'юнктивіту та папіломатозів у вигляді 3% мазі.

Аналог пірофосфату **Фоскарнет натрій** показаний для лікування ВІЛ-інфекції, герпетичної інфекції, особливо цитомегаловірусної інфекції, гепатиту В.

Віруси індукують синтез α - та γ -інтерферону, які відіграють захисну роль на ранніх стадіях вірусної інфекції. Під впливом інтерферону в клітинах зростає активність синтетази олігоаденілату. Остання активує ендонуклеазу, яка розщеплює вірусні РНК, що перешкоджає синтезу вірусних білків. Інтерферон має широкий спектр протівірусної активності.

Інтерферон а застосовується не тільки для лікування вірусної патології (хронічні гепатити В, С; гострокінечні кондиломи), але і при лікуванні неопластичних процесів (хронічний мієлолейкоз, множинна мієлома, грибоквидний мікоз, злоякісна меланома, саркома Капоші).

Інтерферон 2В – препарат, який отримують при культивуванні бактеріального штаму *Pseudomonas sp.*, який міститься в генетичному апараті вбудованої рекомбінантної плазмиди гена ІФН- α_2 людини. Препарат рекомендується для дорослих і дітей при онкологічних захворюваннях (лейкози, лімфому, рак сечового міхура, мієлома, ретикуломатоз), гепатиті В та менінгоенцефалітах, розсіяному склерозі, вірусних герпетичних ураженнях.

Інтерферон- $\alpha_2\beta$ застосовується при мієломній хворобі, саркомі Капоші, хронічних вірусних гепатитах В і С, хронічному мієлолейкозі.

Індуктори інтерферону – речовини природного або синтетичного походження, які здатні індукувати в організмі людини продукцію інтерферону, а також мають протівірусну, імуномодулюючу та протипухлинну дії. До препаратів цієї групи відноситься **Циклоферон**, **Аміксин**.

Інозин пранобекс (грозпрінозин) активує механізми імунного захисту організму, збільшує кількість Т-лімфоцитів, відновлює імунорегуляторний індекс, підвищує виробку антитіл, стимулює хемотаксис та фагоцитоз, активує продукцію інтерлейкінів 1-2, володіє інтерфероностимулюючою дією та прямою протівірусною активністю по відношенню до РНК- і ДНК-геномних вірусів. Застосовується для лікування вірусних інфекційних хвороб: ГРВЗ, цитомегаловірусних інфекцій, герпесу, нейрофільного гепатиту та імунodefіцитних станів у пацієнтів практично всіх вікових груп, особливо в педіатричній практиці.

Циклоферон — низькомолекулярний синтетичний індуктор інтерферону, який відноситься до класу акридіонів. Циклоферон наділений імуномодельюючою, противірусною та протизапальною діями. Він стимулює стовбурні клітини кісткового мозку, фагоцитоз, активність природних кілерних клітин, експресію антигенів. З іншого боку, підвищення утворення ендогенного інтерферону пригнічує розвиток анафілактичного шоку, запалення, гіперчутливість сповільненого типу, реакцію зв'язування комплекменту. Застосовується при ВІЛ-інфекції у дорослих і дітей, яким за віком більше 4 років (стадії 2А-3В), при вірусних гепатитах, хламідіозі, захворюваннях сполучної тканини, нейроінфекціях, герпесі. Препарат широко використовується в педіатричній практиці (гепатити А, В, С, Д, герпес-вірусна інфекція). Циклоферон сумісний і добре сполучається (на відміну від інтерферонів) з усіма хіміотерапевтичними препаратами, НПЗЗ та іншими.

Аміксин — низькомолекулярний індуктор інтерферону, який належить до класу флуоренонів, стимулює утворення в організмі α , β , γ -ІФ; препарат наділений імуномодельюючою дією. Застосовується при ГВРЗ, герпесі, розсіяному склерозі, хламідіозі, гепатитах А, В, С.

Індуктори інтерферону виявлено серед препаратів інших груп: левамизол, дипіридамог, теофілін, трентал, дибазол.

Останнім часом серед противірусних засобів з'явилися нові групи препаратів: інгібітори ВІЛ-протеїнази та інгібітори зворотної транскриптази. До першої групи належать *саквінавір*, *ритонавір*, *індинавір*, *нельфінавір*, до другої — нуклеозиди: *диданозин*, *зидовудин*, *ставудин*, *зальцитабін*.

Інгібітори ВІЛ-протеїнази на відміну від інших препаратів вибірково інгібують протеази ВІЛ-1. Препарати даної групи застосовуються, в основному, при ВІЛ-інфекції.

Саквінавір на відміну від аномальних нуклеозидів виявляє безпосередню пригнічуючу дію на фермент вірусу (не метаболізується). Посилює противірусний ефект інгібіторів зворотної транскриптази.

Ритонавір володіє селективною спорідненістю до аспарил-протеази ВІЛ і тому виявляє слабку інгібуючу дію на відповідну протеазу людини.

Індинавір активний по відношенню до вірусів імунодефіциту людини ВІЛ-1. Не кумулює.

Нельфінавір активний по відношенню до вірусів імунодефіциту людини ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Проникає через гістогематичні бар'єри та добре розподіляється у тканинах.

Диданозин нестійкий у кислому середовищі. Може застосовуватись у дітей (з 6 місяців).

Зидовудин. Здатність інгібувати зворотну транскриптазу ВІЛ у препараті в 100-300 разів вище, ніж здатність пригнічувати ДНК-полімеразу людини.

Ставудин подібний до зидовудину, використовується при неефективності або нестерпності до зидовудину.

Зальцитабін активний за відношенням до вірусів імунодефіциту людини ВІЛ-1 і ВІЛ-2, особливо ефективний на ранньому етапі захворювання.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Амантадин (Атарин, Вірегін-К, Мідантан, Симетрел)	р-н д/інф. 4 мг/мл; капс., табл. 0,1
Аміксин	табл. 0,125
Ацикловір (Акловір, Ацигерпін, Ацик Ацикlostад, Віролекс, Герпекс, Зовіракс, Лізавір, Ловір, Медовір, Суправіран)	сух.реч. д/і 0,125; 0,25; 0,5; крем, мазь 3; 5%; табл. 0,2; 0,4; 0,8

Ганцикловір (Цимевен)	ліоф.пор.д/і 0,5; капс. 0,25
Диданозин (Відекс)	пор.для р-на 0,1; 0,25; 0,375; 2; 4; табл. дисп. 0,025; 0,05; 0,1; 0,15
Зальцитабін (Хівід)	табл. 0,375; 0,75
Зидовудин (Азитидин, Зидосан, Ретровір)	табл., капс. 0,1; 0,25; р-н д/інф. 0,02 г/мл
Індінавір (Криксиван)	капс. 0,2; 0,4
Інозин пранобекс (Гропрінозин)	табл. 0,5
Інтерферон β-1b (Бетаферон)	ліоф.пор.д/і 9600000 ОД/фл.
Інтерферон α-2β (Віферон)	супоз.рект. 150000; 500000 МО
Інтерферон-α (Альфаферон, Берофор, Велферон, Віаферон, Інтерлок, Інtron А, Локферон, Рофен-А, Егіферон)	р-н д/і 1; 3; 6 млн.МО; пор.д/і 3; 6; 9; 18 млн.МО
Нельфінавір (Вірасепт)	табл. 0,25
Неовір	р-н д/і 0,125 г/мл
Оксолін	мазь 0,25; 0,5; 1; 2; 3%
Ремантадин (Ремантадин-КР, Полірем, Флумадин)	табл. 0,05; сироп 10 мг/мл
Рибавірин (Віразол, Трибавірин)	табл. 0,2
Ритонавір (Норвір)	капс. 0,1
Саквінавір (Інвіразе, Фортоваза)	капс. 0,2
Ставудин (Зерит)	капс. 0,15; 0,2; 0,3; 0,4
Фамцикловір (Фамвір)	табл. 0,25; 0,5
Фоскарнет натрію (Триаптен)	крем 2 %

ПРОТИМАЛЯРІЙНІ ЗАСОБИ

Протималярійні препарати – група антипротозойних засобів для профілактики і лікування малярії.

Збудниками малярії є плазмодії. У залежності від виду плазмодія (Р), який викликає захворювання, а значить, і зміни термінів внутрішньоеритроцитарного циклу його розвитку, розрізняють триденну малярію – (Р. vivax), чотириденну – (Р. malariae) і тропічну – (Р. falciparum), різноманітної триденної малярії – (Р. ovale).

Будь-який вид плазмодія проходить два цикли розвитку: безстатевий цикл (шизогонія) в організмі людини та статевий (спорогонія) – у тілі самки комара роду Anopheles.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
21	170	1	4,8	Медфлорін (Ларіам)

Класифікація та препарати

Препарати, що впливають на шизогонію		Препарати, що впливають на спорогонію	Комбіновані
Тканинний цикл (печінка)	Еритроцитарний цикл (еритроцит)		
Шизонтотропні		Гамонтотропні	
Гістошизонтотропні	Гематошизонтотропні		
Піриметамін	Піриметамін	Піриметамін	Піриметамін+суль-

Прокванілу г/х	Прокванілу г/х	Прокванілу г/х	фаметапіразин
Квіноцид	Хлорохін	Квіноцид	(Метакельфін)
Примаквін	Хінін	Примаквін	Піриметамін
	Гідроксихлорохін		+сульфадоксин
	Мефлохін		(Фансидар)

За хімічною будовою протималарійні засоби поділяють на групи:

1. Похідні хіноліну:
 - 4-заміщені хіноліни - хлорохін, хінін, гідроксихлорохін,
 - 8-амінохіноліни- примаквін, квіноцид.
2. Похідні діамінопіримідину – піриметамін.
3. Бігуаніди – прокваніл.
4. Сульфаніламіді – сульфален, сульфадиметоксин; сульфапіридазин.
5. Тетрацикліни – доксициклін.

Протималарійні засоби відрізняються один від одного тропністю по відношенню до певних форм розвитку плазмодія в організмі людини.

Механізм дії

За механізмом дії протималарійні препарати поділяють на дві групи:

I. Препарати з сильною шизонтоцидною дією (хлорохін, примаквін, хінін). Механізм їх дії малоспецифічний.

Хлорохін, хінін мають схожість з нуклеопротейдами, у зв'язку з чим вони інгібують включення фосфору в РНК і ДНК плазмодіїв, порушують редукацію (синтез нової макромолекули) ДНК, синтез РНК.

Хінін перешкоджає проникненню шизонтів через оболонку еритроцитів.

Хінгамін порушує засвоєння гемоглобіну внутрішньоеритроцитарними формами плазмодіїв.

За дією на синтез нуклеїнових кислот ці препарати відносяться до інтеркалюючих агентів, які призводять до втручання чужорідної молекули між сусідніми парами основи подвійної спіралі ДНК.

II. Препарати з поступовою шизонтоцидною дією і високою специфічністю (прокваніл, піриметамін, сульфаніламіді). Діють на основі конкурентного антагонізму з ПАБК.

Прокваніл в організмі людини перетворюється на циклічний триазинний метаболіт, який порушує відновлення фолієвої кислоти в організмі комара. У зв'язку з цим порушується синтез нуклеїнових кислот і припиняється еритроцитарна шизогонія.

Піриметамін є інгібітором дигідрофолатредуктази – життєво важливого ферменту маларійного плазмодія.

Всі сульфаніламіді запобігають перетворенню ПАБК у фолієву кислоту. Дія протималарійних засобів спочатку проявляється припиненням розвитку плазмодія (шизонто-, гамонтостатичний ефект), а потім завершується його загибеллю (шизонто-, гамонтоцидний ефект).

Фармакодинаміка

Основним ефектом для протималарійних засобів є антипротозойний (усі протималарійні засоби).

Паразитоцидну дію мають квіноцид, примаквін, хлорохін, хінін, гідроксихлорохін, метакельфін, фансидар, а паразитостатичну – піриметамін, прокванілу г/х.

Шизонтозотропні препарати діють на безстатеві форми паразита. У цю групу входять гематошизонтозотропні засоби, які діють на еритроцитарні безстатеві стадії паразита і гістошизонтозотропні засоби, які діють на тканинні стадії збудника. У свою чергу гістошизонтозотропні засоби впливають на:

- а) прееритроцитарні (первинні тканинні) форми;
- б) пареритроцитарні (вторинні тканинні) форми.

Гамонтотропні препарати діють на статеві форми плазмодіїв і можуть мати гамонтоцидну дію, тобто викликати загибель гамонтів у крові хворого або паразитоносія (примаквін, квіноцид), гамонтостатичну або споронтоцидну дію. Гамонтостатичні засоби (прокваніл, піриметамін) лише пошкоджують статеві клітини, внаслідок чого порушується процес споронгії на різних стадіях (Рис. 1). Серед протималярійних засобів немає препаратів, які здатні діяти на зрілі спорозоїти.

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Лікування гострих проявів малярії (піриметамін, прокванілу г/х, хлорохін, гідроксихлорохін, мефлохін, метакельфін).
2. Лікування малярії, стійкої до хінгаміну та інших протималярійних препаратів (хінін, фансидар).
3. Профілактика ранніх рецидивів малярії (піриметамін, прокванілу г/х).
4. Профілактика пізніх рецидивів малярії (квіноцид, примаквін).
5. Масова профілактика малярії (піриметамін, прокванілу г/х, примаквін, хлорохін, гідроксихлорохін, мефлохін).
6. Особиста хіміопротифілактика в комбінації з хінгаміном (примаквін).
7. Лікування лейшманіозу, токсоплазмозу (піриметамін).
8. Лікування колагенозів: системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит (хлорохін, гідроксихлорохін).
9. Порушення ритму серця: екстрасистолія, миготлива аритмія та ін. (хлорохін, хінін).

Таким чином, гематошизонтозотропні шизонтоциди використовують для зупинення гострих нападів малярії і для лікування у випадках хронічного перебігу хвороби. Шизонтоциди застосовують для хіміопротифілактики малярії у хворого. Гамонтотропні та споронтоциди є засобами масової або епідеміологічної профілактики малярії.

Побічні ефекти

Протималярійні засоби хворі переносять добре. Ускладнення виникають у випадках їх тривалого застосування у високих дозах.

1. Пригнічення ЦНС, стан оглушення, головний біль, дзвін у вухах, порушення зору, міорелаксантина дія, гіпотензія (хінін, хлорохін).
2. Головний біль, біль в області серця, диспепсичні явища, мегалобластна анемія, лейкопенія, міорелаксантина дія, тератогенний ефект (піриметамін).
3. Пригнічення секреції шлунково-кишкового тракту, анорексія (прокваніл).
4. Диспепсичні явища, головний біль, судоми, тератогенна дія (мефлохін).
5. Внутрішньосудинний гемоліз та гемоглобінурія у хворих з дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (Г-6ФДГ еритроцитів) (примаквін, хінін, квіноцид).

6. Головний біль, нудота, ціаноз губ, гемоліз (квіноцид).
7. Віддаленим наслідком інтенсивної терапії хініном і хлорохіном може бути втрата слуху.
8. Хінін, фансидар викликають алергійні реакції.

Протипоказання

1. Тяжкі хвороби серця, нирок, печінки (хлорохін).
2. Захворювання кровоутворюючих органів (хлорохін, піриметамін).
3. Гострі інфекційні захворювання, загострення ревматизму (примаквін).
4. Хворі з підвищеною чутливістю до препарату, при дефіциті ферменту Г-6-ФДГ (хінін, квіноцид, примаквін).
5. Препарати цієї групи не слід призначати у перші 3 місяці вагітності.

Фармакобезпека

Розвиток резистентності збудників малярії до препаратів значно знижує ефективність лікування.

Квіноцид не можна призначати одночасно з іншими протималарійними препаратами.

Примаквін не слід призначати з акрихіном, сульфаніламидами.

Хлорохін не можна поєднувати з сульфаніламидами, саліцилатами, ГКС.

Піриметамін – антагоніст фолієвої кислоти, порушує її обмін в організмі людини, викликає мегалобластну анемію. Препарат виділяється з молоком матері, попереджує малярію у немовлят, затримується в організмі протягом кількох днів. Це дуже цінна властивість при його використанні з профілактичною метою.

Мефлохін проявляє тератогенну дію. Під час усього строку лікування та 2 місяці після нього жінки дітородного віку повинні користуватися контрацептивними засобами.

Фансидар має продовжену дію: ефект однієї дози продовжується до 4 тижнів.

При внутрішньовенному введенні **хініну** може розвиватися гіпотензія внаслідок пригнічення роботи міокарда і розширення артерійол.

Після їди приймають прокванілу г/х, квіноцид, хлорохін.

Порівняльна характеристика препаратів

Хінін має місцевоанестезуючі властивості. На серце діє хінідиноподібно: знижує збудженість і скорочення міокарда. Йому властива легка анальгезуюча, а також жарознижувальна дії за рахунок пригнічення центру терморегуляції. Він стимулює міометрій, особливо при вагітності, пригнічує ЦНС, має міорелаксantну дію по типу кураре.

Великою перевагою хініну є швидкий розвиток ефекту. Екскреція з сечею завершується за 24 год., не кумулює. Легко проникає через плацентарний бар'єр.

Хлорохін у багато разів активніший від хініну. Вбиває безстатеві еритроцитарні форми всіх видів плазмодіїв, ефективний також по відношенню до гаметоцитів *P. vivax*, *P. malariae*, які зовсім не діє на гамонти *P. falciparum*. До хлорохіну повільно розвивається стійкість плазмодіїв. Крім впливу на шизонти препарат має амебоцидну дію, ефективний при позакишковому амебіазі, токсоплазмозі, лямбліозі. Йому властиві протизапальна, антиаритмічна і антигістамінна дії, які зумовлені стабілізуючим впливом його на клітинні мембрани. Має місцевоанестезуючі властивості, у великих дозах має міорелаксantну дію.

Гідроксихлорохін за фармакологічними властивостями, показаннями до застосування, протипоказаннями і ускладненнями аналогічний до

хлорохіну. Основною перевагою його є краща переносність у порівнянні з хлорохіном.

Піриметамін має шизотропну властивість, головним чином, діє на *P. vivax*. Активність як у хлорохіну, але діє повільно, у зв'язку з чим його використовують, в основному, з метою особистої профілактики малярії. Препарат ефективний також стосовно прееритроцитарних форм *P. falciparum*. Має гамонтостатичну дію і, як прокваніл, попереджує дозрівання запліднених гаметоцитів в організмі комара.

Для препарату характерне виражене депонування в тканинах, він повільно виводиться нирками.

Прокваніл по типу дії подібний до піриметаміну, але шизонтоцидний ефект настає швидко, тому препарат може використовуватися для лікування гострих проявів малярії, яка викликана *P. vivax* та *P. falciparum*. Виявляє активність по відношенню до первинних прееритроцитарних форм *P. falciparum*, що дозволяє застосовувати його як профілактичний засіб при тропічній малярії.

Примаквін - високоефективний препарат по відношенню до прееритроцитарних і статевих форм усіх видів малярійних паразитів. Як гамонтоцидний препарат призначають при тропічній малярії після лікування похідними 8-амінохіноліну для запобігання зараження комарів і поширення інфекції.

Квіноцид за механізмом і типом дії аналогічний примаквіну.

Мефлохін викликає загибель безстатевих еритроцитарних форм плазмодіїв. Діє більш тривало, $T_{1/2} > 6$ днів. Забезпечує радикальне вилікування при всіх формах малярії, у тому числі при резистентності до інших протималярійних засобів.

Метакельфін та фансидар - комбіновані препарати, які забезпечують лікування і профілактику малярії.

Сульфаніламід та сульфони активні по відношенню до хінгаміностійких штамів *P. falciparum*. Широко застосовуються сульфадіазин, сульфадиметоксин, сульфазин і діафенілсульфон. Препарати комбінують з хініном, хлоридином або бігумалем для посилення шизотропної дії.

Тетрацикліни активні по відношенню до хінгаміностійких штамів *P. falciparum*. Оскільки препарати діють повільно, то при гострих проявах тропічної малярії на початку курсу лікування їх поєднують зі швидкодійними шизонтоцидними засобами.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Гідроксихлорохін (Квенсил, Оксиклорин, Плаквеніл, Еркоквін)	табл. 0,2
Квіноцид (Хіноцид)	табл. вкр. об. 5; 10 мг
Метакельфін (Піриметамін+сульфаметапіразин)	табл.
Мефлохін (Ларіам)	табл. 0,25
Піриметамін (Дараприм, Малоцид, Тиндурин, Хлоридин)	табл. 0,025; 0,01
Примаквін (Примахін)	табл. 3; 9 мг
Прокванілу г/х (Бігумаль)	табл., драже 0,05; 0,1
Фансидар (Піриметамін+сульфадоксин)	р-н д/і, табл.
Хінін (Хініну г/х, Хініну сульфат)	табл. 0,25; 0,5; р-н д/і 50%
Хлорохін (Автокlor, Арален, Арехін, Делатіл, Ларіаго, Резохін, Уміхін, Хінгамін)	табл. 0,1; 0,15; 0,25; р-н д/і 4; 5; 6%; сироп 16 мг/мл

ПРОТИСИФІЛІТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Протисифілітичні засоби вибірково діють на трепонему білду і застосовуються для лікування хворих на сифіліс.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
45	462	-	-	-

Класифікація та препарати

Антибіотики				Препарати вісмуту	Препарати арсену	Препарати йоду
Пеніциліни	Цефалоспорины	Макроліди та азаліди*	Тетрацикліни			
Бензилпеніцилін Бензатин бензилпеніцилін Феноксиметилпеніцилін Оксацилін-натрій	Цефтриаксон	Еритроміцин Азитроміцин*	Тетрациклін Доксициклін	Біюхінол Бісмоверол	Міарсенол Ацетарсол	Калію йодид Натрію йодид

Механізм дії

Пеніциліни, цефалоспорины інгібують синтез компонентів клітинної стінки спірохет (див. розділ пеніцилінів та цефалоспоринів).

Макроліди, азитроміцин, тетрацикліни порушують синтез білка в мікробній клітині.

Препарати вісмуту, арсену блокують сульфгідрильні (тіолові) групи ферментних систем спірохет.

Фармакодинаміка

Всі препарати наділені протиспірохетозною дією. Протипротозойна дія спостерігається в ацетарсолу, протизапальна - у препаратів вісмуту, розсмоктувальна – у біюхінолу, препаратів йоду.

Показання до застосування та взаємозамінність

1. Усі стадії сифілісу (пеніциліни, цефтриаксон).
2. При стійкості спірохет до пеніцилінів (цефтриаксон, еритроміцин, азитроміцин, тетрацикліни).
3. 1 та 2 стадії сифілісу (еритроміцин, азитроміцин, тетрацикліни).
4. Третинний період сифілісу (препарати арсену), лікування різних форм сифілісу в комбінації з пеніцилінами (препарати вісмуту), пеніциліностійкі форми спірохет, непереносність антибіотиків групи пеніциліну (препарати вісмуту, арсену).
5. Третинний період сифілісу: розсмоктування гум (калію і натрію йодиди); ураження зорового нерва, (в/в натрію йодид).

Побічні ефекти

Серед побічної дії бензилпеніциліну на першому місці стоять алергічні реакції, які в різній мірі вираженості відмічаються у 1-6% хворих. Слід

особливо підкреслити, що алергічні реакції, навіть до анафілактичного шоку, можуть спостерігатися не тільки в осіб, які раніше приймали пеніцилін, але й у тих, кому він призначений вперше.

Як правило, алергічні реакції є перехресними для всіх препаратів даної групи. При внутрішньом'язовому введенні великих доз калієвої солі бензилпеніциліну можливий розвиток асептичного некрозу.

Застосування цефтриаксону викликає алергічні реакції (в т.ч. перехресні з пеніцилінами), диспепсичні розлади, флебіти, хворобливість при внутрішньом'язовому введенні, гематологічні реакції (лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія), дисбактеріоз. Препарат нефротоксичний.

Побічними ефектами при застосуванні макролідів та азалідів є алергічні реакції, блювання, діарея, підвищення активності печінкових ферментів, холестаза, жовтяниці.

Побічні ефекти при застосуванні бісмоверолу і бійохінолу виявляються в основному у вигляді уражень слизових щік, язика, гінгівітів, стоматитів, викликають сіру облямівку по краю ясен, порушення функцій печінки, нирок, лейкемію.

При застосуванні препаратів арсену можливі гіперемія і набряклість обличчя, утруднення дихання, алергічні реакції, підвищення температури тіла, менінгальні явища. Міарсенол викликає жовтяницю, гепатит, поліневрит.

Протипоказання

Протипоказанням до застосування антибіотиків є їх індивідуальна несприйняття.

Приймання бісмоверолу, бійохінолу протипоказаний при амфодонтозі, ураженнях слизової оболонки порожнини рота, гінгівітах, гострих і хронічних захворюваннях печінки і нирок, геморагічному діатезі.

Застосування препаратів арсену протипоказане дітям, вагітним особам, які страждають хворобами ЦНС і серцево-судинної системи, гострими інфекційними захворюваннями.

Фармакобезпека

Пеніциліни несумісні з макролідами, з адреналіном, α -глобуліном, глюкозою, калію йодидом, вітамінами С, Р, В₁, В₁₂, стрептоміцином, антикоагулянтами, левоміцетином.

Розвитку стійкості збудника до солі бензилпеніциліну не виявлено, особливо при поєднанні з препаратами бісмуту.

Оксацилін-натрій несумісний з антибіотиками бактеріостатичної дії.

Розчини бензилпеніциліну натрієвої та калієвої солі не змішують в одному шприці з іншими лікарськими засобами.

Еритроміцин не бажано призначати одночасно з ацетилцистеїном, лінкоміцином, метилксантинами.

Калію йодид несумісний з папаверину г/х.

Препарати вісмуту та арсену токсичні, викликають гінгівіти, стоматити. Після приймання препаратів вісмуту хворі повинні полоскати ротову порожнину для того, щоб запобігати утворенню "вісмуткової облямівки". Бійохінол перед введенням хворому необхідно підігріти. Міарсенол може спричинити жовтуху, гепатит, поліневрит.

До їди призначають азитроміцин і ацетарсол, а після їди - еритроміцин, тетрациклін, доксициклін, калію йодид.

Порівняльна характеристика препаратів

Антибіотики. Основну роль у лікуванні хворих на будь-якій стадії сифілісу відіграють антибіотики групи пеніциліну, оскільки вони виявляють найбільшу активність по відношенню до спірохет. З цієї метою використовують препарати короткої дії (бензилпеніцилін натрієву або калієву сіль, феноксиметилпеніцилін) і препарати тривалої дії.

Призначають препарати курсами, тривалість яких залежить від стадії захворювання і складності його протікання.

В останні роки зростає інтерес до застосування напівсинтетичних препаратів пеніциліну (ампіциліну, оксациліну натрієвої солі).

При непереносності пеніцилінів використовують резервні антибіотики: цефалоспорини (цефтриаксон), макроліди (еритроміцин, азитроміцин), тетрацикліни. За антимікробною активністю вони поступаються препаратам групи пеніциліну.

Препарати вісмуту (Біюхінол, Бісмоверол) не всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, тому вводяться парентерально. При внутрішньому введенні у вигляді олійних суспензій утворюють депо, звідки вони повільно надходять у кров, створюючи терапевтичні концентрації впродовж тривалого часу. Основний шлях виведення з організму – нирки, у невеликій кількості виділяються кишечником і потовими залозами.

На сьогоднішній день сполуки арсену в зв'язку з високою токсичністю дуже рідко використовуються для лікування сифілісу.

Осарсол як протисифілітичний препарат можна приймати під час завершальних курсів лікування вторинного і третинного періоду сифілісу, при непереносності антибіотиків, протипоказаннях до вживання препаратів вісмуту, а також хворим, яким важко навідуватись до лікаря. Препарат має амeboцидну і трихомонацидну дію.

Міарсенол наділений хіміотерапевтичною активністю при спірохетозах і деяких захворюваннях, які викликані простішими.

Сполуки йоду призначають як допоміжні засоби, переважно у третинному періоді сифілісу.

Вітаміни, біогенні стимулятори застосовуються в комплексному лікуванні сифілісу як засоби загальнозміцнюючої та стимулюючої терапії.

Перелік препаратів

<i>INN, (Торговельна назва)</i>	<i>Форма випуску</i>
Азитроміцин (Азивок, Азитроцин, Зимакс, Зомакс, Сумамед)	капс. 0,25; сироп 0,02; 0,04 г/мл; табл. 0,125; 0,5
Ацетарсол (Осарсол, Орварсан)	пор. 0,25; табл. 0,25
Бензатин бензилпеніцилін (Ретарпен, Екстенцилін, Біцилін)	пор. д/і 1200000; 2400000; 600000 ОД
Бензилпеніциліну натрієва або калієва сіль (Бензилпеніцил, Кристапен, Пеніцилін, Специлін, Фортерен)	пор. д/і 2400000; 500000; 1000000 МО
Біюхінол	наважка фл. 100 мл
Бісмоверол	наважка фл. 100 мл

Доксициклін (Абадокс, Апо-Доксі, Басадокс, Вібраміцин, Гранудоксі, Довіцин, Доксал, Доксі-Капс, Доксі-Табс, Дорикс, Доксисбенс, Доксигексал, Доксиміцин, Докст, Задорин, Моноклін, Ораміцин, Медоміцин, Родоміцин, Супраиніклін, Тенутан, Тетрадокс, Етидоксин, Юнідокс Солютаб)	капс., табл. 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; сух. р-на д/і 0,1; пор. д/і 0,1; 0,2; сироп 0,5 мг/мл; табл. дисп. 0,1
Еритроміцин (Адаміцин, Гірюнаміцин сироп, Акнеміцин, Ітроміцин, Мероміцин, Мономіцин, Е-Міцин, Тортоміцин, Ерашин, Еригексал, Еридерм, Ерик, Еритроцин, Еритро-Тева, Еритролід, Еритропед, Ероцин)	табл. 0,2; 0,4; 0,5; мазь, зовн. р-н 2%; ор. сусп. 2; 25 мг/мл; сироп 0,08; 0,04 г/мл; гран. 0,5; 1; капс. 0,25; суп. ваг. 0,05; 0,1; пор. д/і 0,1
Калію йодид (Антиструмін)	табл. 0,125; 0,25; 0,001
Міарсенол	пор. 0,25
Натрію йодид (Натрію-йод)	порошок
Оксацилін-натрій (Оксациліну натрієва сіль, Простафлін)	капс., табл. 0,25; пор. д/і 0,5
Тетрациклін (Апо-Тетра, Імекс, Бримо-циклін, Тетраміг, Утера)	капс. 0,25; мазь 1; 3%; табл. 0,125; 0,25; сироп 25 мг/мл
Феноксиметилпеніцилін (V-Пеніцилін, Бероміцин, Вепікомбін, Ізоцилін, Кліацил, Мегацілін орал, Оспен, Пеніцилін Фау, Пфайзерпен, Упен)	табл. 0,25; 0,3; 0,5; 1,0; сироп 60000 ОД/мл; табл., вкр. об. 0,78
Цефтриаксон (Іфіцеф, Лендацин, Лонгацеф, Офрамакс, Роцефін, Тороцеф, Цефатрин)	пор. д/і 0,25; 0,5; 1,0; 2,0

АНТИСЕПТИКИ ТА ДЕЗІНФІКУЮЧІ ЗАСОБИ

Антисептики - протимікробні речовини, які затримують розвиток мікроорганізмів.

Антисептичні речовини порушують у мікробів нормальне протікання біохімічних процесів внаслідок гальмування активності окремих ферментних систем. При цьому створюються несприятливі умови для розвитку і розмноження мікроорганізмів. Такий тип дії протимікробних препаратів називається бактеріостатичним. Оскільки у різних видів мікробів процеси обміну дещо відрізняються, речовини, які викликають бактеріостатичну дію на один вид мікробів, можуть бути неактивними відносно іншого виду. Таким чином, антисептики мають вибіркову дію відносно окремих видів мікробів. Антисептики використовують в основному для місцевої дії на мікроби, які знаходяться на шкірі та слизових оболонках.

Дезінфікуючими називаються такі речовини, які вбивають мікроорганізми. Дезінфікуючі засоби викликають необоротні зміни в протоплазмі клітини (денатурацію білків) і призводять, таким чином, до швидкої загибелі мікробів. Такий тип дії протимікробних речовин називається бактеріцидним. Речовини, які мають бактеріцидну дію, не мають вираженої вибіркової дії по відношенню до окремих видів мікробів.

Дезінфікуючі речовини використовують для знищення патогенних мікробів у навколишньому середовищі, тобто з метою дезінфекції, яка є важливою складовою в комплексі заходів з профілактики інфекційних захворювань.

**Порівняння антисептичних, дезінфікуючих
та хіміотерапевтичних засобів**

Показник	Антисептики та дезінфікуючі засоби	Хіміотерапевтичні засоби
Механізм дії	Коагуляція білків мікробної клітини, порушення проникності її оболонки, гальмування ферментів	Пригнічення активності ферментів мікробів, вірусів, найпростіших, грибків
Антимікробна активність	Низька (1 : 100 – 1 : 10000)	Висока (1 : 1000000 і більше)
Спектр антимікробної дії	Широкий	Певні види мікроорганізмів
Тип дії на мікроорганізми	Бактерицидний і бактериостатичний	Бактеріостатичний
Звикання мікроорганізмів	Рідко	Часто
Токсичність для організму	Висока	Низька
Засоби застосування	Місцево, рідко - резорбтивно	Резорбтивне, рідко місцево

Вимоги до антисептиків і дезінфікуючих засобів

1. Висока протимікробна активність, широкий спектр дії відносно різних форм мікроорганізмів.
2. Нетоксичність для людини і тварини.
3. Швидкість ефекту і тривалість антимікробної дії.
4. Добра розчинність і поверхнева активність.
5. Хороша ефективність у присутності органічних речовин.
6. Дешевий спосіб отримання.
7. Не повинні шкодити предметам, які дезінфікуються.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
222	1665	9	7,7%	Біклотимол (Гексадрепс, Гексаспрей), ноноксинал (Стерилін, Женінтим, Делфен, Орфо-крем, Концептпол, Жинофілм), хлорокситенол , цеталконію хлорид , цетилпіридинію хлорид , ніклосидин (Вітабакт), боракс , доміфену бромід , карбафендецинію бромід

Класифікація та препарати

Галоїди	Окисники	Кислоти та луги	Солі важких металів і комбіновані препарати*
Хлорамін Б Моналазон натрію Хлоргексидин Трийодметан Повідон-йод Йодин Йодопірон	Розчин перекису водню концентрований Калію перманганат Бензоїлпероксид	К-та саліцилова К-та бензойна К-та борна К-та азелаїкова Натрію тетраборат	Деситин* Ртугі дихлорид Срібла нітрат Протаргол Цинку сульфат

Органічні сполуки					
Феноли	Барвники	Нітрофурани	Похідні 8-оксихіноліну	Альдегіди та спирти	Детергенти
Фенол Трикрезол Резорцин Фенілсаліцилат Полікрезулен Ферезол	Метиленовий синій Діамантовий зелений Етакридину лактат	Ніфуроксазид Нітрофурал Фурапласт Ліфузол Фуразолідон Фуразидин Ніфурател	Хінозол Хініофон Нітроксолін	Р-н формаль- дегіду Лізоформ Гексамети- лентетрамін Спирт етиловий	Церигель Етоній Рокал Мило зелене Декаметоксин Мірамістин

Дьогті та смоли	Антибактеріальні препарати природного походження	
Іхтамол Вінізоль Цигерол	Натрію уснінат Новоіманін Хлорофіліпт Ектеріцид	Баліз-2 Евкалимін Поліфепан

Механізм дії

Галойди викликають денатурацію білка та окислення ряду ферментів (галогенізуюча та окислююча дія на мікробну клітину).

Окисники порушують окислювально-відновні процеси білків протоплазми та ферментних систем мікробної клітини.

Кислоти та луги викликають денатурацію білка протоплазми мікробної клітини.

Солі важких металів - денатурацію білка, блокаду сульфгідрильних груп ферментних систем протоплазми мікробної клітини, утворення альбумінатів.

Симптоматична та захисна дія **деситину** зумовлена наявністю в складі мазі цинку оксиду та олії з печінки тріски. Ці компоненти разом з вазеліново-ланоліновою основою створюють захисне покриття на шкірі або слизових оболонках, яке зменшує вплив подразнювальних речовин на уражену зону та запобігає появі висипки. Мазь деситин забезпечує захисний ефект від дії вологи, особливо вночі, коли дитина тривалий час перебуває у мокрих пелюшках. Цинку оксид виявляє слабку в'язучу дію і застосовується як заспокійливий та захисний засіб при екземі та незначному лущенні шкіри.

Феноли блокують ферментативну активність дегідрогеназ. У великих дозах вони викликають денатурацію білка протоплазми мікробних клітин. Спектр протимікробної дії широкий, проте на спори та віруси феноли не впливає.

Барвники гальмують ферментативні процеси, утворюють важкорозчинні комплекси. Барвники посідають проміжне місце між антисептиками і хіміотерапевтичними засобами. Впливають на проникність клітинних мембран, викликають лізис.

Нітрофурани відновлюють нітрогрупу в аміногрупу, порушують функцію ДНК, гальмують клітинне дихання мікроорганізмів.

Ніфуроксазид блокує дегідрогенази, пригнічує дихальні ланцюги, цикл трикарбонових кислот і ряд інших біохімічних процесів у мікробній клітині; порушує мікробну стінку та цитоплазматичні мембрани. Знижує продукцію токсинів.

Похідні 8-оксихіноліну порушують синтез білка, утворюють хелати, останні посилюють окислювальні процеси у протоплазмі.

Альдегіди та спирти блокують ферментативну активність дегідрогеназ, денатурують білок протоплазми.

Детергенти знижують поверхневий натяг, порушують проникність клітинної оболонки мікробної клітини, а також осмотичну рівновагу, азотний і фосфорний обмін, під їхнім впливом відбувається активація протеолітичних ферментів, лізис і загибель бактеріальної клітини.

Фармакодинаміка

Усі препарати наділені антибактеріальною дією.

Кератолітичний ефект виявляють бензоїлпероксид, азелаїкова, саліцилова кислоти.

В'язучий, протизапальний ефект - срібла нітрат, протаргол, цинку сульфат.

Антипедикульозний ефект - кислота борна, адсорбуючий - поліфепан.

Деситин характеризується захисною та пом'якшувальною дією. У разі пелюшкової висипки застосування *деситину* запобігає дії сечі та інших подразнювальних речовин та пом'якшує подразнену шкіру.

Показання до застосування та взаємозамінність

Для дезінфекції рук - всі препарати з групи галоїдів, крім трийодметану та йодину, а також з групи органічних сполук - хінозол, розчин формальдегіду, лізоформ, спирт етиловий, церигель, рокал, мило зелене.

Для дезінфекції інструментів - препарати з групи галоїдів: хлорамін Б, хлоргексидин, повідон-йод, а також препарат ртуті дихлорид і препарати з групи органічних сполук - фенол, трикрезол, розчин формальдегіду, спирт етиловий, рокал.

Для знезараження води застосовують моналазон динатрій.

Для знезараження предметів догляду за хворими, а також для дезінфекції приміщень застосовують хлорамін Б, ртуті дихлорид, препарати з групи органічних сполук: фенол, трикрезол, рокал.

Антисептики можуть застосовуватися при різних захворюваннях шкіри - інфікованих ранах, опіках, виразках, пролежнях, бешиховому запаленні, екземі та ін.

Для обробки операційного поля застосовують хлоргексидин, повідон-йод, йодин, йодопірон, рокал.

Для промивання шлунка при отруєннях - калію перманганат.

Для профілактики та лікування інфекцій порожнини рота та носоглотки використовують розчин перекису водню концентрований, калію перманганат, срібла нітрат, протаргол, цинку сульфат, етакридину лактат, декаметоксин, новоіманін, хлорофіліпт, евкалимін.

При хронічних отітах застосовують кислоту борну.

В офтальмологічній практиці - срібла нітрат, протаргол, цинку сульфат, нітрофурал, гексаметилентетрамін, етакридину лактат, фуразидин.

Для лікування та профілактики пелюшкової висипки, при неінфікованих пошкодженнях шкіри (незначні опіки, порізи, подрипини, сонячні опіки) - деситин.

Для спринцювання, полоскання, промивання в хірургії, гінекології, урології, стоматології - розчин перекису водню, калію перманганат, натрію тетраборат, протаргол, цинку сульфат, полікрезулен, метиленовий синій, етакридину лактат, нітрофурал, фуразидин, ніфурател, хінозол, хініофон, лізоформ, новоіманін, евкалимін, ектерицид.

При акне - бензоїлпероксид, кислота азелаїкова.

При ерозіях шийки матки - хлорофіліпт.

Амебна дизентерія, виразковий коліт - хініофон.

Інфекційна діарея у дітей та дорослих (шигеліози, сальмонельози та інші кишкові інфекції), хронічний коліт, ентероколіт, аутоімунний гастрит, виразковий коліт, комплексне лікування ешеріхіозного, протейного, клебсіельозного, стафілококового, ентерококового, ентеробактеріального дисбактеріозів та дисбактеріозу, викликаного довготривалою антибіотикотерапією (перед призначенням пробіотиків) – ніфуроксазид.

Видалення папілом, бородавок, мозолів - фerezол.

Антисептики та дезінфікуючі засоби застосовують як консерванти у фармацевтичній промисловості - фенол, трикрезол, спирт етиловий, розчин формальдегіду.

У харчовій промисловості використовують найменш токсичні для людей антисептики в нешкідливих концентраціях (спирт етиловий).

Побічні ефекти

Велика кількість *йоду* при застосованні внутрішньо може викликати гостре отруєння: металевий смак у роті, нудоту, блювання, біль у животі, діарею, зміни з боку серцево-судинної системи (колапс).

Хронічне отруєння (йодизм) – характеризується ураженням слизових оболонок (нежить, кашель, слинотеча) і висипанням на шкірі. У деяких людей спостерігається ідіосинкразія та алергія на препарати йоду. Маючи місцевоподразнюючу дію, навіть мала кількість йоду може викликати гіперемію, висипання на шкірі і слизових оболонках.

Після всмоктування великих доз *солей важких металів* розвивається їх токсична дія, яка характеризується пригніченням функції ЦНС, серцевої діяльності та розширенням капілярів.

Сполуки ртуті дуже токсичні і можуть бути джерелом як гострих, так і хронічних отруєнь. Найбільш небезпечним у цьому відношенні є ртуті дихлорид. Гостре отруєння препаратами ртуті проявляється білло в животі, блюванням, діареєю, пригніченням ЦНС, послабленням роботи серця, колаптоїдним станом. Найбільш тяжким симптомом є ураження нирок. Виникає некроз ниркової тканини (сулемова нирка), який веде до анурії та уремії. Оскільки препарати ртуті виділяються з організму через слинні залози і слизові оболонки товстої кишки, можливі стоматити, виразкові коліти.

Сулема викликає корозію металів і не використовується для дезінфекції металевих предметів. У бактеридідних концентраціях препарат подразнює шкіру і слизові, у зв'язку з чим як дезінфікуючий засіб для рук (в хірургії) не застосовується.

При тривалому застосуванні похідних *8-оксихіноліну* можуть розвиватися периферичні неврити, ураження зорового нерва.

Для резорбтивної дії *фенолу* характерні ураження ЦНС, зниження температури тіла, артеріального тиску, пригнічення дихання, можливі судоми. У токсичних дозах фенол викликає збудження ЦНС, яке швидко змінюється її паралічем. При попаданні фенолу у середину організму виникає різкий біль у животі, блювання. Потім настає непритомність, колапс, смерть від паралічу дихального центру.

Похідні нітрофурану викликають алергічні реакції, диспепсичні явища, кровотечу, метгемоглобінемію, порушення функції нирок, неврити.

Ніфуроксазид практично не проявляє побічної дії (препарат місцевої дії в кишечнику).

Протипоказання

Хлорексидин протипоказаний при схильності до алергічних реакцій та у разі дерматитів.

Кислоту борну не слід застосовувати хворим з порушеннями функції нирок, в період вагітності, лактації, дітям та особам з підвищеною індивідуальною чутливістю. Не слід наносити препарати борної кислоти на великі поверхні тіла.

Кислота азелаїкова протипоказана при підвищеній чутливості.

Гексаметилентетрамін не слід призначати при захворюваннях нирок.

Феноли протипоказані при поширених ураженнях шкіри й слизових оболонок.

Розчин формальдегіду не слід наносити на обличчя (щоб запобігти подразнення).

Фармакобезпека

Хлоргексидин не можна одночасно використовувати з препаратами йоду.

Протимікробна дія **сполук хлору** знижується за наявності органічних речовин і лугів. У кислому середовищі і при підвищенні температури протимікробна дія підвищується.

Повідон-йод не призначають у комплексі з ензиматичними мазями.

Розчин нітрату срібла при його застосуванні повинен бути свіжоприготований.

0,1-0,2% р-н перманганату калію використовують для промивання шлунка при отруєннях морфіном, фосфором, але неефективний при отруєнні атропіном, кокаїном, барбітуратами.

При роботі з **розчином ртуті дихлориду** необхідно бути обережним. Препарати ртуті високотоксичні.

1% розчин метиленового синього - антидот при отруєннях ціанідами, окисом вуглецю, сірководнем. У малих дозах (1% р-н 0,1 мл на 1 кг маси тіла) використовується при отруєнні метгемоглобіноутворюючими отрутами (нітратами, аніліном та ін.)

Для дезінфекції пофарбованих речей, одягу і для обробки металевих предметів **хлорне ванно** не підходить, оскільки викликає знебарвлення тканин і корозію металів.

У значних концентраціях **фенол** може викликати некроз внаслідок денатурації білка.

Якщо концентрація сечі лужна, щоб мати лікувальний ефект при застосуванні **гексаметилентетраміну**, необхідно створити кислу реакцію. З цією метою можна призначати натрію цитрат або калію ацетат.

Якщо пеллошкова висипка, не зважаючи на лікування **деситином**, зберігається довше ніж 48-72 годин, необхідний повторний огляд педіатру.

До їди приймають поліфепан, а після їди - фуразолідон, фуразидин.

Порівняльна характеристика препаратів

Галойди

Фтор, хлор, йод і бром мають виражену протимікробну активність. Широко застосовуються як антисептики і дезінфікуючі засоби лише препарати хлору і йоду.

Препарати хлору

Препарати хлору мають бактерицидну дію по відношенню до різних мікроорганізмів. Механізм бактерицидної дії хлору пов'язаний з його дією на білки мікроорганізмів. У молекулі білка хлор заміщує атом водню. Внаслідок цього не можуть утворюватись водневі зв'язки між атомами азоту і карбоксильним вуглецем, порушується утворення вторинної структури білка. У водневих розчинах препарати хлору утворюють кислоту хлороводневу, яка розпадається на активний хлор і кисень.

Препарати хлору поєднують властивості галогенів і окисників. При взаємодії хлору з водою вивільняється атомарний кисень, який діє як окисник.

Атомарний хлор згубно діє на бактерії, віруси, найпростіших. Резистентні до нього кислотостійкі форми бактерій (туберкульозні палички). Найактивніші сполуки хлору в нейтральних і кислих розчинах. Сполуки, що містять вільний хлор, мають дезодоруючу властивість.

Хлорамін Б. Вивільнення активного хлору з хлораміну відбувається повільно. У зв'язку з цим дія його слабкіша, проте триваліша, ніж у хлорного вапна. Разом з тим він не викликає помітного подразнення тканини. Має антисептичну, дезодоруючу, сперматоцидну протимікозну дію.

Моналазон динатрій застосовується головним чином у хірургії як антисептик і для індивідуального знезаражування води.

Хлорексидин є одним з найбільш активних місцевих антисептичних засобів. Препарат стабільний, після обробки ним шкіри зберігається на ній у деякій кількості і продовжує виявляти бактерицидний ефект. Зберігає активність (хоча і дещо знижену) у присутності крові і гною.

Препарати йоду

Препарати йоду мають сильні бактерицидні, фунгіцидні і спороцидні властивості. Механізм протимікробної дії полягає в денатурації білка внаслідок взаємодії йоду з N-групами білкових молекул. За силою дії на гноєрідні коки (стафіло- і стрептококи), мікобактерії туберкульозу і збудників сибірської виразки розчини йоду активніші, ніж розчини сулеми. Препарати йоду діють довше і легше піддаються дозуванню.

Трийодметан у вигляді присипок і мазей як антисептичний засіб застосовується для лікування ран.

Йодин являє собою водний розчин комплексу поверхнево-активної речовини з йодом. Бактерицидну дію мають обидва компоненти препарату. На відміну від спиртового розчину йоду не викликає подразнення шкіри. Застосовується як замітник розчину йоду спиртового.

Йодинол - комплексна сполука йоду з полівініловим спиртом, з якого він одразу ж вивільнюється і викликає тривалий ефект. Мало подразнює слизові оболонки, шкіру. При всмоктуванні не створює високих концентрацій у плазмі крові.

Повідон-йод містить 10% елементарного йоду, має широкий спектр антимікробної дії (Гр⁺, Гр⁻ бактерії, грибки, віруси, найпростіші). Бактерицидна дія розвивається дуже швидко, протягом однієї хвилини.

Розчин Люголя містить йод, калію йодид, гліцерин. Призначають для змазування слизових оболонок ротової частини глотки.

Окисники

Розчин **перекису водню** має бактерицидну дію по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій, анаеробних мікроорганізмів (збудників стовбняку, ботулізму, газової гангрені). Завдяки наявності катаклази у тканинах водно пероксид швидко розкладається з утворенням молекулярного і незначної кількості атомарного кисню. За допомогою пухирців кисню відбувається механічне очищення рани від гною, елементів розпаду тканини. Препарат активізує протромбін, має кровоспинну дію, але нестійкий, діє короткочасно. Не подразнює шкіру, слизові оболонки.

Калію перманганат є більш сильним окисником, ніж перекис водню, але діє короткочасно. У рідкому середовищі під впливом пероксидаз він розпадається з виділенням атомарного кисню. Атомарний кисень має бактерицидну дію.

Препарат має протимікробні, дезодоруючі властивості, проте, присутність гною значно знижує його протимікробну дію. При місцевому за-

стосуванні за рахунок створення сполук типу альбумінатів калію перманганат у малих концентраціях має в'язучу, а в концентрованих розчинах - подразнюючу і припікаючу дію.

Бензойпероксид має антисептичну дію, гальмує розвиток анаеробних мікроорганізмів. На його основі створено сучасні ефективні препарати для лікування акне (оксі 5, 10).

Кислоти та луги

Сила антимікробної дії неорганічних кислот залежить від концентрації H^+ - іонів і пов'язана зі ступенем дисоціації кислот. Легко дисоціюють сильні кислоти: сірчана, соляна, азотна (вони є сильними бактерицидними речовинами). Органічні кислоти мають властивість проходити крізь клітинні оболонки мікробів в середину мікробних тіл у вигляді недисоційованих молекул. У середині клітини проходить їхня дисоціація, і вони денатурують білки протоплазми мікроба. За активністю вони значно поступаються неорганічним кислотам.

Кислота салицилова має антисептичні, подразнюючі, кератолітичні, відволікаючі властивості. Широко використовується в дерматології.

Кислота бензойна для зовнішнього використання застосовується як протимікробний і фунгіцидний засіб. При внутрішньому прийманні посилює секрецію слизових оболонок дихальних шляхів.

Кислота борна активна по відношенню до багатьох гноєсидних мікроорганізмів. Добре всмоктується через слизові і пошкоджені ділянки шкіри. При повторному попаданні в організм може кумулювати, накопичуючись у тканинах, пошкоджує нирки і зменшує реакцію судин на судинозвужуючі засоби. Тому в педіатрії її застосування різко обмежене. Має в'язучу, протизапальну, антибактеріальну та протимікозну дію.

Кислота азелаїкова має антисептичний ефект, гальмує гіперкератизацію стінки волосяного фолікула, зменшує запальний процес. Препарат добре переноситься і застосовується для лікування вугрів.

Натрію тетраборат застосовують як зовнішній антисептик для спринцювання, полоскання, змазування. Входить до складу таблеток "Бікармінг", які використовують як антисептичний і протизапальний засіб для полоскання, промивання, інгаляції при запальних процесах верхніх дихальних шляхів.

Солі важких металів

Антисептичну дію має більшість солей важких металів.

Солі важких металів мають протимікробну дію як резорбтивно, так і пререзорбтивно (місцево) на тканини організму.

Пререзорбтивна дія залежить від щільності альбумінату. Щільний альбумінат перешкоджає глибокому проникненню іонів металів у тканини. Якщо альбумінат пухкий, іони металу проникають у клітину, викликаючи глибокі зміни. Залежно від щільності альбумінату метали можна розмістити таким чином:

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

Розміщені з лівого боку метали виявляють в'язучу і подразнювальну дію, з правого – переважно припікаючу, посередині – залежно від концентрації, всі три види дії.

Речовини, що менше дисоціюють, мають слабшу антимікробну дію, ніж ті, що краще дисоціюють.

Розрізняють добре дисоціюючі сполуки ртуті, які, взаємодіючи з білками, утворюють рихлі альбумінати і тому чинять припікаючу дію на тканини та бактерицидну - на мікроби. До таких солей відноситься ртуті дихлорид. Слабодисоціюючі сполуки ртуті не подразнюють тканини і мають бактериостатичну дію. До таких сполук належать ртуті оксицианід, окис ртуті жовтий, ртуті амінохлорид, ртуті монохлорид.

Усі розчинні препарати ртуті швидко всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, з слизової оболонки сечостатевого шляхів і з раневих поверхонь. Сполуки ртуті дуже токсичні і можуть бути причиною як гострих, так і хронічних отруєнь. Найбільш небезпечний в цьому відношенні ртуті диохлорид.

Деситин містить цинку оксид та масло печінки тріски, є специфічним препаратом для лікування та профілактики пелюшкової висипки, також використовується при неінфікованих мікротравмах, сонячних та термічних опіках. Доведено, що мазь деситин дає помітні наслідки під час пелюшкового висипу протягом 24 годин (у 92% дітей – протягом 24 годин; у 68% дітей – протягом 10 годин).

Срібла нітрат має бактерицидну дію, особливо по відношенню до кокової групи мікроорганізмів, у невеликих концентраціях має в'язучу і протизапальну дію, у великих - припікаючу.

Протаргол - колоїдний розчин, який не утворює альбумінатів. Вміщує відповідно 70% срібла. Має протимікробну, протизапальну і в'язучу дію. Протимікробна дія слабша, ніж у срібла нітрату. Застосовують для промивання сечового міхура, лікування циститів, уретритів, кон'юнктивітів.

Цинк має антисептичні властивості. При місцевому прийманні в залежності від концентрації має в'язучу, подразнюючу і припікаючу дію.

Цинку сульфат має бактериостатичну дію. Використовується при уретритах, вагінітах, а також при шлункових, кишкових і жовчних свищах.

Феноли

Фенол є першим антисептиком, який почали застосовувати в хірургічній практиці.

Присутність білка не впливає на дезінфікуючу силу фенолу, що є істотною перевагою у порівнянні з іншими протимікробними засобами. Фенол не створює міцних зв'язків з білками, він може послідовно реагувати з кількома молекулами білка. Однак масла, спирти, луки знижують бактерицидні властивості фенолу.

Відрізняючись високою бактерицидністю, фенол має значну токсичність і має сильну місцеву дію, що обмежує можливість використання його як антисептика.

З метою дезінфекції застосовують похідні фенолу. До них відносять крезולי, лізол, діоксibenзоли.

Існують три ізомери крезолу, їх суміш називається трикрезолом.

Трикрезол по силі антисептичної дії втричі переважає фенол. На відміну від нього малорозчинний, погано всмоктується. Застосовується для зовнішньої дезінфекції і як консервант фармацевтичних препаратів.

Ферезол. Препарату властива припікаюча і бактерицидна дія. Застосовується тільки у лікувальних закладах для видалення бородавок.

Фенілсалицилат володіє антибактеріальною і протизапальною дією, малотоксичний.

Полікрезулен має трихомонацидну і бактерицидну дію. Місцево викликає судинозвужуючий ефект, прискорює епітелізацію при ерозіях шийки матки. Лікування повинно проводитись під уважним лікарським наглядом.

Діоксibenзоли. Існують три ізомери діоксibenзолів: пірокатехін, резорцин, гідрокінон. З них медичне використання має резорцин. Він слабкіший за антисептичну дію ніж фенол, але і менш токсичний. Місцева дія резорцину виявляється подразненням тканини. У малих концентраціях має кератопластичну дію, в більших - кератолітичну. Використовується для лікування екзем та інших захворювань шкіри.

Барвники

Барвники пригнічують активність ферменту каталази, синтез галактозидази, пеніцилінази.

Метиленовий синій крім антисептичної дії наділений окислювально-відновлювальними властивостями, тому застосовується також як антидот при деяких отруєннях. Іноді використовується як барвник при дослідженнях функціональної здатності нирок. Протимікробна дія слабша, ніж у інших препаратів цієї групи.

Діамантовий зелений є широко відомим антисептиком. Має високу протимікробну активність відносно золотистого стафілокока, збудника дифтерії та інших грампозитивних бактерій. Наявність органічних сполук у середовищі значною мірою зменшує протимікробну дію препарату. Місцево діє подразнювально, стимулює ріст грануляцій.

Етакридину лактам малотоксичний, не викликає подразнення тканин. Ефективний як антисептик при інфекціях, які викликані коками, особливо стрептококами.

Нітрофурани

Препарати за своєю дією близькі до антибіотиків широкого спектра дії. Нітрофурани ефективні при стійкості мікроорганізмів до інших протимікробних засобів. Рідко викликають дисбактеріоз. Мають бактерицидну дію, збільшують поглинальну здатність ретикулоендотеліальної системи, посилюють фагоцитоз.

Ніфуроксазид – виключно кишечний антибактеріальний препарат широкого спектра дії, в тому числі, відносно холерного вібріону. Препарат не всмоктується з ШКТ, створює високу концентрацію в кишечнику й практично не справляє побічної дії на інші органи та системи. Не пригнічує розмноження нормальної бактеріальної флори, не викликає розвитку стійких до його дії штамів бактерій. У разі діареї, що супроводжуються сепсисом, необхідно додатково призначати системні препарати.

Нітрофурал – сильний антисептик, активний по відношенню до стафілококів, стрептококів, дизентерійних і паратифозних паличок. Має подразнюючу дію на тканини, сприяє процесам грануляції і загоєння ран.

Широко використовується як зовнішній антисептик для обробки ран, опіків, промивання порожнин. В очній практиці – для лікування блефаритів.

Фурапласт – це рідина, що містить фурацилін, диметилфталат, перхлорвінілову смолу, ацетон, хлороформ. При нанесенні на шкіру утворює бактерицидну, густу плівку. Застосовують для обробки подряпин і тріщин.

Ліфузол – препарат в аерозольній формі, при розпиленні утворює еластичну плівку, яка завдяки фурациліну має антимікробну дію. Використовують для захисту операційних ран від інфекційного ураження (замість накладки і пов'язки), для лікування невеликих ран на шкірі.

Фуразолідон пригнічує ріст і розмноження грампозитивних і грамнегативних мікробів. Антимікробна дія вища, ніж у фурадоніну. Виявляє протитрихомонадну і протиліамбліозну активність. Особливо активний по відношенню до збудників кишкових інфекцій. Діє на мікроорганізми, резистентні до сульфаніламідів і антибіотиків.

Фуразидин найбільш широко застосовується для лікування гнійно-запальної інфекції у зв'язку з можливістю парентерального введення. Всередину призначають при захворюваннях сечових шляхів. Місцево використовують в офтальмології при кон'юнктивітах, кератитах, у гінекології – для спринцювання.

Ніфурател володіє протимікробною, протипротозойною і протигрибковою дією. Малотоксичний, добре переноситься.

Похідні 8-оксихіноліну

До похідних 8-оксихіноліну відносяться засоби, які є галоїдо- і нітропохідними оксихіноліну. Вони характеризуються широким спектром дії, виявляють протимікробну (Gr^+ , Gr^- мікроорганізми), протипротозойну (дизентерійна амеба, лямблії, балантидії), протигрибкову активність. Деякі з них добре всмоктуються з шлунково-кишкового тракту (нітроксолін, інші – не всмоктуються). Виділяються оксихіноліни нирками, переважно в активному стані.

Препарати цього ряду застосовують як антисептичні і хіміотерапевтичні засоби.

Нітроксолін. Відмічається висока концентрація його в сечі. Ефективний при стійкості мікрофлори до інших антибактеріальних засобів.

Хінозол має антисептичну, сперматоцидну дію. Відносно малотоксичний. Застосовується для дезінфекції рук, спринцювання, промивання.

Дермозолон використовують зовнішньо при інфікованих екземах, виразках, грибкових ураженнях шкіри.

Інтетрикс володіє високою антибактеріальною активністю по відношенню до Gr^+ та Gr^- патогенної флори кишечника, а також виявляє протигрибкову та протиамебну дію.

Альдегіди та спирти

Формальдегід і його розчини мають сильну протимікробну дію (бактерицидну і спороцидну). Має дезодоруючу дію.

40% розчин формальдегіду (формалін) викликає зневоднення поверхневих шарів епідермісу шкіри, зменшує пітливість, гальмує процеси загнивання.

Застосовується для зовнішньої дезінфекції як консервант органів і тканин, при пітливості.

Гексаметилентетрамін у кислому середовищі розпадається на формальдегід і аміак. Має антисептичну і протизапальну дію. Застосовується при захворюваннях сечовивідних шляхів.

Лізоформ – мильний розчин формальдегіду, що має дезінфікуючий і дезодоруючий ефект.

Спирт етиловий у концентрації до 70% зневоднює і коагулює білки. Ферменти (чинники агресії) теж денатурують і втрачають свої функції. Спирт порушує функції мембрани клітини. Вищі концентрації спирту менш ефективні, оскільки викликають ущільнення поверхневого шару епідермісу і перешкоджають проникненню спирту.

Детергенти

Детергенти – синтетичні речовини, які мають високу поверхневу активність. Усі детергенти мають хороші миючі властивості, піноутворюючу і емульгуючу дію завдяки поверхневій активності. До них відносяться мила і пральні порошки. Найбільші антисептичні властивості мають катіонні детергенти, до яких чутливі грампозитивні, грамнегативні бактерії, дріжджі, нитчасті гриби.

Церигель при нанесенні на шкіру утворює плівку. Застосовується для обробки рук медичного персоналу при підготовці до хірургічних операцій.

Етоній має бактериостатичну, бактерицидну і детоксикуючу дію на стафілококовий токсин. Наділений місцевоанестезуючою активністю, стимулює загоєння ран. Застосовується зовнішньо при трофічних виразках, тріщинах сосків та прямої кишки, при виразках рогівки, кератитах, променевих ураженнях шкіри.

Мило зелене відноситься до аніонних детергентів. Має миючі і дезінфікуючі властивості. Входить до складу мазі Вількінсона. Застосову-

ють для очищення шкіри, для приготування мильного спирту і мильно-карболового розчину.

Рокал має бактерицидну дію на Gr^+ і Gr^- бактерії, в тому числі стафілококи і стрептококи, стійкі до антибіотиків. Діє на грибки роду *Candida*. Володіє поверхневою активністю і дезодоруючими властивостями.

Декаметоксин за антимікробною дією близький до етонію. Застосовується при гнійних і грибкових ураженнях шкіри, гнійних кон'юнктивітах, тонзилітах, отитах та інших гнійних процесах. Препарат використовується у вигляді розчинів місцево та ендобронхіально.

Мірамістин наділений широким спектром антимікробної дії. Використовується в хірургічній, урологічній, гінекологічній практиці, отоларингології та стоматології.

Дьогті та смоли

Дьогті різноманітного походження – продукти сухої перегонки деревини. Їхня антисептична дія залежить від вмісту фенолів. Мають антисептичні, місцевоподразнюючі, кератопластичні, інсектицидні властивості. Використовують при різних паразитарних захворюваннях шкіри (лишай, короста). Входять до складу мазі Вількінсона і лініменту Вишневського.

Іхтамол – продукт перегонки сланцевої олії. Має антисептичну, протизапальну, місцевознеболюючу дію. Застосовується при захворюваннях шкіри.

Вінзол – аерозольний препарат, наносять на поверхню ран, які в'яло загоюються, трофічних виразок.

Цигерол – масляниста рідина з характерним запахом. Використовують для зовнішнього застосування: лікування опіків, гранулюючих ран.

Антибактерійні препарати природного походження

До цієї групи входять препарати, які добувають, в основному, з рослининої сировини. Вони мають бактериостатичну і бактерицидну дію.

Наптію уснінат – уснінова кислота, виділена з лишайників. Має протимікробну дію по відношенню до Gr^+ бактерій і використовується для лікування ран, опіків.

Новоіманін добувають зі звіробію продірчатого. Діє на Gr^+ мікроби і стафілококи, стійкі до пеніциліну. Застосовується зовнішньо при лікуванні абсцесів, флегмон, для промивання ран.

Хлорофілінт містить суміш хлорофілів, які знаходяться в листі евкаліпта. Використовується місцево для лікування опіків і трофічних виразок, ерозії шийки матки, для спринцювання. Всередину препарат вживають при знаходженні стафілококів у кишечнику.

Внутрішньовенно хлорофілінт вводять при важких септичних станах і пневмоніях, а також при захворюваннях, які викликані стафілококами, що стійкі до антибіотиків. Можливі алергічні реакції.

Ектерицид містить водорозчинні продукти окислення риб'ячого жиру (альдегіди, кетони, перекиси). Використовується місцево при нагноєнні післяопераційних і травматичних ран, фурункулах, опіках, трофічних виразках, остеомієліті, а також для санації носіїв менінгококової інфекції.

Баліз-2 добувають шляхом ферментації штабів мікроорганізмів (цукроміцетів). Активний по відношенню до стафілококів і меншою мірою до протей і синьогнійної палички. Стимулює процеси загоєння ран, сприяє відторгненню некротичних тканин.

Евкалимін має бактериостатичну дію на стафілококи, стрептококи, дифтерійну паличку, має протизапальний ефект. Застосовується місцево та у вигляді інгаляції у разі гострих гнійно-запальних процесів.

Поліфепан добувають при переробці лігніну – продукту гідролізу вуглеводних компонентів деревини. Має антимікробну активність, високу адсорбційну здатність і при застосуванні внутрішньо здатний адсорбувати бактерії у шлунково-кишковому тракті.

Перелік препаратів

INN, (Торговельна назва)	Форма випуску
Азелаїкова кислота (Ксинорен)	крем 20 %
Балі-2	зовн.р-н 0,8%
Бензоїлпероксид (Бензакне, Окси 5, 10, Десквам, Продерм)	гель, лосьон 5%, крем 10 %
Бензойна кислота	мазь, пор.
Борна кислота (Мазь борна)	зовн.р-н 0,5; 1; 2%, мазь 5%, пор.
Вінізол	аер.інгал.
Гексаметилентетрамін (Уротропін, Цистоген)	пор., табл. 0,25; 0,5; р-н 40%
Декаметоксин (Аурисан, Септефрил)	кап. 0,02; 0,05 %, табл. 0,2 мг
Деситин	мазь 40 %
Діамантовий зелений	зовн.р-н 1; 2 %
Іхтамол (Іхтіол)	мазь 20 %, суп.
Іодин (2% настоянка йоду, Іод, Іодинол, Іодонат)	наст. 2 %, зовн. р-н 0,1; 0,2; 5 %
Іодопірон (Мазь іодопіронова)	мазь 0,5; 1%
Калію перманганат	пор. 3,0; 15,0
Лізоформ	зовн.р-н 1; 4 %
Ліфузол	аер.
Метиленовий синій	р-н д/і 1 %
Мірамістин (Мазь мірамістину)	мазь 0,5 %
Моналазон динатрій (Пантоцид)	табл. дисп. 0,0082
Мило зелене (Мило К)	дез. маса
Натрію тетраборат (Бура)	р-н 20 %
Натрію уснінат	пор., р-н 0,5; 1,0%
Нітроксолін (5-НОК, Ноксин)	табл. 0,05
Нітрофуран (Мазь фурацилінова 0,2%, Ніфуцин, Фурацилін)	мазь, гель, зовн. р-н 0,2 %; пор.; табл. 0,02; 0,1
Ніфурантел (Макміор)	драже 0,2
Ніфуроксазид	табл. 0,1; сусп. 220 мг/5 мл (мікронізована)
Новоіманін	зовн. р-н 1 %
Перекис водню	зовн. р-н 3%
Повідон-йод (Бетадин, Вокадин, Полііодин)	мазь 5; 10 %, зовн. р-н 10%
Полікрезулен (Ваготил, Дермідон)	р-н 36 %
Поліфепан	пор. 0,25
Протаргол	пор. для зовн. р-ну
Резорцин	зовн.р-н 2 %
Рокал	дез р-н 1; 10%
Ртуті дихлорид	мазь 0,2%; пор.
Салцилова кислота (Мазь салцилова)	мазь 2 %; пор.
Срібла нітрат	пор., 2% р-н
Спирт етиловий	р-н 70; 96 %
Трийодметан (Іодоформ)	пор.
Трикрезол	дез. р-н 2,5 %
Фенол (Карболова кислота)	зовн. р-н 2; 3 %
Ферезол	зовн. р-н
Формальдегід (Формалін, Формідрон)	гель 10%

Фуразидин (Фурагін)	табл. 0,05
Фуразолідон	табл. 0,05
Фураглост	зовн. р-н
Хініофон	табл. 0,25
Хінозол	пор. 10,0
Хлорамін Б	пор. для зовн. р-ну
Хлорексидин (Гібітан, Плівасепт, Фервекс від болю у горлі, Елгогель)	конц. 5 %, зовн. р-н 1 %, табл. розсмокт. 2 мг
Хлорофіліпт	зовн. р-н 2 %
Церигель	р-н
Цигерол	р-н, мазь 10-25 %
Цинку сульфат (Цинкстерал)	зовн. р-н 0,25 %, табл. вкр. об. 0,2
Евкалімін	зовн. р-н 0,025 %
Ектерицид	р-н 0,5 %
Етакридин (Етакридину лактат)	мазь 3 %
Етоній (Мазь етонію)	мазь 0,5 %

ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Одним із ускладнень фармакотерапії є алергічні реакції, що розвиваються після прийому ліків. Алергенами в таких випадках можуть бути як самі препарати (антибіотики, сульфаніламід, новокаїн, лікувальні сироватки і т.д.), так і їх метаболіти, які в організмі зв'язуються з білками, створюючи повноцінний антиген. Відмінною особливістю антигенів є здатність стимулювати імунокомпетентні клітини, що виділяють антитіла. При взаємодії антигена з антитілами на мембрані тучних клітин, останні руйнуються із звільненням біологічно-активних речовин – медіаторів алергії: гістаміну, серотоніну, простагландинів. Саме ці речовини беруть участь у механізмах розвитку загальних і місцевих алергічних реакцій.

Фармакотерапія алергічних станів складна і включає наступні етапи:

1. Пригнічення реакції гістаміну з гістамінорецепторами – антигістамінні засоби.
2. Гальмування реакцій антиген-антитіло за допомогою глюкокортикоїдів.
3. Стабілізація мембран сенсibiliзованих тучних клітин з метою гальмування в момент дегрануляції виходу медіаторів алергії – кромогліциєва кислота.
4. Посилення розкладу гістаміну шляхом накопичення гістамінази.
5. Гальмування утворення антитіл – імунодепресивні засоби, глюкокортикоїди.

Чільне місце в патогенезі розвитку алергічних реакцій належить гістаміну. Інактивується гістамін ферментом гістаміназою, яку синтезують слизові. Збуджуючи H1-рецептори, гістамін активує в клітинній мембрані фосфоліпазу. Завдяки цьому, внаслідок ряду хімічних перетворень виникають умови, що зумовлюють поступання кальцію в клітину, який впливає на скорочувальну функцію непосмугованих м'язів. Діючи на H2-гістамінорецептори, гістамін активує аденілатциклазу і посилює утворення ц-АМФ у клітині, що призводить до посилення секреції слизової оболонки шлунка.

Гістамін викликає розширення капілярів, підвищення проникності судинних стінок, розвиток набряку, зменшення об'єму циркулюючої плазми, згущення крові, зниження артеріального тиску, спазм непосмугованих м'язів бронхів за рахунок подразнення H1-гістамінорецепторів; посилення викиду адреналіну (як наслідок рефлекторного подразнення мозкової частини надниркових залоз), тахікардію, посилення секреції шлункового соку за рахунок подразнення H2-гістамінорецепторів слизової оболонки шлунка.

У розвитку усіх алергійних реакцій беруть участь поряд із гістаміном інші біологічно активні речовини, особливо серотонін. Периферійна дія серотоніну пов'язана з подразненням специфічних серотонінових рецепторів, що призводить до скорочення непосмугованих м'язів матки, кишечника, бронхів, звуження кровоносних судин, підвищення швидкості агрегації тромбоцитів.

Фармакомаркетинг

Кількість у світі				Перелік нових препаратів
INN	Торговельні марки	Поновлення за INN (останні 5 років)	% поновлення в групі	
99	1204	8	8,1%	Цетиризин (Зиртек, Цетрин), левокарбастин (Гістимет), сетастин (Лодерикс), азатадин (Оптимін), хлорфенірамін (Пенірамін), меквітазин (Прималан), зафірлукаст (Аколат), монтелукаст (Сингуляр)

Класифікація та препарати

Блокатори H ₁ -гістамінових та серотонінових* рецепторів	Мембраностабілізатори та анти-медіаторні засоби*	Глюкокортикостероїди	Селективні антагоністи лейкотриєнових D ₄ -рецепторів, комбіновані*
Оксатомід Хлоропірамін Азеластин Медгідролін Лоратадин Клемастин Терфенадин Квіфенадин Прометазин Ципрогептадин* Дифенгідрамін Дименгідринат	Кромогліцјева к-та Кетотифен Фенспірид*	Преднізолон Будезонід Гідрокортизону бутират Триамцинолону ацетонід Мометазону фуорат Дексаметазон'	Зафірлукаст Монтелукаст натрію Клариназе*

Механізм дії

Блокада H1-гістамінорецепторів по типу конкурентного антагонізму з гістаміном, усунення підвищеної чутливості клітинних мембран (особливо, непосмугованих м'язів) до вільного активного гістаміну (антигістамінні препарати). Клариназе знижує збудливість специфічних серотонінових рецепторів.

Ципрогептадин, фенспірид блокують гістамінові та серотонінові рецептори, знижують репродукцію цитокінів.

Оксатомід, кромогліцјева к-та, кетотифен стабілізують мембрани тучних клітин.

Глюкокортикостероїди пригнічують розвиток імунних реакцій, зменшують вивільнення гістаміну, знижують продукцію антитіл.

Зафірлукаст, монтелукаст натрію селективно інгібують лейкотриєнові D₄-рецептори.

Фармакодинаміка

Антигістамінні засоби викликають ефекти, протилежні гістаміну:

- 1) звужують периферичні капіляри, підвищують АТ;
- 2) зменшують проникність стінок капілярів, запобігають розвитку набряку тканин, спричиненого дією гістаміну;
- 3) усувають спазм непосмутованих м'язів бронхів, матки і кишківника;
- 4) послаблюють реакцію організму на вільний активний ендогенний і екзогенний гістамін;
- 5) діють антиадренергічно (усувають тахікардію);
- 6) чинять антисеротонінову дію.

Крім цього, засоби для лікування алергічних захворювань викликають фармакологічні ефекти:

Антиалергічний (усі препарати);

Седативний (оксатомід, прометазин, дифенгідрамін, хлоропірамін, клемастин, ципрогептадин, кетотифен, фенспірид);

Снодійний (хлоропірамін, клемастин);

Протиблювотний (прометазин, дифенгідрамін, дименгідринат);

Протизапальний (прометазин, дифенгідрамін, кромогліцева кислота, кетотифен, глюкокортикостероїди, зафірлукаст);

Імунодепресивний (глюкокортикостероїди);

Потенціюючий (прометазин, дифенгідрамін, хлоропірамін, ципрогептадин);

Зменшення спазму непосмутованої мускулатури бронхів та проникності капілярів (всі антиалергічні засоби, крім дименгідринату і зафірлукасту).

Порівняння протигістамінних препаратів, які блокують H₁-рецептори

Фармакологічні властивості	Димедрол	Тавегіл	Супрастин	Дипразин	Діазолін	Фенкарол	Терфенадин	Лоратадин
Протигістамінна активність	++	+++	++	++++	++	++	++	++
Тривалість дії в годинах	4 – 6	8 – 12	4 – 6	4 – 6	до 24-48	6 - 8	12 – 24	24
Вплив на центральну нервову систему	седативний снотворний	незначний се- дативний	виражений седативний	виражений седативний	—	незначн. седатив- ний	незначн. седа- тивний	незначн. се- дативний
М - холіноблокуюча дія	—	незначна	+	+	—	незначна	—	—
Подразна дія	+(п/ш)	+(п/ш)	+(п/ш)	+(п/ш)	+(у сере- дину)	+(у середину)		
Анестезуюча дія	+	+	+	+	+	+		

Показання до застосування та взаємозамінність

Стани, що потребують десенсибілізації організму і лікування істинних алергійних захворювань:

- анафілактичний шок, набряк Квінке (лоратадин, терфенадин, хлоропірамін, квіфенадин, ципрогептадин, глюкокортикостероїди, крім мометазону фуорату);
- бронхіальна астма (оксатомід, лоратадин, терфенадин, хлоропірамін, кромогліцєва к-та, кетотифен, фенспірид, преднізолон, будезонід, гідрокортизону бутират, триамцинолону ацетонід, дексаметазон, зафірлукаст, монтелукаст натрію);
- кропив'янка, алергічний дерматит, риніт, сінна пропасниця (блокатори H₁-гістамінових та серотонінових рецепторів, кромогліцєва к-та, кетотифен, глюкокортикостероїди, клариназе);
- ревматизм, системний червоний вовчак (фенспірид, глюкокортикостероїди крім дексаметазону);
- морська та повітряна хвороба (прометазин, дименгідринат).

Побічна дія

Побічними ефектами при застосуванні антигістамінних препаратів є сухість у роті, анорексія, диспепсичні розлади, запаморочення, головний біль, уповільнення психічних процесів, загальна слабкість, сонливість.

При застосуванні дименгідринату можливе порушення акомодациї.

При застосуванні ципрогептадину підвищується апетит.

Хлоропірамін у деяких хворих викликає подразнення слизової оболонки шлунка.

Побічні ефекти кромогліцєвої кислоти незначні, проявляються місцево.

Кетотифен справляє седативну дію, підсилює дію алкоголю.

Зафірлукаст, монтелукаст викликають головний біль, диспепсичні явища.

Протипоказання

Квіфенадин, лоратадин, мембраностабілізатори не призначають жінкам в перші 3 місяці вагітності.

Антигістамінні препарати не приймаються вдень особами, праця яких потребує швидкої рухової та психічної реакції.

Антигістамінні препарати з вираженим холінолітичним ефектом протипоказані при глаукомі та гіпертрофії передміхурової залози.

Хлоропірамін протипоказаний при виразковій хворобі шлунка та 12-палої кишки, запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Клемастин, астемізол, ципрогептадин, терфенадин не можна застосовувати при вагітності та лактації.

Клемастин не слід призначати дітям до 6 років.

Мембраностабілізатори протипоказані при індивідуальній непереносимості, кромогліцєва кислота – при астматичному статусі, дітям до 5 років.

Антагоністи лейкотриєнових D₄-рецепторів не призначають для усунення бронхоспазму при гострому приступі бронхіальної астми.

Фармакобезпека

Антигістамінні засоби несумісні з антикоагулянтами, промедолом, блювотними, М-холіноміметиками, трициклічними антидепресантами, стрептоміцином, неоміцином, канаміцином.

Оксатомід, дифенгідрамін, хлоропірамін, ципрогептадин, фенспірид не слід сумісно вживати з барбітуратами, снодійними та седативними засобами, наркотичними анальгетиками, транквілізаторами.

Терфенадин, лоратадин не можна застосовувати одночасно з кетоконазолом, ітраконазолом, еритроміцином, циметидином.

Дифенгідрамін несумісний з вітаміном С, натрію бромідом, гентаміцином.

Розчин інталу не слід інгалувати у суміші з розчином бромгексину г/х та амброксолу г/х.

Лікування кетогифеном у хворих з бронхіальною астмою та бронхообструктивним синдромом слід відмінити поступово.

Необхідна обережність квіфенадину при приписуванні хворим з тяжкими захворюваннями серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, печінки.

Через ускладнення антигістамінних препаратів: запоморочення голови, уповільнення психічних процесів, загальна слабкість, сонливість і навіть глибокий сон не можна вживати їх під час роботи.

До їжі приймають дименгідринат, фенспірид, зафірлукаст.

Після їжі приймають мебгідролін, квіфенадин, ципрогептадин.

Під час їжі приймають хлоропірамін, кетотифен.

Порівняльна характеристика препаратів

Еталонним препаратом “нічних” антигістамінних засобів є **дифенгідрамін**. Крім специфічного антагонізму з гістаміном, дифенгідрамін характеризується рядом інших властивостей, основна з яких – пригнічуючий вплив на ЦНС. Вона виявляється седативним і снодійним ефектами.

Крім того, дифенгідрамін має гангліоблокуючий, протизапальний, місцевоанестезуючий і противоблоковотний (як центральний холіноблокатор) ефекти. Дифенгідрамін чинить спазмолітичну дію. Він потенціює дію снодійних, нейролептичних засобів, місцевих анестетиків, знижує температуру тіла.

Прометазин у порівнянні з дифенгідраміном дає дуже сильний, тривалий, повільно наступаючий протигістамінний та потенціюючий ефекти, чинить гіпотермічну і протикашльову дію.

Хлоропірамін поряд з антигістамінним виявляє виражений седативний ефект. Препарат чинить подразнюючу дію, тому при роботі з ним треба дотримуватися правил безпеки.

Клемастин більш активний, ніж дифенгідрамін, діє триваліше (8 – 12 годин). Потенціює дію алкоголю, тому в процесі лікування не можна вживати алкоголь. Не впливає на ЦНС.

Еталонним препаратом “денних” антигістамінних засобів є **мебгідролін** – активний протигістамінний препарат. Відрізняється від дифенгідраміну і хлоропіраміну тим, що не виявляє седативного і снодійного ефектів. Добре переноситься хворими.

Квіфенадин – активний протигістамінний препарат. Інактивує гістаміназу, має більш вибірково протизапальну дію у порівнянні з іншими антигістамінними препаратами. Не чинить пригнічувальної дії на ЦНС, мало токсичний, добре переноситься хворими. Ефективний при полінозах. У деяких випадках ефективний при толерантності до інших антигістамінних засобів.

Оксатомід запобігає виділенню медіаторів алергії із тучних клітин, пригнічує ЦНС, підсилює дію засобів, що пригнічують ЦНС. Призначають 2 рази на добу.

Терфенадин - селективний H_1 -гістамінолітик. Швидко всмоктується, через 1 годину створюється ефективна концентрація в крові. Застосовують при алергічному риниті, полінозах (у 85% хворих ефект настає на 1 добу), кропив'ящі, екземи, алергії при переливанні крові.

Лоратадин володіє протиалергічною, спазмолітичною, антиексудативною, протисвербіжною дією. Протиалергічна дія спостерігається через 30 хвилин, триває 24 години. Призначають 1 раз на добу.

Азеластин випускається у вигляді назального спрею. Його застосовують для лікування та профілактики алергічних ринітів та аденосинуситів.

Ципрогептадин блокує серотонінові та H_1 -гістамінорецептори, зменшує спазмогенні та інші ефекти, що викликає серотонін. Крім того, має седативний, холінолітичний ефекти.

Дименгідринат застосовують для запобігання та усунення проявів морської та повітряної хвороби, при нудоті, блювоті різного походження.

Крамогліцьева кислота блокує входження в тучні клітини Са; стабілізує мембрани тучних клітин, перешкоджаючи їх дегрануляції. Протигістамінної активності по відношенню до вільного гістаміну не має. Препарат є специфічним засобом для лікування бронхіальної астми у хворих молодого віку, та у яких не розвинутий ще пневмосклероз. Він чинить профілактичну дію на розвиток астматичного приступу, тому для купування гострих приступів препарат не застосовується. Ефект настає повільно, через 2 – 4 тижні від початку лікування.

Кетотифен володіє властивістю пригнічувати реакцію на гістамін, що вже виділився, та ФАТ.

Фенспірид справляє антигістамінну, антисеротонінову, антибрадікінінову дію. Знижує набряк та гіперсекрецію слизової, зменшує бронхоспазм, пригнічує ЦНС.

Глюокортикостероїди ефективні при будь-якій алергічній реакції. Однак застосування їх обмежене через сильну побічну дію. Тому вони використовуються при тяжких (анафілактичний шок) і середньої тяжкості (сироваткова хвороба, набряк Квінке) алергічних реакціях, а також при тяжких прогресуючих захворюваннях алергічної природи (колагенози).

Зафірлукаст та монтелукаст натрію - конкурентні антагоністи лейкотриєнових рецепторів, які є складовою частиною повільно реагуючої субстанції анафілаксії. Препарати зменшують: скоротливу активність непом'ягченої мускулатури дихальних шляхів, проникність судин, вміст клітинних та позаклітинних факторів запальної реакції в дихальних шляхах, реактивність бронхів при вдиханні алергенів, запобігаючи бронхоспазму.

У комплексній терапії алергічних станів використовують засоби симптоматичної терапії: адреноміметики (адреналін), бронхолітики міотропної дії (еуфілін). При появі місцевих алергічних реакцій на шкірі широко застосовують у клініці кальцію хлорид, кальцію глюконат.

Перелік препаратів

INN, (Торгова назва)	Форма випуску
Азеластин (Алергоділ)	краплі 0,05%, табл. вкр. об. 2 мг
Дименгідринат (Дедалон, Драміна)	табл. 50 мг
Діфенгідрамін (Аллергин, Димедрол)	табл. вкр. об. 25 мг; р-н д/і 1%; табл. 20; 50; 100 мг; суп. рект.
Квіфенадин (Фенкарол)	табл. 25 мг
Клемастин (Агастен, Ангістан, Ривтагіл, Тавегіл, Гелджин-Г)	табл. 1 мг; р-н д/і 1 мг/мл; сироп 0,01%

Лоратадин (Агістам, Кларитин, Лорфаст, Флоридан)	табл. 10 мг; сироп 0,001 г/мл
Мебгидролін (Діазолін, Омерил)	драже 0,05; сироп 0,01 г/мл
Оксатомид (Барпет, Тинсет)	табл. 0,03
Прометазин (Атисол, Дипразин, Піпольфен, Сомінекс, Фенерган)	р-н д/і 10 мг/мл; табл. вкр. об. 10; 25 мг
Терфенадин (Бронал, Гістадин, Ритер, Селден, Тамагон, Телдан, Трексил, Терфена, Трилудан)	табл. 60; 120 мг; сироп 6 мг/мл, сусп. per os 6 мг/мл
Хлоропірамін (Супрастин)	табл. 25 мг; р-н д/і 20 мг
Ципрогептадин (Перитол, Протадин)	табл. 4 мг; сироп 0,4 мг/мл
Зафірлукаст (Аколат)	табл. 20 мг
Кетотифен (Астафен, Бронітен, Денерел, Задиген, Зеросма, Кетасма, Позитан, Стафен, Френасма)	табл. 1 мг; сироп 0,002 г/мл; капс. 1 мг
Кромогліциєва кислота (Аерокром, Бікромат, Вівідрин, Інтал, Іфірал, Кромодоз, Аерозоль, Кромогексал, Кромоглін, Лекролін, Налкром, Оптикром, Талеум, Хай-Кром)	наз. аер. 20 мг/мл, аер. інг. 1 мг/доз.; краплі очні 2%
Монтелукаст (Сингуляр)	табл. жув. 5 мг
Фенспірид (Пневморел, Респірид, Ереспал)	табл. 80 мг; сироп

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

INN – міжнародна непатентована назва ліків	ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності
АГ – аміноглікозиди	ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
АДФ – аденозиндифосфат	ЛТ – лютеотропний гормон
АКТГ – адренкортикотропний гормон	МАО – моноамінооксидаза
амп. – ампули	МК – мінімальна інгібуюча концентрація
АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент	МК – мінералкортикостероїд
АСК – ацетилсаліцилова кислота	млн – мільйон
АТ – артеріальний тиск	НА – наркотичні анальгетики
АТФ – аденозинтрифосфат	наз. аер. – назальний аерозоль
АЦ – аденілатциклаза	НАД – никотинаміддинуклеотид
БАР – біологічно активні речовини	наст. – настойка
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини	наст. спирт – настоянка спиртова
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я	ННА – ненаркотичні анальгетики
ВОТ – внутрішньочинний тиск	НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби
ВРО – вільнорадикальне окислювання	НСL – хлористоводнева кислота
г/х – гідрохлорид	ОД – одиниця дії
Г-6ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа	олій. р-н – олійний розчин
ГАМК – гамма-аміномасляна кислота	ор. гел. – оральний гел.
ГВРЗ – гостре вірусне респіраторне захворювання	ОЦК – об'єм циркулюючої крові
ГЕБ – гематоінцефалічний бар'єр	ПАБК – пара-амінобензойна кислота
ГІНК – гідразиднізонікотинова кислота	пак. – пакет
ГК – гіпертонічний криз	ПАСК – пара-аміносаліцилова кислота
ГКС – глюкокортикостероїди	ПГ – простагландини
ГП – глікопептиди	пор. – порошок
гран. – гранули	р-н рег. ос – розчин для внутрішнього використання
ГТФ – гуанізинтрифосфат	р-н д/інф. – розчин для інфузій
ГХ – гіпертонічна хвороба	РНК – рибонуклеїнова кислота
ГЦ – гуанілатциклаза	РС – респіраторно-синдитіальна
ДАК – дегідроаскорбінова кислота	РФ – рилізінг-фактор
ДАЦТ – дезацетицшефотаксим	СГ – серцеві глікозиди
дез. – дезінфекційний	СНІД – синдром набутого імунодефіциту
див. – дивись	ССС – серцево-судинна система
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота	ст. – століття
ДОКСА – дезоксикортикостерону ацетат	суп. піхв. – супозиторії вагінальні
ЕРФ – ендотеліальний релаксуючий фактор	сусп. рег. ос – суспензія для внутрішнього використання
зов. р-н – зовнішній розчин	сух. рег д/і – суха речовина для ін'єкцій
ЗПСО – загальний периферійний опір судин	табл. – таблетки
ІМ – інфаркт міокарда	табл. "шип" – таблетки шипучі
ІНФ – інтерферон	табл. вкр. об. – таблетки вкриті оболонкою
ІХС – ішемічна хвороба серця	табл. дисп. – таблетки, які диспергуються
капс. – капсули	табл. піхв. – таблетки піхвові
капс. кишк. розч. – капсули кишково розчинні	табл. жув. – таблетки жувальні
КОМТ – катехол-О-метилтрансферази	ТГ – тригліцериди
конц. – концентрат	туб. – туба
к-та – кислота	ФАР – фармакологічно активна речовина
ЛГ – лютеїнізуючий гормон	ФАТ – фактор агрегації тромбоцитів
ліоф. пор. – ліофільний порошок	фл. – флакони
ЛП – ліпопротеїди	
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності	

хв. – хвилини

ХМ – хіломікрон

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ц-АМФ – циклічний аденозинмонофосфат

ц-ГМФ – циклічний гуанетидинмонофосфат

ЦНС – центральна нервова система

ЦОГ – циклооксигеназа

ЧСС – частота та сила серцевих скорочень

шамп. – шампунь

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЕДТА – етилендіамінтетраоцтова кислота

ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

- А.Т.10, 179
 Абадокс, 372
Абакавір, 417
 Абактал, 389
 Абергін, 84, 167
 Абігуаніл, 400
 Абомін, 216, 222
 Абринак, 134, 282
Абсикцимаб, 245
 Абутол, 404
 Авелізін, 220, 251
 Авелокс, 386
 Авіверсол, 408
 Авірал, 243, 312
 Автоклор, 427
 Агастен, 450
 Агіолакс, 289
 Агістам, 451
 Агістан, 450
 Адалат, 312, 335
 Адаміцин, 375
 Адвантак, 282
 Адверзутен, 161, 326
 Адебіт, 175
 Адегон, 160
 Адельфан-Езидрекс, 335
Адеметіонін, 183
Аденозин трифосфат, 222
Аденозину фосфат, 222
 Аденозинтрифосфорна кислота, 243, 302
 Аденокард, 243
 Аденокор, 243
 Адеприл, 97
 Адеситрин, 312
Адифенін, 130
Адіурекрин, 163
 Адкортил, 189
 Адонізід, 293
 Адреналіну гідротартрат, 153
 Адреналіну гідрохлорид, 153
 Адренор, 153
 Адріабластин, 275
 Адріацин, 275
 Аерокром, 451
 Аеролін, 153, 202
 Аеросоніт, 312
 Азактам, 360
 Азалептин, 75
Азаметонію бромід, 135
 Азантак, 282
Азапропазон, 49
Азатадин, 445
 Азектол, 311
Азелаїкова кислота, 432
Азеластин, 445
 Азивок, 375, 430
Азитроміцин, 373, 428
 Азитроцин, 375, 430
 Азитидин, 423
Азлоцилін, 354
 Азмакорт, 189
 Азонам, 361
 Азрол, 153
 Азтатин, 350
Азтреонам, 360
 Азулфідин, 400
Акарбоза, 172
 Акатинол мемантин, 80
 Аквадон343
 Акватрикс, 343
 Аквафор, 336
 Акловір, 422
 Аклотин, 251, 351
 Акнеміцин, 375
 Аколлат, 445
 Акопекс, 359
 Акортин, 188
 Аксетин, 368
Активоване вугілля, 107
 Аксиноксо, 275
 Актикорт, 188
 Актилізе, 251
 Актиферин, 262
 Актівегін, 222
 Актрапід НМ, 171
 Актрапід НС, 172
 Акупро, 327, 334
 Албіотик, 384
Алверин, 276
 Алдизем, 335
 Алдинамід, 404
 Алдоміл, 326
 Алекс Робітусин, 112
 Алексан, 276
 Алемоксан, 75
 Алергін, 450
 Алзолам, 69
 Алкадил, 334
 Алкаїн, 104
 Алкеран, 275
Алклометазон, 180
 Алкоміцин, 379
 Алергодиол, 450
Алілестренол, 191, 197
Алмазілат, 276
 Алое лінімент, 243
 Алое сироп, 243
 Алопексі, 334
 Алоперидин, 75
 Алопрол, 153
Алпразолам, 65
 Алпракс, 69
 Алпрес, 161, 326
 Алсукрал, 282
 Алтдизем, 312
Алтемікс, 12
 Алтодор, 254
 Алуцент, 153
 Альбетол, 160, 327
 Альбутерол, 202
 Альгедрат, 111
 Альгімаф, 390
 Альдазин, 75
 Альдактон, 343
 Альдарон, 311, 318
 Альдецин, 188
 Альдомет, 326
 Альдоспірон, 343
 Альмагель, 107, 277
 Альмацин, 359
Альтеплаза, 246
 Альтрамет, 282
 Альфа-Токоферол
 Ацетат, 216, 262, 351
 Альфаферон, 423
 Альфацет, 368
Альфентаніл, 33
 Альфогель, 281
Альфүзозин, 154
 Альциблок, 282
 Алюгастин, 276
 Алюгастрин, 282
 Алюмаг, 107, 276
Алюмінію фосфат, 107, 276
Амантадин, 81, 417
 Амарил, 172
 Амбен, 254
Амбенонію хлорид, 127
 Амбробене, 116
Амброксол, 112
 Амброксол 3Т, 116

Амбролен, 116
Амен, 206, 275
Амисульприд, 70
Амівалекс, 293
Амідазин, 404
Амізил, 69
Амізол, 97
Амізон, 49
Аміка, 379
Амікар, 254
Амікацин, 376
Амікін, 379
Амікозит, 379
Аміксид, 93
Аміксин, 417
Аміл-Ко, 343
Амілорид, 337
Амін, 359
Аміназин, 75
Аміналон, 101
Амінацил, 404
Амінеурин, 97
Аміноакрихін, 405
Аміноглутетимід, 264
Амінокапронова к-та, 252
Аміномал, 343
Амінометилбензойна к-та, 252
Амінор, 193
Амінофілін, 337
Аміодакор, 311, 318
Аміодарон, 301, 314
Амітал, 57
Амітон, 97
Амітриптилін, 93
Амлодипін, 301, 327
Амлодипін 3Т, 311, 335
Амобарбітал, 57
Амован, 61
Амогландин, 201
Амокси-Вольф, 359
Амоксилав, 359
Амоксициліну тригідрат, 354
Амоксон, 359
Аморолфін, 409
Амослес, 359
Ампізид, 359
Ампік, 359
Ампіокс, 355, 359
Ампісудилін, 359
Ампіцид, 359
Ампіцил, 359
Ампіциліну натрієва сіль, 359

Ампіциліну тригідрат, 354
Амринон, 293
А-Мульсин форте, 216
Амфетаміну сульфат, 90
Амфобен, 383
Амфоглюкамін, 409
Амфомонорал, 416
Амфотерицин В, 409
Амфоцил, 416
Анадіол, 196
Анадур, 196, 275
Анакур, 196, 275
Анальгет, 44
Анальгін, 49
Анандрон, 275
Анаприлін, 161, 312, 319, 327
Анаркон, 43
Анастрозол, 189
Анацид, 107
Ангизем, 312
Ангінін, 350
Ангіоприл, 334
Ангірол, 282, 289
Андипал, 44
Андріол, 195, 275
Андроксон, 254
Андрокур, 276
Анекаїн, 107
Анестезин, 107
Аніфед, 312
Анквін, 389
Анкербін, 351
Анкотил, 409
Анксил, 69
Анксиоліт, 69
Анопірин, 251
Ансейд, 49
Антак, 282
Антарес, 62
Антелепсин, 80
Антеовін, 202
Антепсин, 282
Антикатарал Едиген, 44
Антиліріум, 130
Антиструмін, 431
Антиструмін-Дарниця, 243
Антитромбін III, 245
Антифунгол, 416
Антихоліну́м, 130
Антибет, 175
Антодин, 282
Анторфін, 43

Антра, 282
Антраль, 282
Антрасенін, 293
Анфел, 409
Анфін, 43
Апаурин, 69, 80
Апізартрон, 222
Апik хроміум піколінат, 172
Апілак, 222
Апілепсин, 80
Апкосул, 283
Апо-Амітриптилін, 97
Апо-Атенол, 160, 311, 319
Апо-Бромокриптин, 84, 167
Апо-Верап, 312, 319, 335
Апо-Галоперидол, 75
Апоген, 379
Апо-Гідро, 343
Апо-Глібурид, 175
Апо-Дилтіаз, 312
Апо-Діазепам, 69, 80
Апо-Діотіаз, 335
Апо-Доксі, 375
Апо-Іміпрамін, 97
Апо-Капто, 334
Апо-Клонідин, 326
Апо-Клоразепат, 69
Апо-Мепробамат, 69
Апоморфіну гідрохлорид, 43
Апо-Надол, 161, 319
Апоневрон, 93
Апо-Оксазепам, 69
Апо-Піндол, 161, 312
Апо-Піроксикам, 56
Апо-Спайро, 343
Апо-Сульфатрим, 399
Апо-Тамокс, 275
Апо-Тетра, 372
Апо-Тіоридазин, 75
Апо-Трайгекс, 84
Апо-Трифлуперазин, 75
Апо-Флуоксетин, 97
Апо-Фолік, 216, 262
Апресин, 334
Апресолін, 334
Апровель, 327, 335
Апротинін, 216
Апрофен, 130
Апулеїн, 188
Арален, 427
Аргосульфан, 400
Ардуан, 140

Арелікс, 336, 343
 Арехін, 427
 Аримідекс, 189
 Ариніл, 282
 Аристокель, 189
 Аритмал, 107, 319
 Арифон, 343
 Арітмол, 319
Армін, 127
 Аромазин, 189
Артикаїн, 104
 Артикаїн-3Т, 104
 Артрекс, 55
 Артротек, 55
 Артремін, 56
 Арубендол, 153
 Арумет, 188
 Арутерол, 202
 Арутропід, 134
 Арфлоркс, 389
 АСА, 251
 Асербон, 334
 Аскопар, 44
Аскорбінова кислота,
 207, 255, 345
 Аскофен, 44
 Аспаркам, 319
 Аспізол, 49
 Аспірин, 55
 Аспро, 55, 251
 Асталін, 202
 Астафен, 451
 Астмал, 153, 202
 Астмопент, 153
 Атаканд, 327
 Атаракс, 69
 Атарин, 422
 Атен, 160, 311, 319
 Атеніл, 311
 Атенобене, 160, 311, 319
 Атенолан, 311
Атенолол, 154, 302,
 314, 321
 Атенолол 3Т, 160, 311,
 319, 326
 Атеносан, 160, 319
 Атероміксол, 345
 Аткардил, 160, 311, 319
Аторвастатин, 345
 Атралкситин, 368
 Атрикан, 409
 Атровент, 134
 Атрозон, 188
 Атроед, 134, 319
 Атропін-Дарниця, 319

Атропіну сульфат, 130,
 314
 АТФ-лонг, 243
 Аугментин, 359
 Аурисан, 443
 Ауробін, 180
 Афеноксин, 389
 Афлордерм, 180
 Африн, 153
Ацебутолол, 154, 302,
 314, 321
 Ацедипрол, 80
Ацеклідін, 321
 Ацекор, 160, 312, 319,
 327
 Ацелізін, 55, 251
Аценокумарол, 246
 Ацепрес, 334
 Ацеприл, 334
Ацетазоламід, 337
 Ацетамінофен, 49
 Ацетамокс, 343
Ацетарсол, 428
 Ацетат свинцю, 107
Ацетилдигоксин бета,
 294
Ацетилсаліцилат
лізину, 49
Ацетилсаліцилова
кислота, 50, 246
Ацетилхолін, 121
 Ацетилхоліну хлорид,
 126
Ацетилцистеїн, 112
Ацетомепрегенол, 191
 Ацефен, 101
 Ацигерпін, 422
 Ацик, 422
Ацикловір, 417
 Ациклостад, 422
 Ацилок, 282
 Ацилок-Е, 282
 Ацилпірин, 55, 251
 Аципеп, 282
 Ацифеїн, 251
 Аципаміл, 312, 319, 335
 АЦЦ, 166
 Байпен, 359
 Байпресол, 326
 Байтерин, 389
Бакампіцилін, 354
 Бактекод, 399
 Бакинор, 389
 Бактифлоркс, 389
 Бактокс, 359
 Бактопен, 359

Бакторедукт, 399
 Бактрим, 399
 Бактробан, 379
 Баліз-2, 439
 Бамбек, 142
Бамбутерол, 142
 Бантенол, 405
 Бапресан, 153, 326
 Баралгін, 44
 Баралгін М, 49
 Барбілетте, 61, 80
 Барбіфеніл, 61, 80
 Барбопент, 61, 80
 Баризин, 312
 Барклід, 153
 Барнетил, 75
 Барпет, 451
 Бартел драгз
 гідрокортизонова мазь,
 188
 Басад, 372
 Батрафен, 417
Бацитрацин, 375
 БД-Рокс, 375
 Бебідент, 107
 Беглінор, 175
 Беклазон, 188
 Беклазон легке дихання,
 188
Бекламід, 76
 Беклат, 188
 Бекловент, 188
 Беклоджект 250, 188
 Беклокорт, 188
 Бекломет, 188
Беклометазон, 180
 Беклофорт 188
 Бекодиск, 188
 Беконазе, 188
 Бекотид, 188
 Бекуніс, 293
 Белкоміцин, 379
 Белодерм, 188
 Белоїд, 62
 Белок, 312, 319, 327
 Белустин, 275
Бемегрид, 84
 Бемекор, 301
 Бемітил, 98
Бенактизин, 65
Бенброперин, 112
 Бен-Гей, 50
Бендазол, 327
 Бенеміцин, 384, 404
Бензазеприл, 327
 Бензакне, 443

Бензалконію хлорид, 202

Бензатин

бензилпеніцилін, 354, 427

Бензидамін, 49

Бензилпеніцил, 359, 428

Бензилпеніциліну натрієва і калієва солі, 354, 428

Бензобаміл, 80

Бензобарбітал, 79

Бензогексоній, 138

Бензоїлбарбаміл, 76

Бензоїлпероксид, 432

Бензойна кислота, 432

Бензокаїн, 104

Бензоклідину г/х, 65

Бензонал, 80

Бензотеп, 264

Бензофуурокаїн, 104

Бенседин, 69, 80

Бенсеразид, 80

Бенциклан, 277

Бепаск, 404

Бепридил, 303

Берлідорм, 61

Берлікорт, 189

Берлінсулін Н Базаль,

171

Берлінсулін Н Нормаль,

171

Берліцетин, 383

Берломук, 116

Берлоцид, 399

Беролазе, 244

Бероміцин, 359

Беротек, 153, 202

Берофор, 423

Бесалол, 130

Бетабел, 188

Бетаган, 154, 321

Бетадин, 443

Бетадол, 161

Бетаїну цитрат, 283

Бетакард, 311

Бетакеп, 161

Бетакорт, 188

Бетакортал, 188

Бетаксол, 154, 321

Беталок, 161, 312, 319,

327

Бетамак, 75

Бетаметазон, 180

Бета-мікотер, 188

Бетам-Офтал, 188

Бетаназе, 175

Бетапресин, 154, 321

Бетаферон, 423

Бетновейт, 188

Бетоптик, 154, 321

Бефінігу

гідроксинафтаат, 405

Бефол, 93

Бефорал, 43

Бігумаль, 427

Бізалакс, 293

Бійохінол, 428

Бікалутамід, 193

Біклор, 368

Біклотимол, 432

БІКНУ, 275

Бікоміцетин, 375

Бікромат, 451

Білем, 275

Білігнін, 283

Білтрицид, 409

Б-інсулін-S, 172

Біовіталь, 215, 262

Біовіталь Вітамін Е, 216,

262, 351

Біодроксил, 368

Біокортекс, 188

Біоектра Магній 200

Форте, 112

Біопразол, 282

Біосед, 222

Біотропін, 168

Бісакодил, 289

Бісептол, 399

Біскурон, 251

Бісмоверол, 428

Бісол, 293

Бісолназал Плюс, 116

Бісольвон, 116

Бісопролол, 154, 321

Біфенамід, 351

Біфоназол, 409

Біфонал гель, 416

Біцилін, 430

Біцилін-5, 354

Бластовін, 274

Бластокарб, 275

Бластолем, 276

Бластоцин, 275

Блексон, 399

Бленоксан, 274

Блео, 274

Блеоміцин, 264

Блеоцин, 274

Блокальцин, 312, 335

Блокацид, 282

Блокотен, 160, 319

Блокотенол, 311

Бовізол, 409

Болуол, 350

Бонцефін, 368

Боракс, 432

Борна кислота, 432

Бриканіл, 153

Бримоциклін, 372

Бринальдикс, 343

Бриспорин, 368

Бристаген, 379

Бритлофекс, 142

Бродацилін, 359

Брозерин, 326

Брозерпін, 161

Бромазеп, 69

Бромазепам, 65

Бромгексин, 112

Бромергон, 84, 167

Бромідем, 65

Бромізовал, 56

Бромокриптин, 81, 163

Бромокриптин-Ріхтер,

167

Бронітен, 451

Бронхоклар, 117

Бронхікум, 113

Бронховалеас, 153, 202

Бронхокод, 117

Бронхопронт, 116

Бронхотурбінал, 188

Бронхофит, 113

Бротизолам, 56

Бруламіцин, 379

Брусниці листя, 337

Брустан, 44

Брюамбутол, 44

Брюсемід, 343

Брютамоп, 202

Будезонід, 180, 445

Бузерелін, 264

Букарбан, 173

Букрол, 175

Бумекайн, 104

Буметанід, 336

Бупівакаїн, 104

Бупівакаїн-М, 107

Бупремен, 43

Бупренорфін, 33

Бура, 443

Буринекс, 343

Бускопан, 134

Бускулізін, 134

Бусульфан, 258, 264

Бутадіон, 56

Бутамбен, 104
 Бутамід, 175
Бутамірат, 112
 Бутезин пікрат, 104
Бутилскополамініу бромід, 130
Бутілгідрокситолуол, 222
Буторфанол, 33
 Буфадерм, 49
Буфексмак, 49
 Буфенокс, 336, 343
 Буферин, 251
 Буфонамін, 175
Буформін, 172
 Вагістат, 409
 Вагос, 134
 Ваготил, 434
 Вазкотен, 311
 Вазокардин, 161, 312, 319, 327
 Вазотек, 334
 Валеран, 65
Валзартан, 327
 Валідол, 107, 302
 Валікор, 112
 Валиум, 69, 80
 Валодерм, 188
 Валокоормід, 62
 Валорон, 43
 Вальпорал, 80
Вальпроєва кислота, 76
Вальпромід, 76
 Вампілокс, 355, 359
 Ваніцид, 404
 Ванквін, 409
 Ванколед, 379
Ванкоміцин, 376
 Ванкоміцин-Тева, 379
 Ванкоцин, 379
 Ванміксан, 376
 Вектавір, 417
Векуронію бромід, 138
 Велбан, 274
 Велбе, 274
 Велоцеф, 368
 Велферон, 423
 Венітан, 251
 Венофер, 262
 Вентер, 282
 Вентикульмін, 153
 Вентолін, 153
 Вепезид, 275
 Вепікомбін, 359
 Веракард, 312, 319, 335
 Веракор, 312, 319, 335
 Вералок, 335
 Вераміл, 335
 Верапабене, 312, 319, 335
Верапаміл, 301, 314
Верапамілу г/х, 327
 Вермізол, 408
 Верміракс, 408
 Вермокс, 408
 Веро-лозартан, 335
 Верошпірон, 343
 Верублен, 274
 Верцеф, 368
 Весистол, 301
 Веталог, 389
 Віаферон, 423
 Вібраміцин, 369, 372
 Вівідрин, 451
Вігабатрин, 76
 Вігератин, 283
 Вігерит-К, 84
Відарабін, 417
 Відекс, 417
 Візін, 142
 Вікаір, 107, 276
 Вікалін, 107
 Вікасол, 216, 254
 Віктан, 65
Вілоказин, 93
 Вільпрафен, 375
Вінбластин, 264
Віндезин, 264
 Вінізоль, 439
 Вінкорам, 301
 Вінкрес, 274
Вінкрисин, 264
 Віноксин, 301
Вінорельбін, 264
 Віокс, 49
Віоміцин, 400
 Віпраксин, 222
 Віпросал, 222
 Віразол, 423
 Віра-МП, 417
 Вірамул, 417
 Вірасепт, 417
 Вірегіт-К, 422
 Віролекс, 422
 Віру-Мерц, 417
 Віскальдикс, 335
 Віскен, 161, 312
 Віскор, 251, 312
Вісмуту субцитрат колоїдний, 107, 276
 Вітабакт, 432
 Вітадрал, 216
 Вітамін D, 216
 Вітамін А, 216
 Вітамін В, 216
 Вітамін В₁₂, 215, 262
 Вітамін В, 215
 Вітамін В, 216, 262
 Вітамін В, 215
 Вітамін В, 215, 262
 Вітамін С, 251
 Вітамін К, 216
 Вітамін Р, 211
 Вітамін РР, 215
 Вітамін С, 215, 262, 350
 Вітогенат, 283
 Вітрум, 207
 Вітрум Вітамін Е, 216, 262
 Вітрум Вітамін С, 215, 262
 Віферон, 423
 Віцеїн, 222
 В-мокс, 359
 Вобенол, 178
 Вокадин, 443
 Вольтарен, 55
 Вормекс, 408
 Вормін, 408
 Вумон, 275
Габапентин, 76
 Габрорал, 375, 379
 Галазолін, 153
Галантамін, 127
 Галдолу деканоат, 75
 Галідол, 75
 Галідор, 281
Галопаміл, 301, 327
 Галопер, 75
Галоперидол, 70
 Галопріл, 75
 Галстена, 283
 Гамакс, 408
 Гамалон, 101
 Гаманеурин, 101
Гамма-аміномасляна кислота, 98
Ганцикловір, 417
 Гаразол, 379
 Гарденал, 61, 80
 Гастерин-гель, 281
 Гастрил, 134, 282
 Гастріал, 282
 Гастрозем, 134, 282
 Гастрозол, 282
 Гастромен, 134, 282
 Гастропакс, 282

Гастролін, 134
Гастросидин, 282
Гастрофарм, 276
Гастрофіт, 276
Гевілон, 350
Гексавіт, 207
Гексадрепс, 432
Гексаметилентетрамін, 403
Гексаметонію бензосульфонат, 135
Гексамідин, 80
Гексаспрей, 432
Гексестрол, 189
Гексобендин, 303
Гексопреналін, 197
Геларгін, 189
Гелусил-лак, 276
Гельмінтокс, 409
Гелюсил, 276
Гемзар, 274
Геміневрин, 57
Гемітон, 153, 326
Гемфіброзил, 345
Гемцитабін, 264
Ген-Гліб, 175
Ген-Золерол, 282
Ген-Каптоприл, 334
Генотропін, 168
Ген-Сальбутамол, 202
Гентамін, 379
Гентаміцин, 376
Гентацикол, 379
Гентоцин, 379
Ген-Ультразол, 399
Генцин, 379
Геопен, 359
Гепабене, 283
Гепалів, 289
Гепа-Мерц, 282
Гепар Композитум, 283
Гепареген, 289
Гепарибене, 350
Гепарин, 246, 345
Гепарин-Ріхтер, 350
Гепасол, 283
Гепастерил-А, 283
Гепастерил-Б, 283
Гепатофальк Планта, 283
Гепатофіт, 283
Гептрал, 288
Гербесер, 312, 335
Гереф, 162
Геровітал, 207
Герпекс, 422

Гертокалм, 282
Герфонал, 93
Герцептин, 263
Гестанін, 193, 201
Гестенорону капроат, 264
Гестринон, 191
Гефарнат, 276
Гефарніл, 276
Галуронідаза, 222
Гібернал, 75
Гібітан, 444
Гігроній, 138
Гігротон, 343
Гідазепам, 65
Гідантал, 80, 319
Гідралазину г/х, 327
Гідрокортизон, 180
Гідрокортизону 17-бутират, 180, 445
Гідроксизин, 65
Гідроксихлорохін, 424
Гідролізат казеїну, 222
Гідроокис алюмінію, 107
Гідроперит, 343
Гідротальцид, 276
Гідротіазид, 343
Гідрохлоротіазид, 337
Гікамтин, 275
Глемал, 175
Гілукор, 161, 319, 326
Гілустенон, 312
Гінасан, 191
Гіне-Лотримін, 416
Гініпрал, 201
Гіно-Дактарин, 416
Гінол II, 206
Гінорил, 416
Гіно-Трозид, 409
Гіперіцин, 93
Гіперніал, 312
Гіперстат, 334
Гіпертан, 343
Гіпертонал, 334
Гіповазе, 326
Гіпоназе, 161
Гіпотіазид, 343
Гіраблок, 389
Гірамід, 389
Гірудод гел, 246
Гірчичник, 112
Гістадин, 451
Гістепс, 61, 80
Гістимет, 445
Гістодил, 282

Главерал, 282
Главосан, 191
Глаксена, 293
Гламід, 175
Глапроз, 69, 80
Глаувент, 116
Глауфокс, 389
Глауцину г/х, 112
Глібамід, 175
Глібен, 175
Глібенкламід, 172
Глібетік, 175
Глібіл, 175
Глібутид, 175
Глізид, 175
Гліквідон, 172
Гліклазид, 172
Глікомет-500, 175
Глікон, 175
Глімерид, 172
Глімістада, 175
Гліорал, 175
Глітізол, 175
Гліфазин, 172
Гліформін, 175
Гліцерол тринітрат, 301
Гліциризинова кислота, 417
Глован, 206
Глудантан, 81
Глутамінова кислота, 222, 345
Глутаргін, 282
Глутоксим, 400
Глюкагон, 294
Глюкобай, 175
Глюкобене, 175
Глюкоза, 243
Глюкозамін, 222
Глюкоред, 175
Глюкостерил, 243
Глюкофаг, 175
Глюренорм, 175
Гозерелін, 264
Гоматропіну гідробромід, 130
Гонадорелін, 163
Гонадотропін менопаузний, 163
Гонадотропін хоріонічний, 163
Гоноформ, 359
Гоптен, 327
Гормоплекс, 191
Гравістат, 206

- Грамокс А, 359
 Грамокс Д, 359
 Граноцит, 258, 262
 Гранудоксі, 372
Грепафлоксацин, 386
Гризеофульвін, 409
 Грипоцид, 44
 Громан, 334
 Гропринозин, 417
 Гросептол, 399
 Грофібрат, 351
 Грюнаміцин синоп, 375
 Грюнамокс, 359
Гуанфацин, 142
Гуанфацинуг/х, 321
 Гуардоцин, 379
 Гуарем, 351
 Губка гемостатична, 252
 Гумбікс, 254
 Гутталакс, 293
 Даксин, 188
 Дактарин, 416
Дактиномицин, 264
 Далацин, 384
Дальтепарин натрію, 245
 Дальфаз, 154
 Дальфаз СР, 154
Даназол, 163
 Данатрол, 167
 Дановал, 167
 Даноген, 167
 Данокрин, 167
 Данола, 163, 167
 Даоніл, 175
 Дапотум Д, 175
 Даприл, 334
 Дараприм, 427
 Дарвон, 33
 Дароб, 161, 319, 321, 326
 Дастозин, 112
 Даунобластин, 274
 Даунозом, 274
Даунорубіцин, 274
 Дафнеджин, 417
 ДГ-Ерготамін, 202
 Дедоксил, 359
 Дедомпіл, 359
Дезамінооксітоцин, 197
**Дезоксикортикостеро
ну ацетат**, 180
Дезоксирибонуклеаза, 216
Дезонід, 180
 Декадерм, 188
 Декадрон, 188
 Дека-Дураболін, 196, 275
 Декамевіт, 207
Декаметоксин, 433
 Декаріс, 408
 Декорт, 168
 Дексабене, 188
 Дексаква, 243
 Дексалон, 188
 Дексамед, 188
Дексаметазон, 180, 445
 Декса-Риноспрей, 188
 Декснор, 178
 Дексона, 198
Декстро́за, 222
Декстрометорфан, 112
Декстропропаксифен, 33
 Делатіл, 427
 Делімун, 243, 312
 Делспектин, 384
 Делфен, 206, 432
 Дельфікорт, 189
 Деместріл, 191
 Деметрин, 65
Демокситоцин, 162, 197
 Денан, 351
 Денерел, 451
 Де-нол, 112, 281
 Депакін, 80
 Депамід, 76
 Делерзолон, 188
 Депідол, 75
 Депо-Інсулін-S, 172
 Депо-Кліновір, 206
 Депо-Медрол, 188
 Депоніт, 312
 Депо-Провера, 206, 275
 Депо-Прогевера, 206
 Депостат, 274
 Депразолін, 161, 326
 Депрекс, 97
 Депресан, 334
 Деприм, 97
 Депринол, 97
 Дептоприл, 334
 Деринат, 220
 Дермазин, 400
 Дермакорт, 188
 Дермалар, 189
 Дерматоп, 180
 Дерместрил, 202
 Дермідон, 443
 Дермозолон, 180
 Дермотрозид, 409
 Деситин, 432
 Десквам, 443
 Десконазал, 153
Десмопресин, 163
 Десмоспрей, 167
 Дефламон, 282
 Джасприн, 55, 251
Джозаміцин, 372
 Джунглі з мінералами, 207
 Дибазол, 335
 Дивігель, 191, 202
 Дигідантоїн, 80
 Дигідергот назальний спрей, 160
 Дигідрал, 179
Дигідроерготаміна мезилат, 154
Дигідротахістерол, 178
 Дигілонг, 301
 Дигісидин, 301
Дигітоксин, 293
 Дигітрин, 301
 Дигнобета, 160, 311, 319
 Дигновер, 312, 319, 335
 Дигноконстант, 312
 Дигокор, 301
Дигоксин, 293
Диданозин, 417
 Дизокорт, 319
Дизопірамід, 314
Дикалій клоразепат, 65
 Дикам, 69, 80
Дикарбіну г/х, 70
 Диклобене, 55
 Диклокаїн, 50
 Диклореум, 55
 Диклотрид, 70
 Диклофенак натрію, 50
 Диклофенак ретард, 55
 Диклоцин, 55
 Дикорантил, 343
 Диксарит, 362
 Диксибон, 75
 Дилакор, 301, 312, 335
 Дилатренд, 154
 Дилкоран, 303, 312
 Дилтізем, 335
 Дилтисан, 312
Дилтіазем, 301, 327
 Дильрен, 335
 Димедрол, 450
Димеколін, 138
Димеколіну йодид, 135

Димекор, 301
Димеморфан, 112
Дименоксолол г/х,
33, 112
Динабак, 372
Динаболон, 196
Дина-Кірк, 312
Динакрин, 335
Динезин, 84
Динерик, 191
Дипідолор, 43
Дипіридамо́л, 246, 302
Диплацин, 138
Дипразин, 451
Дипримол, 312
Дири́трома́цин, 372
Диротон, 334
Дисоль, 222
Дистигміну бромід,
127
Дита́мін, 160
Дитилі́н, 140
Дитразину́ цитрат, 405
Дитрим, 390
Дитримі́н, 303
Дифе́нілтропіну́ г/х, 81
Дифе́нін, 80, 319
Дифлюкан, 409
Диформі́н, 175
Дифуре́кс, 343
Дихлоросал, 343
Дицино́н, 254
Діабери́т, 175
Діабета, 175
Діабетон, 175
Діазеклеќс, 69
Діазем, 312
Діазепабене, 69, 80
Діазепам, 65, 76
Діазепекс, 80
Діазокси́д, 327
Діазолі́н, 451
Діакарб, 343
Діакорди́н, 312, 335
Діама́нтови́й зеле́ний,
433
Діане-35, 202
Діанті, 175
Діапам, 69, 80
Діасектра́л, 312, 319, 327
Діастабо́л, 172
Діафілі́н, 343
Дібуно́л, 243
Дігноброксо́л, 116
Дігноконста́нт, 335
Діетазину́ г/х, 81

Діетилсти́льбестро́л, 264
Дименгідринат, 445
Диместро́л, 189
Дінабіоти́к, 361
Динопро́ст, 197
Динопро́стон, 197
Діован, 327, 335
Діюні́н, 43
Діпоспа́н, 188
Діпроле́н, 188
Дифе́нгідрамі́н, 445
Дляно́с, 153
Д-Мед, 188
Добужект, 153, 319
Добута́мін, 142, 293,
314
Добутре́кс, 153, 319
Дові́цин, 372
Додеќс, 216, 262
ДОКСА, 188
Докса́зозин, 154, 321
Доксал, 372
Доксе́пін, 93
Доксибене, 372
Доксигекса́л, 372
Доксила́мін, 56
Доксими́цин, 372
Доксици́клін, 369, 428
Доксі-Ка́пс, 372
Доксі-Та́бс, 372
Доксо́лем, 275
Доксо́рубци́н, 264
Докст, 372
Доку́зат на́трію, 289
Долапент, 43
Долматил, 75
Доломо́л, 49
Долта́рд, 43
До́міфену́ бромід, 443
Дона, 243
Доналгі́н, 56
Донормі́л, 57
До́памі́н, 142, 293
До́паміну́ гідро́хлорид,
153
Допан, 262, 276
Допастат, 153
Допафле́кс, 84
Допегі́т, 326
Дорале́зе, 154, 321
Дорзола́мід, 336
Дорикс, 372
Дорміку́м, 61
Дормути́л, 61
Дорна́за альфа, 112
Достине́кс, 142

Досуле́пін, 93
Дофа́мін, 153
Доце́таксел, 264
Драмі́на, 450
Дрі́л відха́ркуючий, 117
Дропе́ридо́л, 70
Дро́станоло́н, 193
Дрота́верин, 276, 302
Дубова́ кора, 107
Дувади́лан, 142, 197
Дуге́н, 206
Дульколо́кс, 293
Дуога́страл, 134, 282
Дуразепа́м, 69
Дураце́рбол, 161
Дураце́ф, 368
Дутак, 343
Дюроге́зик, 43
Дюфала́к, 293
Еберсе́пт, 416
Евіто́л, 216, 262, 351
Евкаба́л, 113
Евкали́мін, 433
Егі́лок, 161, 312, 319, 327
Егіфе́рон, 423
Егіфілі́н, 343
Егло́ніл, 70
Еда́трекса́т, 264
Едемід, 343
Еди́цин, 379
Едні́т, 334
Езери́ну са́ліцилат, 130
Езидре́кс, 343
Екзаци́л, 254
Екзацино́н, 189
Екзоде́рил, 416
Екіба́р, 326
Екізо́л, 409
Ековент, 153
Екода́кс, 416
Еко́назол, 409
Екофе́нак, 55
Ексе́места́н, 189
Екслю́тон, 206
Експа́зол, 399
Ексте́нцілі́н, 359, 430
Екстра́кт Ало́е рі́дкий,
222, 243
Екстра́кт ало́е рі́дкий д/л,
243
Екстра́кт артишо́ків, 282
Екстра́кт ва́леріа́ни, 62
Екстра́кт елеу́тероко́у
рі́дкий, 101
Екстра́кт ка́ва-ка́ва, 62
Екстра́кт левзе́ї, 101

Екстракт родіюли рідкий, 101
Ектерицид, 433
Ектофер, 262
Елантан, 312
Еленіум, 69
Елівел, 97
Елоком, 180
Елоксатин, 263, 275
Елоксацин, 264
Елюгель, 444
Ельдерин, 49
Ель-метацин, 55
Ембутал, 61, 80
Е-Міцин, 375
Е-мокс, 359
Емоксипін, 222
Емосинт, 167
Еналаприл, 327
Енам, 334
Енап, 334
Енап Н, 335
Енбутол, 404
Ендурацин, 215
Ендурон, 336
Енербол, 101
Ензапрост-Ф, 197, 201
Ензистал, 216
Енімакс, 289
Еноксапарин натрію, 245
Еноксацин, 386
Еноксор, 389
Ентакапон, 80
Ентеродез, 222, 244
Ентеросгель, 107
Енцефабол, 101
Епервудин, 417
Епіал, 80
Епівір, 417
Епіген, 417
Епігент, 379
Епікоцилін, 359
Епінефрин, 142
Епірубіцин, 264
Епітрим, 399
Епоетин омега, 254
Епомакс, 254, 262
Епоцелін, 362, 268
Ерацин, 275
Ербісол, 283
Ергамізол, 408
Ергокальциферол, 207
Ергометрию малеат, 197
Ерготал, 197

Ерготам, 160
Ерготамін, 197
Ерготоп, 161
Еремфат 600, 384
Ереспал, 451
Еригексал, 375
Еридерм, 375
Ерик, 375
Ериніт, 312
Ерисод, 222
Еритромід, 375
Еритроміцин, 372, 428
Еритропед, 375
Еритропоетин людини, 255
Еритростим д/і, 254
Еритро-Тева, 375
Еритроцин, 375
Ерициклін, 372
Еркоквін, 427
Ерозид, 282
Еротекс, 202
Ероцин, 375
Есенціале, 283
Есенціале Форте, 289
Ескандин, 142
Ескацеф, 368
Есклім, 191, 202
Еспа-Бутіл, 134
Еспа-Ліпон, 350
Еспа-Ліпон ін'єкції, 215
Еспол, 107
Естазолам, 65
Естивал, 117
Естоцин, 43, 117
Естрадерм, 191, 202
Естрадіол, 189
Естрадіола діпропіонат, 191, 197
Естрадурін, 275
Естріол, 189
Естрогель, 191, 202
Естрогени кон'юговані, 189
Естрон, 189, 197
Естрофем, 191
Естрофемінал, 189
Естулік, 153, 326
Етазицин, 319
Етазол, 400
Етазол-натрію, 400
Етакридин, 433
Етакридину лактат, 443
Етакринова кислота, 337
Етамбутол, 400

Етамзилат, 252
Етаперазин, 75
Етацизин, 314
Етибі, 404
Етидиніз, 312
Етидоксин, 372
Етизем, 335
Етил лофлазепат, 65
Етилбісумацетат, 246
Етил-карбоксибенілтіазолідин-ацетат, 258
Етиломорфіну г/х, 33
Етимізо, 84
Етинілестрадіол, 189, 264
Етифоксин, 65
Етіомід, 404
Етіонамід, 400
Етмозин, 319
Етодолак, 49
Етоній, 433
Етопозид, 264
Етопозиду фосфат, 264
Етосуксимід, 76
Етофемат, 49
Еуглюкон, 175
Еудексо, 188
Еуноктин, 61, 69
Еутензин, 343
Еутірокс, 178
Еуфілін, 294, 343
Еуфлекс, 275
Еухлор, 383
Ефедрину гідрохлорид, 142
Ефералган, 49
Еферокс, 179
Ефлоран, 282
Ефуранол, 97
Жектофер, 255
Желатиноль, 222, 252
Женінтим, 432
Жинофільм, 206, 432
Завис плаценти для ін'єкцій, 222
Загретол, 80
Задитен, 451
Задорин, 372
Заліза гідроокис полімальтозний комплекс, 255
Заліза сахарат, 255
Заліза сульфат, 255
Заліза хлорид, 255
Заліза фумарат, 255

Залізо-декстран, 255

Зальцитабін, 417

Замоцилін, 359

Занозар, 275

Заноцин, 389

Зантак, 282

Зафірлукаст, 445

Зенакс, 69

Зенусин, 312, 335

Зеппол, 80

Зерит, 423

Зеросма, 451

Зестрил, 334

Зетсил, 359

Зидовудин, 417

Зиксорин, 283

Зильден, 312

Зимакс, 375, 430

Зимет, 220, 244

Зимован, 61

Зинамід, 404

Зинат, 368

Зинацеф, 368

Зинерит, 372, 375

Зинопрост, 201

Зипрекса, 70

Зиртек, 445

Зитазоніум, 275

Зіаген, 417

Зидосан, 423

Зоацид, 282

Зовіракс, 422

Золадекс, 274

Золдак, 69

Золофт, 93

Золпідем, 56

Зомакс, 375, 430

Зомактон, 168

Зоматропін, 168

Зопіклон, 56

Зуклопентиксол, 70

Іоопамін, 142

Ібустрин, 251

Ібутилід, 314

Івадал, 57

Ізадрин, 153, 319

Ізаман, 289

Ізафенін, 289

Ізепаміцин, 375

Ізо Мак, 312

Ізозид 2000, 404

Ізоконазол, 409

Ізоксупрін, 142, 197

Ізоланід, 301

Ізолонг, 312

Ізомоніт Гексал, 312

Ізоніазид, 400

Ізопреналін, 142

Ізоприносин, 243, 312

Ізоптин, 312, 319, 335

Ізопто-Карбахол, 126

Ізопто-карпін, 126

Ізосорбід динітрат, 301

Ізосорбід мононітрат,

301

Ізотамін, 404

Ізофан інсулін НМ, 171

Ізофра, 379

Ізоцилін, 259

Ікорал, 312, 319, 327

Іксел, 93

Ікс-Преп, 293

Імдур, 312

Імекс, 372

Імізин, 97

Іміпенем, 360

Іміпенем-циластатин,

360

Іміпрамін, 93

Іміфос, 275

Імован, 57

Імокс, 359

Імпрамін, 97

Інвенол, 175

Інвіразе, 423

Інворил, 334

Інгакорт, 180

Індап, 343

Індапамід, 337

Індапсан, 343

Індерал, 161, 312,

319, 327

Індиनावір, 417

Індобене, 56

Індобуфен, 246

Індометацин, 50

Індометацинова мазь, 56

Індорамін, 154, 321

Іногем, 350

Інозин, 222, 312

Інозин пранобекс, 417

Інозіе-Ф, 243, 312

Інокаїн, 104

Інокор, 301

Інолір, 372

Інсулін амінохінурид,

169

Інсулін для ін'єкцій

нейтральний, 169

Інсулін людський, 169

Інсулін Мініленте SP, 172

Інсулін нейтральний

розчинний, 169

Інсулін Семілонг СМК,

172

Інсулін Суперленте SPP,

172

Інсулін цинк-суспензія

людський змішаний,

169

Інсулін-семіленте, 172

Інсуліну ізофану

людського суспензія,

169

Інсулін-цинк суспензія

аморфна, 169

Інсулін-цинк-суспензія

кристалічна, 169

Інсулін-цинк-суспензія

кристалічна людська,

169

Інсулрап GPP, 171

Інсулрап SPP, 171

Інтал, 451

Іntenкордин, 312

Інтерлок, 423

Інтермедин, 162

Інтерферон β -1b, 417

Інтерферон α -2b, 417

Інтерферон- β 417

Інтрон А, 423

Інтропін, 153

Інфлагесик плюс, 56

Інфузамін, 222

Інхібейс, 327

Іонол, 243

Іпрадол, 201

Іпратропій бромід, 130

Іпронал, 62

Ірбесартан, 327

Іринотекан, 264

Іруксол, 216, 380

Іруксол Моно, 244

ІС 5 Моно-ратіофарм,

312

Ісепаміцин, 375

Ісипен, 359

Ісрадіпін, 301, 327

Ітраконазол, 409

Ітроміцин, 375

Ітроп, 134

Іфавіренц, 417

Іфірал, 451

Іфімол, 49

Іфіцеф, 368

Іфіципро, 389

Іфосфамід, 263

Іхтамол, 433
Іхтіол, 443
Йенаметидин, 282
Йеноксифен, 275
Йод, 443
Йодин, 432
Йодиол, 443
Йодонат, 443
Йодопірон, 432
Йодоформ, 443
Йохімбекс-Гармонія, 160
Йохімбін, 154
Каберголін, 142
Кабікіназа, 220, 251
Кавізид, 404
Калан, 312, 319, 335
Калвіскен, 161
Калімін, 130
Каліпоз дюрантний, 243
Каліпоз пролонгатум, 243
Каліфіг, 293
Калію йодид, 222, 428
Калію перманганат, 432
Калію та магнію аспарагінат, 314
Калію хлорид, 222
Калію глутамінат, 243
Калмепам, 65
Калмоперон, 56
Калмпроуз, 69, 80
Калсмін, 61
Кальгам, 215
Кальцемін, 207
Кальцигарт, 312
Кальципарин, 350
Кальцитонін, 178
Кальцитрин, 179
Кальцій хлористий, 244, 254
Кальцію бензамідосаліцилат, 400
Кальцію глутамінат, 350
Кальцію глюконат, 222
Кальцію пангамат, 207
Кальцію пантотенат, 207
Кальцію хлорид, 222, 252
Кампіцилін, 359
Кампто, 275
Камфора, 89
Каназол, 409
Канаміцин, 376

Кандесартан, 327
Канестен, 416
Канефрон, 337
Канренол, 343
Кантек, 282, 289
Капастат, 404
Капечитабін, 263
Капозид, 335
Капотен, 334
Капотен-Дарниця, 334
Капреоміцину сульфат, 400
Каптол, 161, 312
Каптопрес-Дарниця, 335
Каптоприл, 327
Карафат, 282
Карбаєтопендецинію бромід, 432
Карбазохром, 252
Карбактін, 112
Карбальдрат, 276
Карбамазепін, 76
Карбамід, 343
Карбапін, 80
Карбахолін, 121
Карбендазим, 404
Карбеніцилін, 354
Карбідин, 75
Карбокромен, 302, 312
Карболен, 112
Карболова кислота, 443
Карболонг, 107
Карбоплат, 27
Карбоплатин, 264
Карбоцистеїн, 112
Карбритал, 61, 80
Карбутамід, 172
Карведилол, 154
Кардацет, 246
Кардизем, 335
Кардикет, 312
Кардикс, 312
Кардикс Моно, 312
Кардјамід, 89
Кардіовален, 293
Кардіотоксин, 301
Кардіофіт, 62
Кардура, 154, 321
Кариндацилін, 351
Карміноміцин, 264
Кармустин, 264
Карсил, 289
Картеолол, 154, 319
Картрол, 154, 319
Карубіцин, 275
Касадан, 69

Касодекс, 193
Катапресан, 153, 324
Катенол, 160, 311, 319
Катерген, 283
Квадроприл, 335
Квенсил, 427
Кверцетин, 215
Кветіапін, 70
Квіфенадин, 445
Квінаприлу г/х, 327
Квінолокс, 389
Квіноцид, 424
Квінтор, 389
Квіти пижма, 405
Квіти полину цитварного, 405
Квіти ромашки, 107
Кейтен, 368
Келфізин, 400
Кенакорт, 189
Кеналог, 189
Кестоцид, 409
Кетасерин, 327
Кетасма, 451
Кетоконазол, 409
Кетонал, 56
Кетопрофен, 50
Кеторолак, 44
Кетотифен, 442
Кетоцеф, 368
Кетракс, 408
Кефадим, 368
Кефексин, 368
Кефлекс, 368
Кефлін, 368
Кефотекс, 368
Кисень, 222
Кібернін, 245
Кінілентин, 319
Кірин379, 384
Кірол, 389
Клавігренин, 160
Кларіназе, 445
Кларитин, 451
Кларитроміцин, 373
Клафоран, 368
Клацид, 375
Клексан, 245
Клемастин, 445
Кленасма, 153
Кленбутерол, 142
Клеоцин, 384
Кліацил, 359
Кліварин, 245
Клімара, 191, 202
Кліміцин, 384

Кліндаміцин, 380
Кліновіл, 206, 275
Кліон, 282
Кліон Д, 409
Кліфт, 301
Клобекс, 359
Клозапін, 70
Клозаполь, 75
Клозарил, 75
Клозіна, 404
Клоксан, 75
Клоксапен, 359
Клоксацилін, 354
Клометіазол, 57
Кломід, 191
Кломіфен, 191
Кломіфенцитрат, 189
Клоназепам, 76
Клонекс, 80
Клонідин, 142, 320
Клонірит, 326
Клонопін, 80
Клопамід, 337
Клопідогрел, 245
Клопиксол, 70
Клорцеф, 368
Клостерол, 195
Клостилбегіл, 191
Клотримазол, 409
Клофазолін, 326
Клофезон, 50
Клофелін, 153, 326
КМГТ-Мікогел, 416
Коаксил, 97
Коамід, 255
Коверекс, 327, 334
Кодеїн, 33
Кодеїну фосфат, 43, 112
Коензим-В, 244
Козаар, 334
Кокарбоксилаза, 222
Коксайд, 384, 404
Коксилазе, 244
Колагеназа, 216, 222
Колалізін, 220, 244
Колестипол, 345
Колістин, 379
Колпогін, 191
Колхамін, 264
Комбантрин, 409
Комбіцид, 399
Комбутол, 404
Компазін, 70
Компенсан, 276
Комтан, 80

Конвулекс, 80
Конвульсофін, 80
Конет, 360
Конкор, 154, 321
Континуін, 202
Контраспазмін, 153
Контрикал, 222, 243
Контролок, 276
Концептрол, 206, 432
Ко-проксамол, 44
Копацил, 50
Кора крушини, 289
Корагоксин, 301
Корангін, 312
Корандил, 334
Корапейс, 319
Корвалол, 62
Корвамін, 312
Корвасал, 312
Корверт, 314
Корвітол, 161, 312, 319, 326
Коргард, 161
Корглікун, 293
Корданум, 161, 312
Кордарон, 311, 318
Кордафен, 335
Кордафлекс, 335
Кордекс, 161, 312
Кордемура, 301
Кордигіт, 293
Кордилокс, 312, 335
Кордипін, 312, 335
Кордіамін, 89
Кордіум, 303
Корилокс, 319
Коринфар, 312
Користодигін, 301
Корінь алтея, 112
Корінь кітятки, 112
Корінь кульбаби, 107
Корінь солодки, 112
Кормагnezин, 244, 293, 335
Корнам, 154, 161, 326
Кореневище айру, 107
Корнутамін, 202
Коротенол, 311
Коротроп, 301
Кортейд, 188
Кортесал, 188
Кортидекс, 188
Кортикотропін, 163
Кортил, 188
Кортонітол, 180
Кослан, 56

Космеген, 274
Котарніну хлорид, 197
Котрибене, 399
Котрим, 399
Ко-тримоксазол, 390
Котримол, 399
Кофеїн бензоат натрію, 80, 90
Краплі Бронховерн, 116
Кредекс, 154
Кремген, 376
Креон, 220, 244
Криксан, 375
Криксиван, 423
Кристапен, 359, 430
Кристепін, 335
Кристовін, 274
Кромо доз. Аерозоль, 451
Кромогексал, 451
Кромоглин, 451
Кромогліциєва кислота, 445
Кропоз, 312
Ксанакс, 69
Ксанеф, 334
Ксанор, 69
Кселода, 263
Ксенікал, 216, 221, 345
Ксероформ, 107
Ксефокам, 49
Ксилобене, 153
Ксилодонт, 107, 319
Ксилокаїн, 107, 319
Ксилометазолін, 142
Ксинорен, 443
Ксипамід, 336
Ксоподерм ТТС, 134
Куксацилін, 359
Курантил, 251, 312
Кутерид, 188
Лабеталол, 154, 321
Ладогар, 167
Лазикс, 343
Лазолван, 116
Лайтан, 62
Лаксакодил, 293
Лаксбене, 293
Лаксигал, 293
Лактин, 163
Лактодель, 84, 167
Лактраза, 216, 221
Лактулоза, 289
Ламівудин, 417
Ламізіл, 416
Ламіктал, 80

Ламінарид, 293
Ламіфібан, 245
Ламоз, 69
Ламотриджин, 76
Ланатозид, 293
Ланвіс, 275
Ланзап, 276
Ланікор, 301
Ланіпрамід, 301
Ланітол, 301
Ланоксин, 301
Ланреотид, 162
Лансопрозол, 276
Лантозид, 293
Ларіаго, 427
Ларіам, 423
Ларозил, 97
Ласпал, 49
Ластет, 275
Латікорт, 188
Лацидипін, 327
Лаципіл, 327
Левамізол, 405
Леваміцин, 383
Левобунолол, 154, 321
Леводопа, 81
Леводропропізин, 112
Левокарбастин, 415
Левомепромазин, 70
Левоміцетин, 383
Левонова, 206
Левоноргестрел, 202
Левона, 84
Левопронт, 112
Леворин, 409
Леворину натрієва сіль,
416
Левосин, 380
Левотироксин натрій,
176
Легалон, 289
Ледоксина, 276
Лейкеран, 276
Лейкоген, 262
Лейкомакс, 258
Лейпролід, 264
Лековіт С-Са, 207
Лекозим, 220
Леконіл, 153
Лекоптин, 312, 319, 335
Лекролін, 451
Лексиліум, 65
Лексин, 368
Лексотан, 65
Лендацин, 368
Лендормін, 61

Ленограстим, 258
Лепінал, 61, 80
Лепонекс, 75
Лескол, 351
Леспенефрил, 337
Лестерол, 351
Лестид, 350
Летрозол, 182
Лецедил, 282
Лимонник китайський,
101
Лист евкаліпту, 107
Лист кропиви, 252
Лист шавлії, 107
Листя подорожника
великого, 112
Лібексин, 117
Лібот, 243
Лібріум, 69
Лів-52, 283
Лів, 289
Лівал, 195
Лівон-Лак, 293
Лігнокаїн, 107, 319
Лідаза, 216, 243
Лідаприм, 390
Лідемол, 189
Лідестин, 107, 319
Лідокаїн, 104, 314
Лідокард, 107, 319
Ліза, 362
Лізавір, 422
Лізалак, 293
Лізиноприл, 327
Лізорил, 334
Лізоформ, 433
Лізпроінсулін, 168
Лікацин, 379
Ліквіритон, 277
Лікреаза, 220, 244
Ліміцин, 384
Лінамід, 404
Лінестренол, 202
Лінкоміцин, 380
Лінкоцин, 384
Ліноцин, 384
Лінтекс, 409
Ліолів, 282
Ліородин депо, 75
Ліотиронін, 176
Ліотон, 251
Ліпанор, 351
Ліпантил, 351
Ліпобай, 345
Ліподокс, 275

Ліпоєва кислота, 207,
345
Ліпомал, 351
Ліпостат, 351
Ліпофарм Н, 289
Ліпримар, 345
Ліпрохін, 389
Лісалго, 56
Ліфоран, 368
Ліфузол, 433
Лобелін, 121
Лобеліну гідрохлорид,
126
Ловамекс, 350
Ловастатин, 345
Ловастин, 350
Ловір, 422
Лодерікс, 445
Лозартан калію, 327
Локоід, 180
Локрен, 154, 321
Локсарил, 97
Локсуран, 408
Локферон, 423
Ломадей, 404
Ломефлоксацин, 386,
400
Ломір, 312, 335
Ломустин, 264
Ломфлоркс, 389, 404
Лонгачеф, 368
Лонітен, 334
Лопіон, 312
Лопірін, 334
Лопресор, 161, 312, 319,
327
Лопремор НСТ, 335
Лоразепам, 65
Лоратадін, 445
Лорвас, 343
Лоринон, 69, 80
Лоритмік, 319, 326
Лорноксикам, 49
Лорфаст, 451
Лосек, 282
Лотенсин, 327
Лотримін, 416
Лофесидин, 142
Лофенал, 264
Лоцерил, 416
Люкрин Депо, 275
Люмінал, 61, 80
Лютрелеф, 167
М'ята перцева, 107
Маалокс, 107, 277
Мавіталон, 312, 335

Магалфіл, 276
Магальдрат, 276
Магне В₆, 207
Магнію оксид, 107
Магнію сульфат, 222,
255, 289, 327
Мадікур, 408
Мадопар, 81
Мажептил, 75
Мазепін, 80
Мазипредон, 180
Мазь борна, 443
Мазь гепаринова, 246
Мазь етонію, 444
Мазь йодопіронова, 443
Мазь мірамістину, 443
Мазь ністатинова, 416
Мазь саліцилова, 416,
443
Мазь стрептоцидова,
400
Мазь фурацилінова
0,2%, 443
Мазь цинкова, 244
Майкор Нітроспрей, 312
Майкор Ретард, 312
Макмірор, 443
Макровіт, 207
Макрогол, 289
Макропен, 375
Максаквін, 389, 404
Максималон, 282, 289
Максипім, 362, 268
Максомат, 168
Малотилат, 282
Малоцид, 427
Мамоміт, 274
Мандол, 368
Маніл, 175
Манініл, 175
Маніт, 337, 343
Манітол, 343
Марвелон, 202
Марипен, 359
Маркаїн, 107
Маркаїн Спінал, 107
Масло вазелінове, 289
Мафенід, 390
Мебазол, 408
Мегбідролін, 445
Мебендазол, 405
Мебікар, 65
Мевіндин, 350
Мегалак, 276
Мега-Натріумселеніт,
244

Мега-Плазмо-Анти-
Тромб, 245
Мегафен, 75
Мегацілін Орал, 359
Мегейс, 191, 275
Мегентал, 379
Мегестрол, 191, 264
Мегестрон, 206
Медазол, 282
Медамін, 404
Медовент, 116
Медовір, 422
Медогліцин, 384
Медоклазід, 175
Медоміцин, 372
Медостатин, 350
Медоциприн, 389
Медрат, 188
**Медроксипрогестерон
у ацетат**, 202, 264
Медрол, 188
Мезапам, 65
Мезатон, 150
Мезим-форте, 216, 244
Мезлоцилін, 355
Мезокарб, 90
Меквитазін, 445
Меклофеноксат, 98
Мексаза, 222
Мексидол, 222
Мелоксикам, 50
Меларил, 75
Меліктин, 138
Меліпрамін, 97
Мелфалан, 264
Мемантин, 80
Менадіон, 207
Менефлос, 389
Меновазін, 107
Менорест, 191, 202
Ментоклар, 112
Ментол в
ментілізовалераті, 112
Мепивакаїн, 104
Мепикатон, 104
Мепробамат, 65
Мепросциларин, 293
Мепротан, 69
Мерказоліл, 178
Меркаптопурин, 258
Мероміцин, 375
Меронем, 360
Меропенем, 360
Месна, 112
Местеролон, 193
Месулід, 49

Метаквалон, 56
Метакельфін, 424
Метамізол натрію, 44
Метандієнон, 196
Метандріол, 196
Метандростенолон,
195
Метапам, 69, 80
Метациклін, 369
Метацину йодид, 130
Метигуанд, 175
Метизол, 178
Метиклотіазид, 336
Метиландростендіол,
195
Метилдигоксин, 294
Метилдопа, 328
Метилдофа, 321
Метиленовий синій,
433
Метилергобревин, 201
Метилергометрин, 197
**Метил-
оксиметилурацил**, 258
Метилوکситоцин, 197,
201
Метилпреднізолон,
180
Метилтестостерон,
193
Метилурацил, 258, 276
Метиндол, 55
Метіаприл, 327
Метіонін, 222, 345
Метогексал, 161, 313,
319, 327
Метокард, 161
Метолол, 312, 319, 327
Метопролол, 154, 302,
314, 321
Метотрексат, 264
Метранізол, 282
Метро, 282
Метрозин, 282
Метронідазол, 276
Метфорал, 175
Метформін, 172
**Міфенамінова
кислота**, 50
Мефлохін, 423
Мефоксин, 368
Міло зелене, 433
Міло К, 443
Мироцеф, 368
Миртазапін, 93
Міакальцик, 179

Міамбутол, 404
Міансерин, 93
Міарсенол, 428
Мібефрадил, 327
Міглітол, 172
Мідазолам, 56
Мідантан, 84, 422
Мідекаміцин, 373
Мідетон, 80
Міді сульфат, 222, 255
Мідокалм, 80
Мідріацил, 134
Мідрум, 134
Мієлоген, 10
Мієлобромол, 275
Мієлосан, 262
Мізопростол, 276
Мікардис, 327
Мікобутол, 404
Мікогептин, 409
Мікозолон, 180, 409
Міконазол, 409
Мікосептин, 409
Мікоспор, 416
Мікоспорин, 416
Мікостатин, 416
Мікрістин, 251
Мікрогінон-28, 202
Мікролют, 202
Мікронор, 193
Мікрофлоркс, 389
Мікрофолін, 275
Мікрофолін форте, 191
Мілване, 202
Мілеран, 262
Мілецитан, 262
Мілнаципран, 93
Мілринон, 293
Мінізистон, 202
Мініпрес, 161, 326
Мініприл, 334
Мінірин, 167
Міноксидил, 327
Минпростин F_{2α}, 201
Мінона, 327
Міноциклін, 369
Міноцин, 372
Мінтезол, 409
Міобід, 404
Міодарон, 311, 318
Міометрин, 201
Міюстигмін, 130
Мірамістин, 433
Мірапекс, 80
Мірбаніл, 75
Міреніл, 75

Місолин, 80
Мітобронітол, 264
Мітоксантрон, 264
Мітолем, 275
Мітоміцин, 264
Міфегін, 193
Міфепристон, 189
Міцетал, 409
М-Корт, 188
Моваліс, 56
Могадон, 61
Модафініл, 90
Модивід, 368
Модікейт, 75
Модитен, 75
Модіюдал, 90
Модуретик, 343
Моекс, 327, 334
Моєксиприл, 327
Моксіфлоксацин, 386
Моксонідин, 321
Молграмостим, 258
Молевак, 409
Молсидомін, 301
Молсон, 160, 312, 319, 326
Мометазон, 180, 445
Моналазон динатрій, 422
Моноінсулін МК, 171
Моноклін, 372
Монолонг, 312
Мономіцин, 375
Моноприл, 327
Моносуінсулін МК, 171
Монотард НМ, 172
Моночинкве, 312
Монтелукаст, 445
Морадол, 43
Морацизин, 314
Морніфлумат, 49
Морська капуста, 289
Морфілонг, 43
Морфін, 33
МПА 250, 206
Мукалтин, 112
Мукобене, 116
Мукоміст, 116
Мукорбон, 116
Мультабс, 207
Мурелакс, 69
Муроміцин, 379
Мутаміцин, 275
Мучниці лист, 337
Мюсторфан, 263
Набуметон, 49

Навельбін, 274
Надисан, 175
Надолол, 154, 314
Надропарин кальцію, 245
Назакорт, 189
Назенспрей, 153
Називін, 153
Назол, 153
Наком, 81
Налкром, 481
Налоксон, 33
Налоксон-М, 33
Налорфін, 33
Наңдролон, 264
Наңдролону деканоат, 195
Наңдролону фенілпропіонат, 195
Наніпрус, 334
Нанормон, 168
Напентал, 61, 80
Напотон, 69
Наропин, 104
Насіння гарбуза, 405
Насіння гірчиці, 107
Насобек, 188
Настойка аралії, 101
Настойка заманіхи, 101
Настойка йоду 2%, 443
Настойка кореня женьшеню, 101
Настойка півонії, 62
Настойка собачої кропиви, 62
Настойка листя барбариса звичайного, 197
Натаміцин, 409
Натигал, 301
Натоксин, 301
Натрію бензоат, 112
Натрію бромід, 62
Натрію йодид, 222, 428
Натрію нуклеоспермат, 258
Натрію оксибутират, 98
Натрію пікосульфат, 289
Натрію тетраборат, 432
Натрію уснінат, 433
Натрію хлорид, 222
Натрію-йод, 431
Нафтамон, 408

Нафтифін, 409
Небіволіл, 154, 321
Небілет, 154, 321
Небцин, 379
Невірапін, 417
Негафлоск, 389
Нейпоген, 258
Нейробене, 216, 262
Нейронтин, 76
Нейтронорм, 282
Нелорен, 384
Нелфінавір, 417
Нембутал, 61, 80
Неместран, 191
Неміцид, 409
Немоцид, 409
Неоаналпін, 44
Неогемодез, 222, 244
Нео-Гілуризмал, 319
Неодикумарин, 251
Неоезерин, 130
Нео-еуномін, 202
Неозар, 276
Неозепам, 61
Нео-Панаур, 244
Неосептин-Р, 282
Неостигмину метилсульфат, 127
Неотон, 244
Неофлоск, 389
Нептал, 312, 319, 326
Неробол, 196
Нероболіл, 196, 275
Нетилміцин, 376
Нетроміцин, 379
Неурол, 69
Нефазодон, 93
Нефопам, 44
Нефрофлг, 337
Ніаламід, 93
Ніамід, 97
Нібентан, 314
Нівалін, 130
Нідазол, 282
Нідразид, 404
Нідран, 263
Нізолдипід, 327
Нікардипін, 301
Нікетамід, 84
Ніклозамід, 404
Ніклоцид, 404
Нікорандин, 303
Нікотинова кислота, 207
Нілутамід, 264
Німегесик, 56

Німесулід, 49
Німулід, 55
Німустин, 63
Ніприд, 334
Ніпрус, 334
Нісконіприн, 312
Ністатин, 409
Нітацид, 390
Нітрадиск, 312
Нітразадон, 61, 69
Нітразепам, 56, 65
Нітрам, 61, 69
Нітрангін, 312
Ніт-Рет, 312
Нітро Мак, 312
Нітрогліцерин, 301
Нітрогліцерин ретард, 303
Нітрогранулонг, 312
Нітро-Дур, 312
Нітрозометилсечовин а, 264
Нітроксолін, 433
Нітромінт, 312
Нітронг, 312
Нітропектор, 312
Нітропрес, 334
Нітропрусид натрію, 327
Нітросан, 61, 69
Нітросорбід, 312
Нітрофунгін, 417
Нітрофурал, 433
Ніфебене, 312
Ніфедикор, 335
Ніфедипат, 312, 335
Ніфедипін, 301, 327
Ніфекард, 312
Ніфлумова кислота, 50
Ніфлугель, 56
Ніфтолід, 275
Ніфурантел, 433
Ніфуроксазид, 433
Ніфуцин, 443
Ніцелін, 161
Ніцерголін, 154
Новалгін, 49
Новаңдол, 251
Новаспазмол, 153
Новатек, 334
Новембіхін, 264
Новіган, 44
Новідорм, 61
Новінет, 202
Ново-Атенол, 311
Новодигал, 294, 301

Ново-Дипам, 69, 80
Новодрин, 153, 319
Новоіманін, 433
Новокаїн, 107
Новокаїнамід, 314
Ново-Карбамаз, 80
Новолексин, 368
Новонорм, 172
Ново-Пасит, 62
Ново-Перидол, 75
Ново-Празин, 326
Ново-Пранол, 161
Ново-Семід, 343
Ново-Тримел, 399
Ново-Триптин, 97
Новоцеф, 368
Ново-Циметин, 282
Нозепам, 69
Но-кру-ша, 282
Ноксин, 443
5-НОК, 443
Нокспрей, 142
Нолавадекс, 275
Ноліцин, 389
Нон-овлон, 202
Ноноксинол, 202, 432
Ноотроп, 101
Ноотропіл, 101
Но-пен, 43
Норадрек, 153
Норадреналін, 142
Норакін, 84
Норбактин, 389
Норваск, 301, 311, 327
Норвір, 417
Норгалакс, 289
Норгестрел, 203
Нордитропін, 168
Нор-Ексадрин, 153
Норетістерон, 191
Норилет, 389
Норколут, 193
Норкурон, 140
Нормазе, 293
Нормакс, 389
Нормалін, 351
Нормасе, 319
Нормікс, 379
Нормок, 65
Нормолін, 350
Нормортимін, 131
Норплант, 205
Норпролак, 142
Норсульфазол, 400
Нортан, 311
Норфін, 43

Норфлоркс, 389
Норфлорксацин, 386
Норфлорксин, 389
Но-шпа, 282
Но-шпа форте, 282
Нувір, 195, 275
Нуредаль, 97
Нурокаїн, 107, 319
Нью-Аспер, 251
Обзидан, 161
Обін, 312, 319, 327
Оварид, 275
Овестерин, 191
Овестин, 191
Овідон, 202
Оврет, 206
Ойкамід, 101
Окацин, 404
Оксазепам, 65
Оксазил, 130
Оксаліплатин, 263
Оксатомід, 445
Оксацилін, 351
Оксацилін-натрій, 428
Оксациліну натрієва сіль, 359
Оксацин, 389
Окседеп, 97
Окселадин, 112
Оксетакаїн, 104
Окси 5, 10, 443
Оксибупрокаїн, 104
Оксикам, 56
Оксиклорин, 427
Оксилідин, 69
Оксиметазолін, 142
Оксипрогестерону капроат, 191
Оксит, 167
Окситетрациклін, 369
Окситоцин, 163, 197
Оксистин, 201
Оксодолін, 343
Оксолін, 417
Окспренолол, 154, 302
Октокаїн, 107, 319
Октреотид, 163
Окуклія, 153
Оланзапин, 70
Олеандоміцин, 372
Олететрин, 372
Оліговіт, 207
Олікард, 312
Олнокс, 362
Омез, 282
Омезин, 282

Оменат, 282
Омепразол, 276
Омерил, 451
Омізак, 282
Омнадрен, 195
Омнізол, 409
Омнік, 154
Омнопон, 33
Ондена, 274
Онкобластин, 274
Онкокрістин, 274
Онкоплатин, 276
Онкотіотепа, 275
Опіназид, 400
Оптикром, 451
Оптилаза, 220, 244
Оптими́н, 445
Орабет, 175
Орадексон, 188
Ораміцин, 372
Ораніл, 175
Орап, 75
Орастин, 167, 201
Орацеф, 368
Орбеніл, 359
Орвагіл, 282
Орварсан, 430
Оргаметрил, 206
Органест, 206
Орелікс, 368
Оретик, 337
Ориметен, 274
Ориприм, 399
Орлістат, 216, 221, 345
Ормідол, 160, 311, 319
Орнітин, 282
Орніцетил, 282
Ороксин, 178
Ороназол, 416
Орсаніл, 75
Орто-Гінест, 191
Ортосифону лист, 337
Ортофен, 66
Орфо-крем, 206, 432
Орципреналіну сульфат, 153
Осарсол, 430
Осірен, 343
Осмо-Адалат, 312
Оспексин, 368
Оспен, 359
Остофен, 56
Отофа, 384, 404
Отривін, 153
Офлін, 389
Офло, 389

Офлорксацин, 386
Офрамакс, 368
Офтан Пілокарпін 1%, 126
П.Т.Б., 126, 404
Павестезин, 104
Паклітаксел, 264
Пакселадин, 117
Паксил, 93
Палітрекс, 368
Палпін, 319
Памабром, 336
Памба, 254
Панадол, 49
Панангін, 319
Пангрол, 220, 244
Панзинорм, 216
Панкреатин, 216, 222
Панталол, 311
Пантогам, 98
Пантокрин, 101
Пантопразол, 276
Пантоцид, 443
Пантриглі́н, 216
Панцитрат, 220, 244
Папаверин у/х, 302, 327
Папавин, 335
Папазол, 327
Паравіт, 44
Параплатин, 275
Паратіреодін, 178
Парацет, 49
Парацетамол, 44
Паріет, 276
Паркопан, 84
Парлодел, 84, 167
Пармебен, 408
Парнапарин натрію, 245
Пароксетил, 93
Пароміцин, 375
Парседил, 312
Партусистен, 153, 202
ПАСК, 400
Пасоміцин, 400
Паста цинкова, 245
Патентекс Овал, 206
Пахікарпіну гідродид, 135, 197
Певарил, 416
Пексвітал, 207
Пектипронт, 112
Пектусін, 117
Пелентан, 251
ПГЕ, 202

Пелокс, 389
Пемпідину тозилат, 135
Пенамецилін, 359
Пенбак, 359
Пенбутолол, 154, 321
Пенглоб, 354, 359
Пенірамін, 445
V-Пеніцилін, 359
Пеніцилін, 359, 430
Пеніцилін Фау, 359
Пеніциліназа, 216, 222
Пенкрофтон, 193
Пентаеритритилу тетрагідрат, 301, 303
Пентазоцин, 33
Пентакард, 312
Пенталгін, 44
Пентамін, 148
Пентарцин, 359
Пентоксиверин, 112
Пентоксил, 262
Пентоксифілін, 302
Пентрексил, 359
Пенфлюридол, 70
Пенцикловір, 417
Пепдин, 282
Пеплоцин, 389
Пепсидин, 282
Пепсин, 216
Пептикум, 282
Перголід, 80
Перготайм, 191
Пердипін, 312
Перекис водню, 432
Перизалол, 303
Периндоприл, 327
Перипрес, 326
Перитол, 451
Перклюдон, 56
Пермакс, 80
Персантин, 251, 312
Персен, 62
Персиват, 188
Пертусин, 112
Перфеназину гідрохлорид, 70
Петеха, 404
Пефлацин, 389
Пефлоксацин, 386
Пефлоксин, 389
П-Зайд, 404
Піпольфен, 451
Пиромекан, 107
Піасан, 368
Пізіна, 404

Пікамілон, 98
Піклоксидин, 432
Піковіт, 207
Пі-кокс, 404
Пілогель, 126
Пілокарпін, 121
Пілорид, 282
Пімафукорт, 400
Пімафуцин, 409
Пінацидил, 303
Піндолол, 161, 302
Піндомекс, 161, 312
Пінлок, 161
Піпекуронію бромід, 138
Піперазину адигілат, 405
Піперацилін, 354
Піпракс, 359
Піпрацил, 359
Піразидол, 93
Піразинабрю, 404
Піразинамід, 93, 400
Пірантел, 405
Пірафат, 404
Пірацетам, 98
Пірвіній памоат, 405
Пірегексал, 282
Пірен, 134, 282
Пірензепін, 130, 276
Піретанід, 336
Пірибедил, 80
Піридитол, 98
Піридоксальфосфат, 207
Піридоксин, 255
Піридоксин у г/х, 255
Піридостигмину бромід, 127
Пірикарбат, 345
Пірилакс, 293
Пірилен, 138
Піриметамін, 423
Піритрамід, 33
Піркон, 409
Пірліндол, 97
Піроксан, 154
Пірореум, 56
Пігуїтрин, 163, 197
ПК-Мерц, 84
Плавікс, 245
Плазмін, 220, 251
Плазміноген, 245
Плаквеніл, 427
Плантаглюцид, 277
Плантекс, 289

Платидіам, 276
Платинекс, 276
Платинол, 276
Платифіліну гідротартрат, 130
Плендил, 327
Плібекорт, 188
Плівасепт, 444
Плідол, 55, 251
Пневморел, 451
Повідон-йод, 432
Пододілін, 264
Позикор, 335
Позитан, 451
Позикор, 327
Полівідон, 244
Поліглюкін, 222
Полідан, 262
Поліестрадіолу фосфат, 264
Полііодин, 443
Полікозанол, 345
Полікрезулен, 433
Поліміксин В, 384
Поліміксин М, 380
Поліміксину В сульфат, 384
Поліміксину М сульфат, 384
Полірем, 423
Поліфепан, 433
Полстигмін, 130
Полькортолон, 188
Польпресин, 161, 326
Портал, 97
Порталак, 293
Постинор, 206
Потесептил, 390
Потесета, 390
Правастатин, 345
Празепам, 65
Празиквантель, 405
Празозин, 154, 321
Празозинбене, 326
Праймалін, 314
Прайтор, 327
Прамідин, 350
Праміпексол, 80
Пратсіол, 161, 326
Прегнавіт, 207
Прегніл, 167
Прегнін, 161
Предіан, 175
Преднізолон, 188
Преднікарб, 180
Преднікарбат, 180

Предуктал, 244, 312
Презинол, 326
Премарин, 189
Пренацид, 180
Преноксдіазин, 112
Пренормін, 160, 311, 319
Прент, 312, 319, 327
Препідол, 201
Прес, 327
Прескал, 312, 335
Пресолол, 312, 319, 327
Престаріум, 327, 334
Прилазид, 327
Прилойган, 97
Примаквін, 423
Примакор, 301
Примаксин, 361
Прималан, 445
Примамет, 282
Примафен, 368
Примахін, 427
Примбактам, 361
Примідон, 76
Примолют-Нор, 193
Примоніл, 97
Примотрен, 399
Принорм, 311
Пробукол, 345, 351
Провірон, 193
Прогевера, 275
Прогестерон, 191, 197
Проглікем, 334
Продеїн, 44
Продуктин, 350
Продерм, 443
Продормол, 61, 80
Прожестожель, 193, 202
Прозак, 97
Прозерин, 130
Прокаїн, 104
Прокаїнамід, 319
Прокардіа, 312
Прокванілу г/х, 423
Прокор, 311, 318
Прокорум, 312, 327
Проксан, 375
Проксибарбал, 62
Проксиметакаїн, 104
Проксодолол, 154
Пролекофен, 319
Пролексин, 368
Проліксин, 75
Пролінат, 75
Проліфен, 191
Пролотестон, 193
Промедол, 43

Промедрол, 188
Прометазин, 445
Пронестіл, 319
Пронілід, 113
Проніцид, 404
Проноран, 80
Пропамент, 188
Пропамар, 75
Пропафенон, 314
Пропацетамол, 44
Пропітіоурацил, 175
Пропіцил, 175
Прополіс, 222
Пропранобене, 161, 312, 319, 327
Пропранолол, 154, 302, 314, 321
Пропранорм, 319
Пропранур, 161
Пророксан, 161
Просидол, 33
Простафлін, 359
Простенон, 197
Простигмін, 130
Простин F_{xx}, 201
Простин E₂, 201
Просульпін, 75
Протадін, 451
Протамет, 282
Протаргол, 432
Протафан НМ, 171
Протиаден, 93
Протирелін, 162
Протіонамід, 400
Протомід, 404
Профазі, 167
Профенід, 56
Прохлорперазин, 70
Прояз, 282
Птерофен, 343
Пульмікорт, 188
Пульмозим, 112
Пури-Нетол, 262
Пуродигін, 301
Пурсенід, 293
Пуфемід, 76
Пфайзерпен, 359
Рабелпразол, 276
Раватрил, 80
Радеверн, 409
Радедорм, 61, 69
Раделур, 69
Раксар, 386
Ралопар, 368
Ралтитрексед, 263
Раміприл, 327

Раніберл, 282
Ранісан, 282
Ранітидин, 276
Ранкотрим, 339
Раноксил, 359
Рантак, 282
Рапифен, 33
Ралікорт, 188
Расептол, 399
Растоцин, 275
Раунатин, 326
Раупасил, 161
Рауседан, 161
Рауседил, 326
Ребриден, 312, 335
Ревіпарин натрію, 245
Ревіт, 207
Реводина, 50
Регейн, 331
Регініцид, 404
Регітин, 161
Регонол, 130
Регулін, 350
Регулон, 202
Редактив, 379
Редоксон, 215, 262, 350
Резерпін, 154
Резорцин, 433
Резохін, 427
Реклід, 175
Рекол, 350
Рекормон, 254, 162
Реладорм, 56
Реланіум, 69, 80
Релафен, 49
Ремантадин, 417
Ремантадин-КР, 423
Ремерон, 93
Реместип, 162
Реміфентаніл, 33
Реналган, 44
Рені, 277
Ренітек, 334
Реніцин, 375
Ренор, 389
Ренпрес, 327, 334
Реопірін, 50
Реополіглокін, 222
Реопро, 245
Реоципро, 389
Репарглілід, 172
Респірид, 451
Ретаболіл, 167, 275
Реталзем, 312, 335
Ретарпен, 359, 430
Ретинол, 207

Ретинолу ацетат, 216
Ретинолу пальмітат, 216
Ретровір, 423
Рибавірин, 417
Рибоксин, 302
Рибонуклеаза, 216, 222
Рибофлавін, 207, 255
Рибофлавін-
мононуклеотид, 216, 262
Ривозол, 282
Ривоприм, 399
Ривтагіл, 450
Ригевідон, 202
Ридол, 75
Різеле, 191, 202
Рикавіт, 207
Рилкаптон, 334
Рилметидин, 320
Римактан, 384, 404
Римпацин, 384, 404
Ринатек, 134
Риніл, 375
Ринокорт, 188
Риносол, 188
Ринтид, 282
Рисима, 384
Риспердал, 70
Рисперидон, 70
Рисполент, 70
Ритер, 451
Ритмарон, 311, 318
Ритмілен, 319
Ритмін, 319
Ритмодан, 319
Ритмонорм, 319
Ритодрин, 197
Ритонавір, 417
Рифа, 384, 404
Рифадин, 384
Рифаксимін, 379
Рифамор, 384, 404
Рифампіцин, 380, 400
Рифарен, 384
Рифатироїн, 176
Рифацин, 404
Рифлок, 312
Рифогал, 384, 404
Рицинова олія, 289
Ридазін, 75
Ринатіол, 117
Ровакор, 350
Роваміцин, 375
Рогіпнол, 61
Роданол С, 56, 97
Родоміцин, 372
Розевін, 274

Розчин гідролізіну, 222
Розчин натрію фосфату,
поміченому фосфором-
32, 255
Рокал, 433
Роксепін, 375
Роксибід, 375
Рокситроміцин, 372
Ромазулан, 107
Ромесек, 282
Ромпаркін, 84
Ронал, 251
Роналін, 167
Рондоміцин, 372
Ронідаза, 216
Ропивакаїн, 104
Росцилін, 359
Рофекоксиб, 49
Рофен-А, 423
Роцефин, 368
Рубекс, 275
Рубоміцин, 264
Рулід, 375
Румалон, 222
Рутин, 207, 215, 345
Руфлосацин, 386
Руцелін, 161
Р-Цин, 384, 104
Сабрил, 76
Сайзен, 168
Сайтотек, 282
Саквінавір, 417
Саладжен, 126
Салазодиметоксин,
390
Салазодин, 390
Салазопіридазин, 399
Салазопірин, 400
Салазосульфapіридин,
390
Саламол, 153, 202
Саліцилова кислота,
432
Сальбувент, 153, 202
Сальбупарт, 153, 202
Сальбутамол, 142, 197
Сальметер, 153
Сальметерол, 142
Салюзид розчинний, 400
Санасон, 62
Санастмакс, 188
Санастмил, 188
Санвал, 61
Сангезик, 43
Сандопарт, 162, 197, 216
Сандостатин, 167

Сандрил, 161
Сант-Е-Гал, 216, 262
Сапарал, 103
Сарколізін, 275
Сеґурил, 343
Седакорон, 311, 318
Седалгін, 44
Седасен форте, 62
Седокард, 312
Седотусин, 112
Седуксен, 69, 80
Сектраль, 160, 312, 319,
327
Секуропен, 359
Селден, 451
Селегілін, 80
Селектоміцин, 375
Селеміцин, 379
Селен, 222
Селена, 244
Семап, 75
Семіленге, 172
Сена, 293
Сенаде, 293
Сенадексин, 293
Сеналде, 293
Сенапур, 293
Сендоксан, 276
Сенозиди А + В, 289
Сенорм, 75
Септефрил, 443
Септрин, 399
Сервіум, 69
Серевент, 153
Серепакс, 69
Серзон, 93
Серміон, 161
Серморелін, 162
Сероквель, 70
Серокриптин, 84, 167
Серол, 417
Сероміцин, 404
Серофен, 191
Сероциклін, 404
Серпазил, 161, 326
Серпіна, 326
Сетралін, 91
Сетастин, 445
Сеф, 368
Сефрил, 362
Сечовина, 337
Сибазон, 69, 80
Сигетин, 197
Сиднокарб, 93
Сиднофарм, 312
Сиднофен, 93

Сидоміцин, 379
Сизоміцин, 376
Силаболін, 195
Силадор, 75
Силест, 202
Силібінін, 283
Силібор, 289
Силімарин, 289
Силіміцин, 384
Сильвердин, 400
Силюбін ретард, 175
Симагель, 276
Симальдрат, 276
Симвастатин, 345
Симвастатин-Дарниця, 351
Симепар, 283
Симесан, 282
Симетидин, 282
Симетрел, 422
Симфлюкс, 389
Синалар, 189
Синалар Н, 180
Синаром, 311
Синафлан, 189
Сингуляр, 445, 451
Синекван, 97
Синепрес, 335
Синерсул, 399
Синкумар, 251
Синтарис, 180
Синтарпен, 359
Синтетичний кальцитонін лосося, 178
Синтомен, 404
Синтіоміцин, 380
Синтостигмін, 130
Синтоцинон, 167, 201
Синтрадон, 43
Синутаб, 153
Синфлюкс, 389
Сирепар, 283
Сиромін, 289
Сисоцин, 379
Систоприл, 334
Ситестрол, 275
Симфлюкс, 389
СііНУ, 275
Сік каланхое, 222
Сік шлунковий, натуральний, 216, 222
Сіль карловарська, 289
Синекод, 116
Синестрол, 191
Сюфор, 175

Скенан, 43
Скловидне тіло, 222
Скополамін, 130
Слоу-Сі, 215, 262
Слоу-Тразикор, 161, 312
Собелін, 384
Солвекс, 116
Солвін, 116
Солдол, 161, 319
Соліан, 70
Солізім, 216
Солкосерил, 222
Солтрик, 408
Солу-Кортеф, 188
Солу-Медрол, 188
Солутан, 112
Солярен, 283
Сомактон, 168
Соматоліберин, 163
Соматотропін, 163
Соматулін, 162
Сомінекс, 451
Сомнубене, 61
Сонапакс, 75
Сонгар, 61
Сополькорт, 188
Сорбідин, 312
Соснітон, 61
Сотагексал, 161, 319, 321
Соталекс, 161, 321
Соталол, 154, 314, 321
Софазин, 389
Спазмобрю, 134
СпазмOVERалгін НЕО, 44
Спазмоліт, 134
Спарфлоксацин, 386
Спектиноміцин, 379
Спектра, 97
Спектрама, 389
Спесикор, 161, 312, 319, 327
Спесілід, 56
Специлін, 359, 430
Спирт етиловий, 433
Спіраміцин, 372
Спіраприл, 327
Спірікс, 343
Спіро, 343
Спірозин, 368
Спіронобене, 343
Спіронолактон, 337
Спіропент, 153
Спленін, 222
Споранокс, 409
Споридекс, 368

Срібла нітрат, 432
Ставудин, 417
Стадол, 43
Стазепін, 80
Стайеміцин, 375
Стамін, 401
Стандацилін, 359
Станило, 384
Стафен, 451
Стелазин, 75
Стерилін, 206, 432
Стимол, 103
Стиптицин, 201
Стокрин, 417
Стомакон, 282
Стомакс Солютаб, 375
Стоптусин, 116
Стрезам, 65
Стрептаза, 220, 221
Стрептодеказа, 216
Стрептозоцин, 264
Стрептокіназа, 216, 246
Стрептоміцин, 376
Стрептоміцину сульфат, 400
Стрептонітол, 390
Стрептосалюзид, 400
Стрептоцид, 400
Стрихнін, 84
Строфантиндину ацетат, 293
Строфантин G, 293
Судоцеф, 368
Сукральбене, 282
Сукральфат, 276
Сукрейс, 282
Суксаметонію йодид, 138
Суксилеп, 80
Сулазін, 400
Сулодексид ібутилід, 303
Сулотрим, 399
Сульгін, 400
Сульмазол, 294
Сульпірид, 70
Сультоприд, 70
Сульфагуанідин, 390
Сульфадимезин, 400
Сульфадиметоксин, 390
Сульфадимідин, 390
Сульфадіазин, 390
Сульфадіазин срібла, 390
Сульфаetidол, 390
Сульфакарбамід, 390

Сульфален, 400
Сульфаметоксипіридазин, 390
Сульфаметрол, 390
Сульфамонетоксин, 390
Сульфаніламід, 390
Сульфадіазин-натрію, 400
Сульфаргін, 400
Сульфасалазин, 400
Сульфатіазол, 390
Сульфатіазол срібла, 390
Сульфатон, 390
Сульфатрим, 399
Сульфацетамід, 390
Сульфацил-натрію, 400
Сульфокамфокаїн, 84
Сумамед, 375, 430
Суметролім, 399
Суперліпід, 351
Супліддья вільхи, 107
Суправіран, 422
Супракаїн, 107
Супракортин, 180
Супрастин, 451
Супрациклін, 372
Супрекур, 274
Супрефакт, 274
Сургам, 56
Сустак, 312
Сустанон, 195
Суфан, 294
Суфента, 33
Суфентаніл, 33
Суфрексал, 335
Тавегіл, 450
Тагамет, 282
Тагрел, 251
Тазепам, 69
Тазицеф, 368
Тайленол, 49
Таксим, 368
Таксол, 275
Таксотер, 275
Таксофіт, 207
Таксофіт-Вітамін С, 215, 262
Тактаран, 75
Талеум, 451
Талінолол, 154, 32
Талітон, 343
Талусин, 301
Талцеф, 368
Тальцид, 276

Тамагон, 451
Таміцин, 368
Тамоксифен, 264
Тамофен, 275
Тамсулозін, 154
Танальбін, 107
Танін, 107
Тантум верде, 49
Тантум роза, 49
Тарацеф, 368
Таргоцид, 376
Тардиферон, 262
Таривід, 389
Тарцефоксим, 368
Тасимід, 343
Тата Салін, 244
Тafen для носу, 188
Тахістин, 179
Тахіталол, 161, 319, 326
Тацип, 389
Тевакор, 161
Тегопен, 359
Тегретол, 80
Тейкопланін, 376
Телдан, 451
Телджин-Г, 450
Телмізартан, 327
Телмокс, 408
Темпалгін, 44
Тенекс, 326
Тензамін, 153
Тензинор, 160, 311, 319
Тензіомін, 334
Теніпозид, 264
Теноблок, 160, 319
Теноксикам, 49
Тенонітрозол, 409
Тенсимін, 311
Тенутан, 372
Теобромін, 337
Теперин, 97
Теразозин, 154, 321
Тераміцин, 372
Тераплікс, 404
Тербазид, 404
Тербінафін, 409
Тербул, 153
Тербуталін, 142
Теридеказа, 216, 221
Теридин, 343
Терлипресин, 162
Терпінгідрат, 112
Терфена, 451
Терфенадин, 445
Тестенат, 193
Тестобромлецит, 193

Тестостерон, 193
Тестостерона пропіонат, 193, 264
Тетрадокс, 372
Тетракаїну гідрохлорид, 104
Тетраміг, 372
Тетрастерон, 193
Тетрациклін, 369, 428
Тетризолін, 142
Тефор, 178
Тибімід, 404
Тибініл, 384, 404
Тибіцин, 384
Тиболон, 195
Тиворал, 178
Тидигезик, 143
Тизамід, 404
Тизерцин, 75
Тизин, 142
Тизоміцин, 404
Тикарцилін, 354
Тиквеол, 283
Тиклід, 245
Тиклопідин, 245, 345
Тилакс, 178
Тилактаза, 216, 221
Тилдіем, 335
Тилідин, 33
Тилкотил, 49
Тиментин, 359
Тимоніл, 80
Тиндури, 427
Тинсет, 451
Тиреоїдин, 176
Тиреоїдин КМП, 178
Тиреокомб, 176
Тиреотом, 176
Тиринойрин, 93
Тирозол, 178
L-Тіроксин, 178
Тирофібан, 245
Тисасен, 293
Табендазол, 405
Табене, 216
Тіазолідин, 283
Тіакем, 312, 335
Тіамазол, 176
Тіаміну бромід, 216
Тіаміну хлорид, 207
Тіанептин, 93
Тіапрофенова кислота, 50
Тієнам, 360
Тіоацетазон, 400
Тіоуанін, 264

Тіодазин, 70
Тіоконазол, 409
Тіонід, 404
Тіопроперазин, 70
Тіюридазин, 70
Тіюрил, 75
Тіотриазолін, 282
Тіотриазоліну мазь, 289
Тіюфосфамід, 264
Тіро-4, 178
Тіуретик, 343
Тіобрамцін, 376
Тіобрекс, 379
Тогаміцин, 384
Токофарм, 216, 262
Токофер, 216, 262
Токоферол, 345
Токоферолу ацетат, 207, 255
Толазамід, 172
Толбутамід, 172
Толектин, 49
Толіназе, 172
Толкапон, 80
Толметин, 49
Толміцен, 409
Толнафат, 409
Толперизон, 76
Толциклат, 409
Томапірин, 44
Томудекс, 263
Тоніфіт, 101
Тономед, 244
Топамакс, 76
Топірамат, 76
Топотекан, 264
Топрал, 75
Топцид, 282
Торазин, 75
Торасемід, 336
Торгесик, 43
Тореміфен, 264
Тороцеф, 368
Тортоміцин, 375
Торфізопам, 65
Тофраніл, 97
Трава водяного перцю, 252
Трава грициків звичайних, 197
Трава зверобою, 107
Трава золототисячника, 107
Трава полину, 107
Трава сухоцвіту багнового, 112

Трава термопсису, 112
Трава хвоща польового, 337
Трава череди, 107
Травоген, 416
Траделія, 191
Традол, 43
Тразин, 75
Трайка, 69
Трактал, 282
Грамадол, 33
Трамал, 43
Трамацин, 189
Трандолаприл, 327
Транекс, 69
Транексамова к-та, 252
Транкімазин, 69
Транксен, 69
Трансамча, 254
Трантел, 409
Трастузумаб, 263
ТРГ, 162
ТРГ Берлін-Хемі, 167
Тревентикс, 404
Тредемін, 409
Трекатер, 404
Трексан, 275
Трексил, 451
Трепірію йодид, 135
Три ві Плюс, 267
Триаза, 216
Триазолам, 56
Триамтерен, 337
Трибавірин, 423
Тригексифенідил, 81
Тризистон, 202
Трійодметан, 432
Трійодтіронін, 178
Триквілар, 202
Трикрезол, 433
Триксилем, 275
Трилудан, 451
Тримекаїну гідрохлорид, 104
Тримеперидин, 33
Триметадіон, 76
Триметазидин, 222, 302
Триметозин, 65
Триміпрамін, 93
Тримістин, 180
Тримосул, 399
Тринітролонг, 312
Триновум, 202
Тринордіол-21, 202

Триовіт, 207
Триоксазин, 69
Трипериден, 81
Трипсин, 216
Триптанол, 97
Триптизол, 97
Триптил, 97
Три-регол, 202
Триседил, 75
Трисамин, 221
Тритаце, 334
Трифас, 336
Трифлуоперазин, 70
Трифлуперидол, 70
Трифтазин, 75
Трихопол, 282
Триакорт, 189
Триам-Денк, 189
Триамцинолон, 189
Триамцинолон-Дарниця, 189
Триамцинолону ацетонід, 180
Триаптен, 423
Триовекс, 191
Тробицин, 384
Тровафлорасацин, 384
Трозид, 409
Тромантадин, 417
Тромбін, 252
Тромбоніл, 251
Тромбостоп, 251
Тромбофоб, 251, 350
Тромексан, 251
Трометамол, 221
Трометамол композитум, 221
Троміцин, 379
Тропарин, 249
Тропацин, 84
Тропікамід, 130
Трофопар, 283
Трофурит, 243
Тубокурарину хлорид, 138
Тубоцин, 384, 404
Туринал, 193, 201
Туринаврин, 97
Тусин Плюс, 113
Тусидил, 116
Тусиком, 116
Тусимол, 117
Тусупрекс, 117
Убретид, 130
Удицил, 276

Узосорб, 312
Улекс, 368
Улькометин, 282
Улькосан, 134, 282
Ультак, 282
Ультракаїн, 104
Ультракаїн Д-С, 104
Ультралан, 180
Ультраленте МС, 172
Ультратард НМ, 172
Ульфамід, 282
Ульцеран, 282
Умбрел, 167
Умекан, 379
Умітол, 80
Уміхін, 427
Умоксазол, 399
Уназин, 359
Ундевіт, 207
Ундецин, 409
Уніді, 368
Унілок, 160, 311, 319
Уніпарин Са, 350
Унтекаїн, 312
Упен, 359
Уперидол, 75
Упсамокс, 359
Урактон, 343
Урамокс, 343
Уранділ, 343
Урбазон, 188
Урбал, 282
Урегіт, 343
Урид, 343
Уробацид, 389
Уромітексан, 117
Уросульфат, 400
Уротропін, 443
**Урсодеоксихолева
кислота**, 283
Урсофальк, 289
Утедрин, 167, 201
Утера, 372
Утростан, 193, 202
УФТ, 264
Уцилін, 359
Фазин, 153
Фалікард, 312, 319, 335
Фалітонзин, 160, 319
Фамвір, 423
Фамоніт, 282
Фамопсин, 282
Фамосан, 282
Фамотек, 282
Фамотидин, 276
Фамоцид, 282

Фамцикловір, 417
Фанодорм, 61
Фансидар, 424
Фарестон, 275
Фарлутал, 206, 275
Фармадипін, 335
Фармазолін-Н, 153
Фармасулін МК, 172
Фарматекс, 206
Фармацитрон, 215, 262
Фармібластин, 275
Фармісерина, 404
Фармоксин, 368
Фармциклін, 379
Фастум, 56
Фаустан, 69, 80
Фелбамат, 76
Фелбатол, 76
Фелден, 56
Фелексин, 368
Фелодипін, 327
Фемара, 189
Фемоден, 202
Феназепам, 65
Феназид, 400
Феназон, 400
Фенакіль, 75
Фенамін, 93
Фенасал, 409
Фенгідан, 80, 319
Фендол, 56
Фенерган, 451
Фенібут, 98
Фенігдін, 312, 335
Фенілбутазон, 50
**Фенілефрину
гідрохлорид**, 142
Фенілсаліцилат, 433
Фенілін, 251
Феніндіон, 246
Фенітоїн, 76, 314
Фенкарол, 405
Фенобарбітал, 56, 76
Феноболіл, 196
**Феноксиметилпеніцил
ін**, 354
Фенол, 443
Фенолакс, 293
Фенопрофен, 49
Фенотерол, 142, 197
Фенофібрат, 345
Фенспірид, 445
Фентаніл, 303
Фентоламін, 154
**Фентоламіну
гідрохлорид**, 161

Фепросидину г/х, 90
Фервекс від болю у
горлі, 444
Фервекс від кашлю, 116
Ферезол, 433
Фероград, 262
Феро-градумет, 262
Феролек-гілос, 262
Феронат, 262
Ферум Лек, 262
Фестал, 216, 244
Фібриноген, 252
Фібринолізин, 216, 246
ФіБС, 222
Фізіологічний розчин,
244
Фізютенс, 326
Фізостигмін, 127
Фізостин, 130
Філграстим, 258
Фінлепсин, 80
Фіноптин, 312, 219, 335
Фітин, 222
Фітоменадіон, 252
Флагіл, 282
Фламазин, 400
Фламин, 283
Фламон, 312
Фларонін, 335
Флегамін, 116
Флемоксин Солютаб,
359
Флероксацин, 386
Флоксал, 389
Флонидан, 451
Флорестон, 188
Флориміцину сульфат,
404
Флормідал, 61
Флуацизин, 93
Флувал, 97
Флувастатин, 345
Флугалін, 49
Флудара, 275
Флударабіну фосфат,
264
Флуімуцил, 116
Флулоксацилін, 354
Флуконазол, 409
Флукорт, 189
Флуксоніл, 97
Флуксум, 245
Флунат, 97
Флунеризид, 400
Флунізолід, 180
Флунітразепам, 56

Флуозон, 189
Флуокортолон, 180
Флуоксетин, 93
Флуопредніден, 180
Флуоцинолону ацетонід, 180
Флупентиксол, 70
Флурбіпрофен, 49
Флуспірилен, 70
Флутакан, 275
Флутамід, 264
Флутримазол, 409
Флуфеназин, 70
Флуцинар, 189
Флуцином, 275
Флуцитозин, 409
Флюанксол, 70
Флювік, 117
Флюдак, 93
Фозиноприл, 327
Фолдан, 409
Фолієва кислота, 207, 255
Фолікулін, 191, 202
Фонурит, 337
Фопурин, 264
Форадил, 142
Форлакс, 289, 293
Формалін, 443
Формальдегід, 433
Формідрон, 433
Формотерол, 142
Фортекортин, 188
Фортерен, 359, 430
Фортоваза, 423
Фортрал, 44
Фортум, 368
Фоскарнет натрію, 417
Фосфаден, 243
Фосфазин, 276
Фосфалюгель, 111, 281
Фосфемід, 264
Фосфестрол, 264
Фосфоглів, 283
Фосфокреатин, 222
Фосфоліп, 283
Фосфоміцин, 380
Фотемустин, 263
Фотретамін, 264
Фотрим-А, 399
Фотрин, 276
Фрагмін, 245
Фрадеміцин, 408
Фраксипарин, 245
Фраксипарин форте, 251

Фрамекс, 97
Фраміцетин, 375
Френасма, 451
Фромілід, 375
Фронтал, 69
Фрусемід, 343
Фтагірол, 153, 202
Фтазин, 400
Фталазол, 400
Фталілсульфapіридазін, 390
Фталілсульфатіазол, 390
Фтивазид, 400
Фторафур, 264
Фторурацил, 264
Фульцин, 416
Фузидієва кислота, 380
Фунгізон, 416
Фунгінал, 416
Фунгіцидин, 416
Фурагін, 444
Фуразидин, 433
Фуразолідон, 433
Фурапласт, 433
Фурацилін, 443
Фурос, 343
Фурун, 343
Фурорезе, 343
Фуросемід, 337
Х'юарова смола, 345
Хай-Кром, 451
Хайпотен, 160, 311, 319
Хайтон, 188
Хайтрин, 154, 326
Халтрекс, 368
Хальціон, 61
Хеалон, 220
Хелекс, 69
Хелікоцин, 276, 360
Хелмекс, 409
Хемацин, 379
Хепель, 283
Хеферол, 262
Хівід, 417
Хіконцил, 134
Хімотрипсин, 216
Хінаголід, 142
Хінгамін, 427
Хінідин, 314
Хінідину сульфат, 314
Хінін, 424
Хініну г/х, 427
Хініну сульфат, 319, 427
Хініофон, 433

Хініпек, 319
Хінодис, 386
Хінозол, 433
Хінофунгін, 417
Хіноцид, 427
Хітрол, 334
Хлодитан, 264
Хлозепід, 69
Хлоксил, 405
Хлорадорм, 80
Хлоракон, 80
Хлоралгідрат, 76
Хлорамбуцил, 264
Хлораминофен, 276
Хлорамін Б, 432
Хлорамфенікол, 380
Хлоргексидин, 432
Хлордіазепоксид, 65
Хлоретиламіноурацил, 258, 264
Хлороксиленол, 432
Хлоронітрофенол, 409
Хлоропірамін, 445
Хлосоль, 432
Хлорофіліпт, 433
Хлорохін, 424
Хлорпромазин, 70
Хлорпротиксен, 70
Хлорталідон, 337
Хлортріанізен, 264
Хлорфенірамін, 445
Хлофазолін, 153, 326
Холестабіл, 350
Холестид, 350
Холестирамін, 345
Холетар, 350
Холоксан, 263
Хомолонг, 40, 172
Хонван, 276
Хорагон, 167
Хотемін, 56
Хофітол, 343
Хроміум, 172
Хронулак, 293
Хумалог, 168
Хуматроп, 168
Хумулін Ленте, 172
Хумулін НГХ, 171
Хумулін Регуляр, 171
Ц.Б.Б., 288
Цебедекс, 188
Цебін, 215, 262
Цедекс, 368
Цедигалан, 301
Цедрокс, 368
Целанід, 301

Целаскон, 215, 262
Целебрекс, 49
Целекоксиб, 49
Целестодерм-В, 188
Целестон, 188
Цемід, 275
Цемідин, 282
Центрум, 207
Цервипрост, 201
Церебрин, 101
Цереброецитин, 222
Церебролізін, 222
Церивастатин, 345
Церигель, 433
Цертопарин натрію, 245
Цеталконію хлорид, 432
Цетебе, 215, 262
Цетилпіридинію хлорид, 432
Цетиризин, 445
Цетрин, 445
Цефабене, 368
Цефабрю, 368
Цефадроксил, 362
Цефадур, 368
Цефаклен, 368
Цефаклор, 362
Цефалексин, 362
Цефалотин, 362
Цефамандол, 362
Цефамокс, 368
Цефепірин, 362
Цефатрекс, 368
Цефатрексил, 362
Цефатрин, 368
Цефепім, 362
Цефзил, 362
Цефізокс, 362
Цефіксим, 362
Цефметазол, 362
Цефметазон, 368
Цефобак, 389
Цефобід, 362
Цефоген, 368
Цефодизим, 362

Цефокситин, 362
Цефоніцид, 362
Цефоперазон, 362
Цефорал, 368
Цефотакс, 368
Цефотаксим, 362
Цефотам, 368
Цефотетан, 362
Цефпірамід, 362
Цефпром, 362
Цефподоксим, 362
Цефпрози, 362
Цефрадал, 368
Цефрадин, 362
Цефром, 368
Цефспан, 368
Цефтазидим, 362
Цефтибутен, 362
Цефтизоксим, 362
Цефтриаксон, 362, 428
Цефуроксим, 362
Цефуроксим натрію, 368
Цигерол, 433
Цидал, 389
Циклобарбітал, 56
Циклокапрон, 254
Цикломен, 167
Циклометіазид, 337
Циклопіроксоламін, 409
Циклоплатин, 275
Циклосерин, 400
Циклотал, 84, 206
Циклофосфамід, 264
Цилазаприл, 327
Цимевен, 423
Цимегексал, 282
Цимет, 282
Циметидин, 276
Цинара, 337
Цинарин, 282
Цинкіт, 244
Цинктерал, 244, 444
Цинку окис, 222
Цинку закис, 222
Цинку сульфат, 222, 432

Цинкундан, 409
Цинобак, 386
Цинокацин, 386
Цинт, 326
Ципраміл, 93
Ципринол, 389
Ципробай, 389
Ципрогептадин, 445
Ципроковін, 389
Ципролет, 389
Ципронат, 389
Ципросан, 389
Ципростат, 193
Ципротерон, 193
Ципрофібрат, 345
Ципрофлоск, 389
Ципрофлоксацин, 386
Ципроцинал, 389
Цисплатин, 264
Цистеїн, 222
Цистоген, 433
Циталограм, 93
Цитарабін, 264
Цитерал, 389
Цитизин, 89
Цититон, 89, 121
Цито Мак, 220
Цитобластин, 274
Цитозар, 276
Цитомід, 274
Цитохром С, 216, 222
Цитрамон, 44
Цитропак, 44
Цитрулін, 101
Цифлоцин, 389
Цифран, 389
Ціанокобаламін, 207, 255
Юмекс, 80
Юніфін, 43
Юнідокс Солютаб, 372
Юнікап, 207
Юринекс, 343
Ютакан, 275
Ютибід, 389
Язитин, 282

Курсивом позначені міжнародні назви ліків.