

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет \_\_\_\_\_ стоматологічний \_\_\_\_\_

Кафедра загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

\_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА  
ДО ЛЕКЦІЙ З ФАРМАКОЛОГІЇ**

Факультет, курс \_\_\_\_\_ стоматологічний, 2-3 курс

Навчальна дисципліна \_\_\_\_\_ фармакологія \_\_\_\_\_

Затверджено:

Засіданням кафедри

---

Одеського національного медичного університету

Протокол No \_\_\_ від “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

Завідувач кафедри \_\_\_\_\_

(\_\_\_\_\_)

Розробники:

д.мед.н., проф. Рожковський Я.В., к.мед.н., доц. Лобашова К.Г.,  
д.мед.н., проф. Антоненко П.Б., академік НАМН У, д.мед.н., проф.  
Кресюн В.Й., к.мед.н., доц. Шемонаєва К.Ф., к.мед.н., ст. викладач  
Остапчук К.В., к.біол.н., ст. викладач Антоненко К.О., ас. Аль Надаві Н.Д.

---

---

## Лекція No 1

### Тема: "Загальна фармакологія"

**Актуальність теми:** 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 органом 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.

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

**Основні поняття:** поняття фармакокінетики, фармакодинаміки та фармакотоксикодинаміки лікарських засобів.\_

**План і організаційна структура лекції:** Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої

освіти щодо вивчення теми, викладання основного матеріалу, висновки, відповіді на запитання.

**Зміст лекційного матеріалу:** "Загальна фармакологія"  
Фармакокінетика вивчає процеси всмоктування, розподілу в організмі, перетворення і виведення ліків.

Фармакодинаміка вивчає локалізацію, дію, механізм, а також види дій лікарських речовин.

Експериментальна фармакологія вивчає вплив біологічно активних і лікарських речовин на організм тварин в умовах експерименту. Її складовими є фізико-хімічна, біохімічна і фізіологічна фармакологія. Фізико-хімічна фармакологія вивчає фізико-хімічні процеси (комплексоутворення, абсорбцію, каталіз), що лежать в основі взаємодії лікарських речовин і біомембран. Біохімічна фармакологія виявляє взаємодію лікарських речовин і рецепторів (молекулярні структури на клітинній оболонці). Фізіологічна фармакологія аналізує функціональні зміни з боку органів і систем, що виникають під впливом лікарських засобів. Фармакологія - наука про взаємодію лікарських засобів з організмом людини. Фармакологія вивчає лікарські засоби, які застосовуються для лікування і профілактики різних захворювань.

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

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

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

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

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

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

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

2. Фільтрація через пори мембрани є другорядним шляхом проникнення засобів через біологічні бар'єри. Діаметр пор невеликий (близько 4 Е), що унеможливує проникнення молекул більшого розміру. Шляхом фільтрації через мембрани проникають вода та невеликі за

розміром незаряджені водорозчинні молекули (сечовина, цукри). Напряму руху залежить від різниці концентрацій речовин з обох боків мембрани, а також від швидкості току рідини через мембрани. Лікарські засоби з вираженою полярністю, які є досить сильними кислотами або основами, легко іонізуються і мають великий заряд, не проникають ні через пори, ні через ліпопротеїдний шар мембран (наприклад, гепарин, міорелаксанти). Такі препарати не всмоктуються у шлунково-кишковому тракті і не проникають через гематоенцефалічний бар'єр та плаценту. Через це такі препарати вводять за допомогою ін'єкцій.

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

4. Активний транспорт характеризується вибірковістю до певних сполук. Від полегшеного транспорту він відрізняється тим, що в даному випадку білки-переносники використовують для своєї роботи енергію, яка утворюється при гідролізі АТФ. Активний транспорт може відбуватися проти концентраційного та електрохімічного градієнтів. Шляхом активного транспорту через мембрани проникають деякі амінокислоти, азотисті сполуки та їх похідні.

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

#### Шляхи введення лікарських засобів

Існують ентеральні та парентеральні шляхи введення лікарських засобів у організм. До ентеральних належать шляхи введення через шлунково-кишковий тракт: пероральний, сублінгвальний, ректальний,

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

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

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

через систему верхньої порожнистої вени, що забезпечує надходження препарату в загальний кровотік, мінаючи печінку. Все це зумовлює більш швидкий і виражений ефект препарату, ніж при прийманні всередину.

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

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

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



(через можливість емболій), засоби з вираженою подразливою дією, препарати, які спричиняють зсідання крові або гемоліз.

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

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

При внутрішньом'язовому введенні найчастіше роблять ін'єкцію в зовнішній верхній квадрант сідничного м'яза. При введенні олійних розчинів або 8 суспензій необхідно попередньо переконатися, що голка не потрапила в судину. Всмоктування ліків можна прискорити, використовуючи зігрівання, або уповільнити, використовуючи міхур з льодом.

Підшкірний шлях широко застосовується для введення багатьох лікарських засобів, вакцин, інсуліну. Підшкірні ін'єкції болючі. Ліки, введені під шкіру, всмоктуються повільніше, ніж введені у м'яз.

Найшвидше всмоктуються ліки, введені під шкіру живота, плеча або шиї. Якщо неможливо ввести лікарські засоби внутрішньовенно (при обширних опіках та ін.), підшкірне введення використовують для боротьби із зневодненням, порушеннями електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги, для парентерального харчування хворого. За добу цим шляхом можна ввести близько 1,5-2 л рідини. Розчини обов'язково повинні бути ізотонічними.

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

Препарати добре всмоктуються, якщо виготовлені на ланоліні, свинячому жиру, спермацеті, диметилсульфоксиді. Останній одночасно проявляє протизапальну, протиалергічну і антимікробну дію. Активне втирання препаратів сприяє проникненню їх в глибокі шари шкіри і

всмоктуванню. Трансдермальні форми препаратів набувають все більшого поширення, оскільки дають змогу тривалий час підтримувати постійну концентрацію засобів у плазмі крові. Інтраназальний і кон'юнктивальний шляхи введення. Слизова оболонка носа має значне кровопостачання і забезпечує високий ступінь всмоктування ліків. Інтраназально ліки вводять у вигляді крапель, мазей, емульсій. Як пра- 9 вило, інтраназальний спосіб введення використовується при лікуванні нежитю. Введення ліків у кон'юнктивальний мішок у вигляді розчинів, мазей, очних плівок використовують лише для місцевої терапії при глаукомі, початковій стадії катаракти, кон'юнктивітах, трахомі та ін.

#### Розподілення ліків у організмі

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

Плацента є суттєвим бар'єром для проникнення ліків з організму матері в організм плода. Через плаценту проходять ліпофільні і деякі гідрофільні (іонізовані) речовини. Після всмоктування значна кількість лікарських засобів зв'язується з білками плазми, в основному - з альбумінами. Високий ступінь зв'язування характерний для сульфаніламідів тривалої дії, напівсинтетичних пеніцилінів і деяких

інших антибіотиків та протизапальних засобів і т.д. Зв'язані з білками препарати не проникають у тканини, погано фільтруються у нирках, довше затримуються в організмі і фактично позбавлені фармакологічної дії. Між вільною фракцією препарату і фракцією, яка зв'язана з білками, підтримується динамічна рівновага: у міру проникнення вільного засобу у тканини його кількість у плазмі підтримується за рахунок вивільнення зі зв'язаної фракції.

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

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

Більшість лікарських засобів зазнає в організмі метаболічних змін. Даний процес має назву біотрансформації. Суть метаболічних перетворень полягає в тому, щоб чужорідний, небезпечний для організму засіб перетворився у висоководорозчинну сполуку, яка може бути легко виведена із сечею, жовчю або потом. Такі полярні метаболіти погано розчиняються у ліпідах і мають низьку здатність взаємодіяти з білками

плазми крові і тканин. Метаболіти, як правило, погано проникають через біологічні мембрани і не зазнають реабсорбції у нирках і кишечнику. Біотрансформація лікарських засобів відбувається переважно у мікросомальному апараті печінки. Деякі метаболічні перетворення певних ліків можуть відбуватися у кишечнику, легенях, шкірі та плазмі крові. Лише деякі препарати виводяться із організму в незміненому вигляді.

Розрізняють два основних види метаболізму лікарських засобів: метаболічна трансформація; кон'югація. Метаболічна трансформація - це хімічне перетворення речовини шляхом окиснення, відновлення або гідролізу. Окиснення є одним із найпоширеніших шляхів інактивації препаратів. Окиснення препаратів відбувається у печінці з участю мікросомальних ферментів оксидаз (основний представник цитохром Р-450). Суть окиснення полягає у відщепленні іонів водню від бокових ланцюгів молекул препаратів. В реакції беруть участь НАДФ та кисень. Відновлення є більш рідкісним шляхом метаболізму ліків. Реакції відновлення каталізують такі ферментні системи, як нітро - та азоредуктази і ін. Метаболізм шляхом відновлення характерний для стероїдних гормонів та їх аналогів. Гідроліз - це шлях інактивації складних ефірів та амідів. У процесі гідролізу руйнується ефірний або амідний зв'язок. Реакція відбувається за участю води. Ферменти, які каталізують гідроліз (естерази), проявляють субстратну специфічність. Кон'югація - це реакція приєднання до молекули лікарського засобу певного гідрофільного ендogenous метаболіту. Ці метаболіти попередньо активуються, утворюючи макроергічний зв'язок за рахунок АТФ. Типовими реакціями кон'югації є приєднання до молекул препаратів залишків оцтової або 11 глюкуронової кислот, глутатіону, сульфатів, гліцину, метильного залишку та ін. Кон'югація може бути єдиним шляхом перетворення лікарських речовин у організмі, або ж вона відбувається після попередньої метаболічної трансформації. У процесі метаболічної трансформації і кон'югації препарати, як правило, втрачають біологічну активність.

Процеси знешкодження ліків суттєво уповільнюються у хворих з патологією печінки (цироз, гострі та хронічні гепатити та ін.). Це

призводить до зростання тривалості дії препаратів, розвитку явищ передозування. Деякі препарати можуть пригнічувати мікросомальні ферменти печінки (левоміцетин, бутадіон та ін.) або немікросомальні ферменти (антихолінестеразні засоби, інгібітори MAO та ін.). У таких випадках дія ліків, метаболізм яких відбувається за участю відповідних ферментів, подовжується. В той самий час існують сполуки (фенобарбітал та ін.), які підвищують (індукують) швидкість синтезу мікросомальних ферментів.

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

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

Навпаки, у кислому середовищі молекули слабких основ (морфін, атропін, хінін та ін.) перебувають у високодисоційованому стані і погано реабсорбуються у кров, що сприяє їх виведенню із організму. Регуляція

pH сечі може бути використана при передозуваннях і отруєннях. Так, штучно олузнюючи сечу за допомогою гідрокарбонату натрію, можна підвищити швидкість виведення ліків - слабких кислот. При отруєннях алкалоїдами, які за природою слабкі основи, сечу необхідно підкислити.

Виведення ліків і різних метаболітів значно уповільнюється у пацієнтів з нирковою недостатністю. Таким 12 пацієнтам бажано призначати препарати, які максимально метаболізуються у печінці без утворення активних метаболітів. З калом виводяться із організму препарати, які погано всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Такі препарати використовують переважно для впливу на мікрофлору кишечника або як проносні засоби. Деякі препарати (тетрацикліни, пеніциліни та ін.) виділяються з жовчю у тонкий кишечник, звідки вони можуть виводитися з калом або повторно всмоктуватися, а потім знову виділятися у кишечник (так звана циркуляція по ентеропечінковому колу). Через легені виводяться із організму леткі сполуки. Даний процес відбувається за рахунок пасивної дифузії і залежить від частоти та глибини дихання. Деякі препарати виводяться із секретом залоз (потових, слинних, шлункових та ін.). Деякі алкалоїди та основи можуть виділятися у порожнину шлунка, звідки потім всмоктуються повторно.

При отруєнні такими засобами проводять багаторазове промивання шлунка, що дозволяє видалити із організму певну кількість препарату. Виведення із секретом молочних залоз (антикоагулянтів, транквілізаторів, цитостатиків та ін.) створює небезпеку несприятливого впливу лікарських засобів на організм дитини. Процес очищення організму від лікарської речовини шляхом її інактивації називається "елімінацією". Для оцінки елімінації використовують величину, яка має назву "період напівелімінації" ( $T_{1/2}$ ).

Період елімінації - це час, за який концентрація препарату у крові зменшується вдвічі порівняно із фазою рівновісного розподілення. Необхідно пам'ятати, що зі збільшенням дози препарату виведення його із організму знижується і відповідно зростає період напівелімінації. Крім того, для кількісної характеристики швидкості виведення речовини із організму використовують термін "кліренс" (очищення). Він відображає

швидкість очищення плазми крові від речовини (наприклад, 10 мл/хв). Розрізняють загальний, нирковий і печінковий кліренс. Фармакодинаміка лікарських препаратів Види дії лікарських засобів Ліки можуть діяти безпосередньо на місці їх застосування. Такий вид дії називають місцевим. Місцево діють мазі, примочки та ін.

Однак слід мати на увазі, що виключно місцева дія трапляється рідко, оскільки певна кількість речовини завжди всмоктується через шкіру і слизові оболонки у кров. Дія речовини, яка розвивається після її надходження у кров, називається резорбтивною. У випадках як місцевої, так і резорбтивної дії препарат може впливати безпосередньо на субстрат (пряма дія) або опосередковано через інший орган або систему (опосередкована або непряма дія). 13 Одним із видів опосередкованої дії є рефлекторна. При рефлекторній дії препарату на рецептори відбувається зміна активності нервових центрів або різних органів. Так, при застосуванні гірчичників, які подразнюють рецептори нервових закінчень шкіри, відбувається розширення судин і покращується трофіка певних тканин. Рецепторами називають ліпопротеїдні комплекси, які специфічно взаємодіють з хімічними посередниками передавання імпульсів.

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

Засоби, взаємодія яких із рецепторами не супроводжується змінами, типовими для їх стимуляції, називають антагоністами. У випадку, коли речовина діє на один підтип рецептора як агоніст, а на інший підтип цього самого рецептора як антагоніст, речовину називають агоніст-антагоніст. Як приклад можна згадати препарат налорфін, який є агонітом d - і k-опіоїдних рецепторів, але антагоністом m-опіоїдних рецепторів. Дія



лікарських препаратів може бути неспецифічною (загальною) і специфічною (вибірковою). У випадку загальної дії препарат впливає на функції багатьох органів і тканин. Так діють загальнозміцнюючі засоби. Препарати з вибірковою дією впливають на функціонування певного органа або тканини. Як приклад вибіркової дії можна згадати застосування аерозолю салбутамолу для лікування бронхіальної астми. Оскільки абсолютної вибіркості практично не існує, термін "вибіркова" дія часто замінюють терміном "переважна" дія. Виділяють головну (основну) і другорядну дії препаратів.

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

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

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

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

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

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

Повторне застосування лікарських засобів При повторному застосуванні ліків їх дія може як посилюватися, так і послаблюватися. Зростання ефекту зумовлене здатністю препаратів кумулювати (накопичуватися) в організмі. Розрізняють матеріальну та функціональну

15 кумуляцію. Матеріальна кумуляція - це накопичення в організмі лікарського препарату. Це може бути зумовлено затримкою інактивації і повільним виведенням препарату.

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

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

Існує особливий вид звикання - тахіфілаксія. Це дуже швидке звикання (іноді після першого введення), яке розвивається через 20-30 хвилин після введення препарату. У разі раптової відміни препарату після

тривалого його вживання може розвинутися феномен відміни. Відомі два різновиди феномену відміни. Перший різновид характерний для тривалого вживання гормональних засобів. Суть його полягає у пригніченні функцій відповідних ендокринних залоз організму. Особливо часто цей різновид спостерігається при вживанні глюкокортикоїдів (преднізолону, дексаметазону та ін.). При терапії цими препаратами відбувається (за принципом негативного зворотного зв'язку) зниження продукції власних глюкокортикоїдів і атрофія надниркових залоз.

Після припинення вживання гормональних препаратів відновлення функції надниркових залоз відбувається дуже повільно - протягом декількох місяців, року і більше. Тому раптова відміна глюкокортикоїдних засобів супроводжується розвитком гострої надниркової недостатності з шокоподібними симптомами. Усунення цих проявів вимагає введення гормональних препаратів. Для попередження розвитку 16 феномену відміни глюкокортикоїди треба відмінити, поступово знижуючи їх дозу і частоту приймань. У другому варіанті феномену відміни раптове припинення приймання препарату супроводжується розвитком синдрому "віддачі" (синдром "рикошету"). Суть цього явища полягає у тому, що при відміні препарату відбувається "розгальмовування" регуляторного процесу, який був пригнічений препаратом. Відбувається гіперкомпенсація процесу з різким загостренням основного захворювання. Попередити це явище можна, поступово зменшуючи дозу препарату і частоту його вживання. До деяких лікарських засобів при повторних вживаннях розвивається лікарська залежність.

Розрізняють психічну і фізичну лікарську залежність. Психічну залежність спричиняють засоби із психоседативними властивостями, які створюють у людини відчуття психічного комфорту, заспокоєння, розслаблення, вдаване усунення життєвих конфліктів, швидке і легке засинання. Відмова від таких препаратів супроводжується дискомфортом, невпевненістю, психічною напругою, відчуттям страху та іншими симптомами. Бажання позбавитися цих почуттів змушує людину знову приймати цей препарат або шукати його заміник, причому з часом дозу

доводиться збільшувати, оскільки розвивається толерантність. Психічна залежність також розвивається до психотропних засобів збуджувальної дії (фенамін, сиднокарб, кофеїн та ін.). При прийманні цих засобів виникає відчуття припливу сил, активності, приємне збудження (ейфорія), завищена оцінка своїх можливостей, власної особистості.

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

#### Комбіноване застосування лікарських засобів

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

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

депонування і виведення із організму. Так, приймання адсорбуючих (активоване вугілля) або обволікаючих (алмагель) засобів погіршує всмоктування інших препаратів. Якщо приймаються 2 препарати, кожний із яких взаємодіє з білками плазми, то один із них буде витіснити зі зв'язку інший, вільна фракція якого при цьому буде збільшуватися. Це може призвести до розвитку токсичних ефектів.

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

Взаємодія препаратів може також супроводжуватися зменшенням їх ефективності. Таке явище називають антагонізмом. Антагонізм, як і синергізм, може бути прямим і непрямим. Якщо один препарат зменшує дію іншого і обидва вони діють на один і той самий субстрат, такий антагонізм називають прямим (наприклад, адреноміметики і адреноблокатори). Якщо ж один препарат пригнічує ефект іншого, але препарати діють на різний субстрат, то це непрямий антагонізм (наприклад, вплив адреноміметиків і холіноміметиків на серце). Крім

того, трапляється явище синергоантагонізму, коли одні ефекти одночасно застосованих препаратів посилюються, а інші послаблюються. 18

Можливі хімічна і фізико-хімічна взаємодії препаратів у організмі людини. Так, гепарин, молекули якого мають негативний заряд, взаємодіє з протаміну сульфатом, молекули якого заряджені позитивно. Явище антагонізму широко застосовується в медицині для зменшення побічних явищ, лікування отруєнь лікарськими препаратами та отрутами. У таких випадках говорять про антидотну дію препаратів. Комбіноване застосування препаратів дуже поширене в сучасній медицині. Але по можливості слід надавати перевагу монотерапії (лікування одним препаратом), при якій ефекти препарату легше прогнозувати і контролювати.

Фармацевтична взаємодія можлива в процесі виготовлення і зберігання препаратів або при змішуванні їх в одному шприці. Так, при змішуванні в одному шприці папаверину і дібазолу препарати послаблюють активність один одного. Фармацевтична несумісність ліків зумовлена їх хімічними та фізичними властивостями. Основні види лікарської терапії Етіотропна терапія є ідеальним видом фармакотерапії, оскільки передбачає вплив на причину хвороби. Прикладом може бути застосування антибактеріальних засобів для знищення збудників інфекційних захворювань. Однак препаратів, які впливають на причину захворювання, не так багато. Основним напрямком сучасної фармакотерапії є використання засобів, які впливають на основні, по можливості початкові, механізми патогенезу захворювань. Така терапія називається патогенетичною.

Як різновид патогенетичної терапії виділяють замісну терапію, при якій призначають препарати для компенсації дефіциту відповідних метаболітів, ферментів, гормонів, вітамінів у хворому організмі. Застосування препаратів, які усувають певні окремі симптоми хвороби (наприклад, біль), називається симптоматичною терапією. Застосування таких препаратів не приводить до одужання, але часто корисне і важливе. Наприклад, застосування знеболювальних засобів при травмах. Без сумніву, важливе значення відіграє профілактична терапія, яка має на меті

попередження тих чи інших захворювань. Для цього застосовують антисептики, дезінфікуючі та інші засоби. Профілактичній медицині належить майбутнє. Умови, які впливають на дію лікарських засобів

Значення віку. Середні та вищі терапевтичні дози для дорослих призначаються для пацієнтів віком від 18 до 60 років. Розміри людини, її вага та інші особливості при цьому не враховуються. Для людей низького зросту, виснажених хворих і т.п. дози, як правило, зменшують. Дозування ліків іноді проводять на 1 кг маси тіла хворого або на одиницю поверхні тіла. Вивченням особливостей дії лікарських засобів на організм дитини займається педіатрична фармакологія. Загальним правилом вважається, що чим 19 менша дитина, тим менш досконалі у нього механізми нервової і гуморальної регуляції, системи знешкодження ліків, імунітет і тим вище вразливість психіки і ендокринної системи. Це не може не відобразитися на стані здоров'я, на рості і розвитку дитини. Із педіатричної фармакології виділили як самостійний напрям перинатальну фармакологію, яка вивчає дію ліків на плід від 24 тижнів до пологів і на новонародженого до 4 тижнів. Плід і новонароджені особливо чутливі до дії ліків. У них або відсутні, або недостатньо розвинуті ферментні системи, знижена екскретуюча функція нирок, підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру, недорозвинена центральна нервова система. Система мікросомальних ферментів печінки та інші ферментні системи формуються у новонароджених до кінця другого тижня, але повного розвитку досягають лише до закінчення статевого дозрівання. Наприклад, антибіотик левоміцетин дуже токсичний для новонароджених і може стати причиною смерті дитини. У печінці новонароджених відсутні необхідні для його інактивації ферменти.

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



та літнього віку займається геріатрична фармакологія. У таких хворих наявні не лише вікові зміни, але, як правило, кілька хронічних захворювань. У результаті погіршеного кровопостачання шлунково-кишкового тракту і нирок уповільнене всмоктування і виведення ліків. Значно знижені у таких пацієнтів також процеси біотрансформації препаратів у печінці, а в крові знижений вміст білків. З віком зменшується кількість води в організмі, часто підвищується об'єм жирової тканини.

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

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

Відомо, що деякі токсичні ефекти препаратів зумовлені блокуванням або відсутністю певних генів, які відповідають за синтез тих чи інших ферментів, що біотрансформують ксенобіотики. Так, у результаті генетичного дефекту несправжньої холінестерази плазми тривалість міорелаксуючого ефекту дитиліну різко зростає (до 6-8 годин замість звичних 5-7 хвилин). У регіонах світу, де жителі протягом багатьох століть хворіли на малярію, досить поширений дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах, що є причиною гемолізу еритроцитів після приймання деяких препаратів (ацетилсаліцилової кислоти, амідопірину, парацетамолу, сульфаніламідів, нітрофуранів, левоміцетину та ін.). Відомі приклади атипових генетично зумовлених реакцій на препарати, які мають назву ідіосинкразія. Такі атипові реакції розвиваються при першому прийманні навіть невеликих доз препаратів. Як правило, ідіосинкразія розвивається гостро і бурхливо. Виявити ферментопатії можна шляхом збирання сімейного анамнезу та опитування хворого про те, як він переносив ліки в минулому. При призначенні нових препаратів необхідно (особливо в дитячому віці) контролювати реакцію на перше приймання. Значення добових ритмів для фізіологічного стану організму безсумнівне. У стані бадьорості активність нервової і ендокринної систем значно вище, ніж під час сну.

Це відображається на чутливості організму до різних препаратів. Дослідженням залежності фармакологічних ефектів від добового ритму займається хронофармакологія, яка поділяється на хронофармакокінетику і хронофармакодинаміку. Доведено, що в основному найбільш виражений ефект препаратів спостерігається в період максимальної активності людей, тобто вдень. Так, знеболювальний ефект морфіну максимально

виражений на початку другої половини дня, а вранці і вночі активність препарату значно нижча. Ефективність нітрогліцерину при нападах стенокардії вища вранці, ніж у другій половині дня. Токсичність препаратів також змінюється залежно від часу доби. Всмоктування, біотрансформація та інші фармакокінетичні особливості препаратів 21 можуть змінюватися протягом дня. Встановлено, що протигрибковий препарат гризеофульвін краще всього всмоктується десь опівдні. А всмоктування літію карбонату, який застосовується при маніакальних станах, набагато вище вдень, ніж вночі. Слід пам'ятати, що в нічний час фармакодинамічні ефекти препаратів в різний час доби можуть змінюватися при різних патологічних станах. Крім добових, відомі також сезонні зміни фізіологічних функцій органів, що також впливає на дію препаратів.

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

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

Одними із несприятливих побічних ефектів є алергічні реакції. Лікарські засоби можуть виступати в ролі алергенів (антигенів). За клінічними ознаками виділяють алергічні реакції негайного та

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

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

Фетотоксичний ефект - це результат небажаного впливу ліків у більш пізні терміни вагітності. При цьому якість реакції плода практично не відрізняється від реакції дорослої людини і може бути причиною тяжкої патології або загибелі плода чи новонародженого. Необхідно пам'ятати, що ліки можуть згубно впливати на плід ще на етапі прогенезу, діючи на розмноження і трофіку чоловічих і жіночих статевих клітин, викликаючи хромосомні аберації або мутації генів. Така здатність препаратів спричиняти стійкі пошкодження клітини і її генетичного апарату, що супроводжується змінами генотипу дитини, називається мутагенною. Через це при плануванні вагітності необхідно не менше ніж за півроку припинити приймання всіх лікарських засобів. Канцерогенність - це здатність будь-якої речовини спричиняти розвиток злоякісних пухлин. Канцерогенність препаратів може спостерігатися у людей будь-якого віку. Крім зазначених ускладнень, можливі також так звані нефізіологічні відхилення від норми під дією препаратів (наприклад, підвищення рівня

білірубину, сечової кислоти, метаболічний ацидоз і т.д.). Цей фон створює умови для розвитку певних захворювань.

**Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:** Презентації, текст лекції, аудіо запис лекції.

**Питання для самоконтролю.**

Виберіть правильні відповіді.

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

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

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

- A. Вагінальний
- B. Ректальний
- C. Сублінгвальний
- D. Трансбукальний
- E. Трансдермальний

3. Який з вказаних параметрів є обов'язковою умовою швидкого проникнення лікарської речовини через гематоенцефалічний бар'єр?

- A. Тривалий період напіввиведення
- B. Висока гідрофільність
- C. Стійкий зв'язок з білками
- D. Іонізований стан
- E. Висока ліпофільність

4. Що відображує такий фармакокінетичний параметр, як загальний кліренс лікарського засобу (Cl)?

A. Умовний об'єм плазми крові , який звільняється від препарату за одиницю часу

В. Проміжок часу, за який концентрація препарату в плазмі крові зменшується на 50 %

С. Час повного виведення препарату з організму

Д. Швидкість зникнення препарату з організму шляхом біотрансформації і виведення

Е. Час надходження препарату з місця введення в системний кровотік при позасудинному введенні

5. Що відображує період напіввиведення ліків ( $T_{1/2}$ )?

А. Час, необхідний для всмоктування 1/2 дози препарату з місця введення в кров

В. Час, за який концентрація препарату в плазмі крові зменшується на 50 %

С. Час повного виведення препарату з організму

Д. Співвідношення між швидкістю виведення препарату і його концентрацією в плазмі крові

Е. Швидкість виведення препарату через нирки.

6. Лікарські засоби при взаємодії з рецепторами утворюють зворотні міжмолекулярні зв'язки, до яких відносять:

А. Вандерваальсові

В. Ковалентні

С. Іонні

Д. Водневі

Е. Дипольні

7. Десенситизація рецепторів призводить до розвитку:

А. Толерантності

В. Залежності

С. Синергізму

Д. Синдрому відміни

Е. Несумісності

8. Для оперативного втручання використана комбінація засобів для наркозу. При цьому остаточний ефект був арифметичною сумою ефектів цих препаратів. Який це тип взаємодії лікарських засобів? А. Потенціювання В. Кумуляція С. Антагонізм Д. Аддиція Е. Сенсibiliзація

9. Як називається швидкий розвиток послаблення фармакологічного ефекту лікарського засобу при повторному введенні?

- A. Кумуляція
- B. Сенсibiliзація
- C. Толерантність
- D. Ідіосинкразія
- E. Тахіфілаксія

10. Жінка перед пологами протягом місяця приймала транквілізатор, що проявилось надалі послабленням смоктального рефлексу в новонародженого. Яка дія реалізувалася при цьому?

- A. Тератогенна
- B. Алергічна
- C. Канцерогенна
- D. Ембріотоксична
- E. Фетотоксична

#### **Список використаних джерел:**

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

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

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

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

Додаткова література

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

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

3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) 25 / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

6. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.

7. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛШ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.

8. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / В. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.

9. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.

10. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.

11. Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.



## Електронні інформаційні ресурси

1. <http://moz.gov.ua>
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini>
3. АТС-класифікація – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
4. Онлайн-платформа з протоколами на засадах доказової медицини – Режим доступу: <http://guidelines.moz.gov.ua/>
5. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 № 1269 – Режим доступу: [https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn\\_20190605\\_1269\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf)
6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogoformulyara-likarskih-zasobiv/>
7. Державний Експертний Центр МОЗ України <http://https://www.dec.gov.ua/>
8. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" <http://sphu.org/>
9. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського <http://www.nbuv.gov.ua/>
11. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснован на інструкціях FDA, на англ.) URL: <http://www.drugs.com>
12. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: <http://www.medscape.org>

## Лекція No 2

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

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

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

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

Таким чином, ці речовини застосовують при багатьох захворюваннях у клінічній практиці. Холінотропні засоби чинять активуючий (холіноміметики) або гальмівний (холіноблокатори) впливи на холінергічну передачу імпульсів у синапсах скелетних м'язів, вегетативних гангліях (симпатичних і парасимпатичних), у закінченнях постгангліонарних парасимпатичних волокон внутрішніх органів. Внаслідок цього холіноміметичні засоби знижують артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, внутрішньоочний тиск, посилюють

перистальтику кишечника і сечовивідних шляхів, підвищують тонус матки, функцію екскреторних залоз, прискорюють нервово-м'язову передачу і рефлекторну активність скелетних м'язів.

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

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

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

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

### **Мета:**

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

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

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

**Основні поняття:** Холінергічний синапс, нейромедіатори, схема передачі, холіноміметики, холіноблокатори, антидоти при отруєнні холіноміметиками та холіноблокаторами.

**План та організаційна структура лекції:** Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми, викладання основного матеріалу, висновки, відповіді на запитання.

### **Зміст лекційного матеріалу:**

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

**БУДОВА І ФУНКЦІЇ СИНАПСОВ** У синапсах розрізняють дві контактуючі мембрани: • передавальну пресинаптичну мембрану аксона; • постсинаптичну мембрану нервової клітини (тіло, дендрит, аксон) або клітини виконавчого органу. Між пресинаптичною і постсинаптичною мембраною знаходиться синаптична щілину шириною 20-40 нм. Вона заповнена полісахаридним гелем, має канали для дифузії медіатора. Синапс обмежений філаментами, що перешкоджають виходу медіатора за межі синаптичної щілини. Низькомолекулярні медіатори синтезуються в закінченні аксона і депонуються в зв'язку з білком в синаптичних бульбашках (везикулах). Медіатори-пептиди утворюються в тілі нейрона і в складі синаптичних бульбашок транспортуються швидким

аксоплазматичним потоком в пресинаптичну зону. Синаптичні бульбашки формуються з мембрани ЕПР. Під час потенціалу спокою через пресинаптичну мембрану виділяються поодинокі кванти медіатора. Вони викликають мініатюрні потенціали дії (0,1-3,0 мВ) на постсинаптичній мембрані, необхідні для підтримки фізіологічної реактивності органів і тonusу скелетних м'язів, які, на відміну від гладких, не мають спонтанного міогенного тonusу.

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

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

Циторецептори регулюють проникність іонних каналів безпосередньо або за допомогою білків, змінюють активність мембранозв'язаних ферментів (аденілатциклази, б фосфоліпаз). Ферменти, в свою чергу, змінюють синтез вторинних месенджерів: цАМФ, ІФ 3 і ДАГ. Пресинаптичні циторецептори шляхом активації або блокади кальцієвих каналів впливають на виділення медіаторів. Після взаємодії з рецепторами медіатори усуваються з синаптичної щілини різними шляхами. Нейрональним захопленням - активним транспортом через пресинаптичну мембрану в синаптичні пухирці для повторної участі в передачі нервових імпульсів. Нейрональне захоплення сприяє депонуванню норадреналіну, дофаміну, серотоніну, ГАМК, гліцину, глутамінової кислоти. Екстранейрональним захопленням - депонуванням в виконавчих органах. Ферментативним розщепленням. Таким шляхом

повністю інактивується ацетилхолін, медіатори пептидної природи. Недавні дослідження виявили нові функції медіаторів. Вони можуть виділятися з нейроглії і діяти на циторецептори нейроглії. У нервовом'язових синапсах ацетилхолін виділяється не тільки з закінчень рухових нервів, але і з шванновських клітин. Циторецептори до медіатора можуть розташовуватися на клітинах-мішенях, значно віддалених від місця викиду, при цьому передача сигналу стає повільною і дифузійною. Спростовано принцип Дейла «один нейрон - один медіатор».

Виділення більшості класичних медіаторів супроводжується одночасним викидом нейропептидів (енкефалінів, субстанції Р, нейропептида Y, вазоактивного інтестинального пептиду, соматостатину), пуринів (АТФ, аденозину), оксиду азоту (NO). У спинному мозку в одному і тому ж синапсі виділяються два гальмівні медіатори - ГАМК і гліцин. Медіаторів ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ В периферичній нервовій системі функціонують адренергічні (медіатор - норадреналін), холинергічні (медіатор - ацетилхолін), пуринергічні (медіатори - АТФ і аденозин), дофамінергічні та серотонінергічні синапси. Велика частина синаптотропних засобів впливає на адренергічні і холинергічні синапси.

Хромафінну тканину надниркових залоз розглядають як аналог симпатичних гангліїв, у яких редуцировались аксони, а медіатор став гормоном (70-90% становить адреналін, 10-30% - норадреналін). У синокаротидній зоні холінорецептори розташовані на закінченнях каротидної гілки язикоглоткового нерва, тонізуючої дихальний центр, ацетилхолін виділяється з синаптичних бульбашок клітин каротидних клубочків. Таким чином, адренергічні волокна - тільки симпатичні постгангліонарні; холинергічні волокна - рухові, симпатичні прегангліонарні, парасимпатичні прегангліонарні і постгангліонарні. ФУНКЦІЇ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИМИ СИНАПСОВ Холинергічні синапси локалізовані в ЦНС (тут ацетилхолін регулює моторику, пробудження, пам'ять, навчання), а також в вегетативних гангліях, мозковій речовині надниркових залоз, області каротидних клубочків, скелетних м'язах і внутрішніх органах, які отримують постгангліонарні парасимпатичні волокна. У скелетних м'язах синапси займають 0,1% поверхні сарколеми і

ізолювані один від одного. У верхньому шийному ганглії близько 100 000 синапсів зосереджені в обсязі 2-3 мм<sup>3</sup>. Ацетилхолін синтезується в аксоплазмі холинергічних закінчень з ацетил-КоА (мітохондріального походження) і незамінного аміноспирту холіну за участю ферменту холінацетилтрансферази (холінацетілази). Імуноцітохімічний метод визначення цього ферменту дозволяє встановити локалізацію холинергічних нейронів. Ацетилхолін депонується в синаптичних бульбашках (везикулах) в зв'язку з АТФ і нейропептидами (вазоактивним інтестинальним пептидом, нейропептиди Y).

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

**ХОЛІНОРЕЦЕПТОРИ** Холінорецептори за хімічною структурою є глікопротеїнами, що складаються з декількох субодиниць. Більшість холінорецепторів є резервними. На постсинаптичній мембрані в нервово-м'язовому синапсі розташоване до 100 млн холінорецепторів, з них не функціонують 40-99%. У холинергічному синапсі на гладкій м'язі

перебуває близько 1,8 млн холінорецепторів, з них резервними є 90-99%. У 1914 р Генрі Дейл встановив, що ефіри холіну можуть надавати мускаріно чи нікотиноподібну дію. Відповідно до хімічної чутливості холінорецептори класифікують на мускаріночутливим (м) і нікотіночутливі (н). Ацетилхолін має гнучку молекулу, здатну в різних стерео-конформаціях активувати як м-, так і н-холінорецептори. М-холінорецептори Метаботропні м-холінорецептори активуються отрутою мухомора мускарином і блокуються атропіном. М-холінорецептори локалізовані в нервовій системі, ендотелії і внутрішніх органах, які отримують парасимпатичну іннервацію. При активації м-холінорецепторів пригнічується серцева діяльність, скорочуються гладкі м'язи внутрішніх органів, розширюються судини, активується секреторна функція екзокринних залоз. М-холінорецептори асоційовані з G-білками і мають типову будову: складаються з 7 доменів, пронизливих, як серпантин, клітинну мембрану.

Виділено 5 типів м-холінорецепторів. • М-холінорецептори : розташовані в ЦНС (активують лімбічну систему, базальні ганглії, ретикулярну формацію) і вегетативних гангліях (викликають пізній постсинаптичний потенціал). • М<sub>2</sub>-холінорецептори : розташовані в серці, зменшують ЧСС і потреба міокарда в кисні, погіршують атріовентрикулярну провідність, послаблюють скорочення передсердь. • М<sub>3</sub>-холінорецептори : - гладких м'язів внутрішніх органів - викликають звуження зіниць (міоз), спазм акомодативної м'язової оболонки, бронхоспазм, спазм жовчовивідних шляхів, сечоводів, скорочення сечового міхура, матки, посилюють перистальтику кишечника, розслаблюють сфінктери; 11 - екзокринних залоз - викликають сльозотечу, потовиділення, рясне відділення рідкої, бідної білком слини, секрецію бронхіальної слизу і кислого шлункового соку; - позасинаптичні - знаходяться в ендотелії судин, підвищують освіту судинорозширювального фактора - NO. • М<sub>4</sub> - і М<sub>5</sub> -холінорецептори мають менше функціональне значення. М<sub>1</sub> -, М<sub>3</sub> - і М<sub>5</sub> -холінорецептори пов'язані з G<sub>q</sub> / 11 -белком, активують фосфоліпазу C і збільшують синтез вторинних месенджерів ІФ<sub>3</sub> і ДАГ. ІФ<sub>3</sub> стимулює виділення Ca<sup>2+</sup> з ЕПР, ДАГ активація протеїн C. М<sub>2</sub> - і



M<sub>4</sub> -холінорецептори за участю G і -білка інгібують аденілатциклазу (гальмують синтез цАМФ); M<sub>2</sub> -холінорецептори також блокують вхід іонів кальцію і підвищують калієву провідність. Додаткові ефекти м-холінорецепторів - мобілізація арахідонової кислоти і активація гуанілатциклази. Н-холінорецептори чутливі до алкалоїду тютюну нікотину: в малих дозах нікотин їх активує, у великих - блокує. Біохімічна ідентифікація і виділення Н -холінорецепторів стали можливі завдяки виявленню їх селективних високомолекулярних блокаторів -  $\alpha$ -нейротоксинів. Вони містяться в отруті змій: індійської (очкової) кобри (*Naja naja*) і південнокитайського многополосого крайта (*Bungarus multicinctus*). Н-холінорецептори - пентамер, утворені гомологічними субодинамиціями (в скелетних м'язах -  $\alpha 2 \beta \epsilon \delta$ ). Субодинамиці мають поза- і внутрішньоклітинну частини, з'єднуються, як пелюстки квітки, і утворюють структуру, навколишнє іонні канали для Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> і Ca<sup>2+</sup>. Ацетилхолін та інші ліганди зв'язуються з Н -холінорецепторами в місцях стиків субодинамиць. Протягом мілісекунд активованій Н -холінорецептор підвищує проникність каналу, і через нього лавиноподібно спрямовується потік іонів. Так, через один канал мембрани скелетного м'яза за 1 з проходить 50 000 іонів натрію. Розрізняють н-холінорецептори нейронального і м'язового типу. Нейрональні н-холінорецептори локалізовані: • в корі великих півкуль, довгастому мозку, клітинах Реншо спинного мозку, нейрогіпофізі (підвищують секрецію вазопресину); • в вегетативних гангліях (беруть участь в швидкому проведенні потенціалів дії з прегангліонарних волокон на постгангліонарних); • в мозковому шарі надниркових залоз (підвищують секрецію адреналіну і норадреналіну); • на закінченнях каротидної гілки язикоглоткового нерва (беруть участь в рефлексорному тонізації дихального центру). М'язові н-холінорецептори підвищують тонус і скоротливість скелетних м'язів. Пресинаптичні м-холінорецептори гальмують, а пресинаптичні нхолінорецептори стимулюють виділення ацетилхоліну з нервових закінчень.

## 12 Класифікація лікарських засобів, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА холінергічні синапси

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

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

Ефекти ацетилхоліну залежать від дози: • в дозах 0,1-0,5 мкг / кг діє на м-холінорецептори і викликає ефекти активації парасимпатичної системи; • в дозах 2-5 мкг / кг діє на м- і н-холінорецептори, при цьому нхоліноміметичну дію відповідає ефектам симпатичної системи. Селективна активація н-холінорецепторів можлива тільки після блокади м-холінорецепторів.

Ацетилхолін при внутрішньовенному введенні має виражену дію на серцево-судинну систему: • викликає генералізоване розширення судин і артеріальна гіпотензія (стимулює виділення NO з ендотелію); • пригнічує спонтанну діастолічну деполяризацію і подовжує рефрактерний період в синусному вузлі, що супроводжується зменшенням частоти серцевих скорочень; • послаблює силу скорочень передсердь, вкорочує в них потенціал дії і рефрактерний період (виникає ризик тріпотіння і фібриляції передсердь); • подовжує рефрактерний період і порушує провідність в атріовентрикулярному вузлі (виникає ризик розвитку атріовентрикулярної блокади); • знижує автоматизм волокон Пуркінє. Ацетилхолін використовують переважно в експериментальній фармакології. Іноді його вводять підшкірно при атонії кишечника і сечового міхура і паралітичної непрохідності кишечника, а також вливають внутрішньоартеріально для розширення артерій при

облітеруючих захворюваннях. Внутрішньовенне введення ацетилхоліну неприпустимо через небезпеку судинного колапсу і зупинки серця. 15 Карбахол (карбахолін) - ефір холіну і карбамінової кислоти ( $H_2NCOOH$ ). Не гідролізується ацетилхолінестеразою, надає слабковиражене, але тривалу дію. Цей холиноміметик застосовують місцево при глаукомі, вводять підшкірно при атонії кишечника і сечового міхура (переважно підвищує тонус гладких м'язів кишечника і сечовивідної системи).

**АНТИХОЛІНЕСТЕРАЗНІ ПРЕПАРАТИ** Інгібітори холінестерази, оборотно або необоротно блокуючи ацетилхолінестеразу холинергічних синапсів, викликають накопичення в синаптичній щілині ацетилхоліну, підсилюють і пролонгують його дію на мі н-холінорецептори. Інгібітори холінестерази також блокують бутирилхолінестеразу (псевдохолінестеразу) крові. Ацетилхолінестераза в мільйони разів прискорює спонтанний лужний гідроліз ацетилхоліну. Одна молекула ферменту за 1 хв гідролізує  $6 \times 10^5$  молекул ацетилхоліну. Ацетилхолінестераза має 2 активних центри: аніонний (утворений карбоксильною групою залишку глутамінової кислоти) і естеразний (утворений імідазольним кільцем залишку гістидину і гідроксильною групою залишку серину). Катіонна головка ацетилхоліну встановлює з аніонним центром ацетилхолінестерази іонну зв'язок, що забезпечує розпізнавання медіатора ферментом. Для гідролізу необхідно освіту нестійкої ковалентного зв'язку карбонільного атома вуглецю ацетилхоліну з гідроксилрадікалом естеразного центру. У холинергічних синапсах знаходиться надлишок ацетилхолінестерази, тому посилення холинергічної передачі настає тільки при інгібуванні 80-90% молекули ферменту. Перший інгібітор холінестерази - алкалоїд фізостигмін (езерін) - був виділений з калабарських бобів (*Faba calabaria*) в 1864 р калабарські боби - висушені стиглі плоди деревовидного чагарника фізостігми отруйною (*Physostigma venenosum*), що виростає на берегах річок Західної Африки (Калабар - порт в Нігерії). Місцеві жителі використовували боби для шаманського суду («судиліщні боби»). В Європу калабарські боби привіз офіцер англійських колоніальних військ в Африці Едвард Даніель в 1840 р (згодом він став професором медицини в Единбурзькому

університеті). У 1872 р встановлена ефективність фізостигміну як антидот при отруєнні блекотою. З 1877 р фізостигмін почали застосовувати для лікування глаукоми. У 1932-1935 рр. для лікування міастенії був запропонований неостигміну метілсульфат.

**ОБОРОТНІ ІНГІБІТОРИ ХОЛІНОЕСТЕРАЗИ** Оборотні інгібітори холінестерази є ефірами аміно-спиртів та карбамінової кислоти ( $H_2N-COON$ ). Карбамінової кислота встановлює з естеразним центром ацетилхолінестерази ковалентний зв'язок, набагато 16 більш міцну, ніж зв'язок ацетату ацетилхоліну. Період полурелімінації карбамоїлірованої ацетилхолінестерази становить 15-30 хв, тривалість дії карбаматів - 3-4 ч. Оборотні інгібітори холінестерази представлені третинними і четвертинними амінами. До третинних амінів відносяться: • фізостигмін - карбонат, алкалоїд калабарських бобів; • галантамін - алкалоїд бульби проліска Воронова (*Galanthus Woronowii*); • Іпідакрін - синтетичне похідне хіноліну; не тільки пригнічує ацетилхолінестеразою, але і знижує провідність калієвих каналів нейронів, що перешкоджає виходу іонів калію з нервової клітини і полегшує її деполяризацію. Оборотні інгібітори холінестерази - третинні аміни добре всмоктуються в кров при прийомі всередину, інгаляційному та нашкірному введення, інгібують ацетилхолінестеразою в ЦНС і периферичних синапсах. Інгібітори ацетилхолінестерази - четвертинні аміни: • неостигміну метілсульфат - спрощений аналог фізостигміну, карбонат, робить сильний, швидко наступає і нетривала дія; • піридостигміна бромід - похідне неостигміну з більш тривалим ефектом; • амбенонія хлорид - симетричне бісаммонійне з'єднання, за активністю перевершує неостигміну метілсульфат. Четвертинні аміни відрізняються рядом особливостей: • погано проникають через мембрани; • не надходять у головний мозок через гематоенцефалічний бар'єр; • слабо впливають на функції холінергічних синапсів внутрішніх органів і вегетативних гангліїв; • значно покращують нервово-м'язову передачу.

**НЕОБОРОТНІ ІНГІБІТОРИ ХОЛІНОЕСТЕРАЗИ** Необоротні інгібітори холінестерази мають хімічну будову фосфорорганічних речовин (ФОР). У цю фармакологічну групу входять інсектициди і

акарициди (карбофос, хлорофос, дихлофос, паратіон, малатіон), бойові отруйні речовини (зарін, зоман, табун) і засіб для лікування важкої глаукоми армін ♠. Перше ФОР синтезовано в 1854 р - на 10 років раніше, ніж було виділено фізостигмін. Атом фосфору в складі ФОР встановлює з естеразним центром ацетилхолінестерази дуже міцний ковалентний зв'язок, стійкий до гідролізу. Активність ферменту відновлюється через кілька тижнів шляхом синтезу нових молекул. Інгібітори холінестерази не тільки блокують ацетилхолінестеразою, але і прямо активують або сенсibiliзують холінорецептори, полегшують виділення ацетилхоліну з холінергічних закінчень. М-холіноміметичні 17 властивості характерні для фізостигміну і арміна, н-холіноміметичну дію мають галантамін, неостигміну метилсульфат, піридостигмину бромід, амбенонія хлорид. Селективна активація холінорецепторів проявляється після денервації органів і переродження холінергічних закінчень. Деполяризація пресинаптичної мембрани під впливом надлишку ацетилхоліну створює антідромний потенціал до мотонейронів спинного мозку, що супроводжується фасцикуляціями (від лат. Fasciculus - «пучок м'язових волокон») - скороченнями окремих моторних одиниць скелетних м'язів.

**МІСЦЕВА ДІЯ ІНГІБІТОРІВ ХОЛІНОЕСТЕРАЗИ** Інгібітори холінестерази застосовують місцево у формі очних крапель. При такому способі застосування їх ефекти аналогічні дії м-холіноміметиків (міоз, поліпшення відтоку внутрішньоочної рідини через кут передньої камери, зниження внутрішньоочного тиску, спазм акомодатії), але дія інгібіторів холінестерази сильніша й триваліша. При застосуванні інгібіторів холінестерази можливі біль в очах, гіперемія склери і кон'юнктиви, при тривалому лікуванні розвиваються стійкий міоз і катаракта. Фізостигмін і неостигміну метилсульфат використовують у формі очних крапель для лікування важких форм глаукоми. При їх неефективності допустимо застосування арміна. Галантамін в офтальмології не застосовують за його дію та небезпеки набряку кон'юнктиви. Резорбтивна дія ІНГІБІТОРІВ ХОЛІНОЕСТЕРАЗИ Резорбтивна дія інгібіторів холінестерази проявляється алгебраїчною сумою ефектів активації м- і н-холінорецепторів в ЦНС і периферичних холінергічних синапсах. •

Центральні ефекти: поліпшення пам'яті і здатності до навчання, активація моторики (полегшується холінергічна передача в ЦНС). • мускаріноподібні ефекти: пригнічення серцевої діяльності, артеріальна гіпотензія, скорочення гладких м'язів, підвищення секреторної функції залоз. • нікотиноподібні ефекти: активація ацетилхоліном парасимпатичних і симпатичних гангліїв, каротидної гілки язикового нерва (рефлекторна задишка), мозкового шару надниркових залоз (викид адреналіну і норадреналіну), збільшення тону і скоротливої активності скелетних м'язів. Вплив інгібіторів холінестерази на серцево-судинну систему залежить від індивідуальних особливостей організму. Найчастіше вони зменшують ЧСС і знижують артеріальний тиск, порушують атріовентрикулярну провідність. Ці ефекти обумовлені дією ацетилхоліну на  $M_2$ -холінорецептори серця і  $n$ -холінорецептори парасимпатичних гангліїв. Іноді інгібітори холінестерази викликають тахікардію і підвищують артеріальний тиск внаслідок активації ацетилхоліном  $n$ -холінорецепторів симпатичних гангліїв і мозкового шару надниркових залоз. Третинні аміни також активують судиноруховий центр і центр блукаючого нерва в довгастому мозку.

**ЗАСТОСУВАННЯ** резорбтивного ефекту оборотних інгібіторів **ХОЛІНОЕСТЕРАЗИ** Захворювання нервової системи Інгібітори холінестерази застосовують для лікування захворювань центральної нервової системи запального і дегенеративного характеру: паралічів і парезів при поліомієліті, енцефаліт, менінгіт, дитячому церебральному паралічі, після інсульту і травм мозку. Застосовують центральні холиноміметичні засоби - третинні аміни (фізостигмін, галантамін, іпідакрін). Після ліквідації гострих явищ при цих захворюваннях вони усувають гальмування в постраждалих функціональних центрах і прискорюють включення компенсаторних механізмів мозку. Всі інгібітори холінестерази полегшують холинергічну передачу в нервово-м'язових синапсах. Галантамін застосовують при деменції легкого або середнього ступеня. Міастенія Міастенія - підвищена стомлюваність і слабкість скелетних м'язів в результаті порушення нервово-м'язової передачі. Відомі аутоімунні і спадкові варіанти міастенії. У нервово-

м'язових синапсах хворих на міастенію підвищується активність ацетилхолінестерази, зменшується на 70-90% кількість нхолінорецепторів. Ацетилхолін втрачає здатність викликати достатню для скорочення м'язи деполяризацію сарколеми. У 85-90% хворих аутоімунної міастенією в крові присутні антитіла до н-холінорецепторів скелетних м'язів, хоча їх титр не корелює з тяжкістю міастенії. Антитіла, активуючи каскад реакцій системи комплементу, стимулюють виділення протеолітичних ферментів з наступним сегментарним некрозом м'язових волокон. На спадкові форми міастенії припадають 10% випадків. Спадкова міастенія обумовлена мутаціями генів н-холінорецепторів або ацетилхолінестерази. При міастеничному кризі виникають гострі розлади дихання і ковтання, іноді цей стан веде до летального результату. Провокуючими факторами можуть бути інфекційні захворювання, психоемоційний стрес, вагітність, пологи. При міастеничному кризі проводять ШВЛ. Діагноз аутоімунної міастенії підтверджують за допомогою неостігмінової проби: у хворих через 15-30 хв після внутрішньом'язового введення 1-2 мл 0,05% розчину неостигміну метилсульфат відновлюються м'язові функції.

Для патогенетичного лікування аутоімунної міастенії застосовують інгібітори холінестерази з прямим н-холіноміметичним ефектом 19 (неостигміну метилсульфат, піридостигміна бромід, амбенонія хлорид). Ці лікарські засоби при міастенії збільшують обсяг рухів, м'язову силу, рухову активність, життєву ємність легенів. Небажані мускаріноподібні ефекти усувають підшкірним введенням атропіну або метоцінія йодиду. До мускаріноподібної дії розвивається звикання, тому необхідність в мхоліноблокатори через якийсь час відпадає. Передозування інгібіторів холінестерази у хворих на міастенію супроводжується розвитком холінергічного кризу. Він проявляється сплутаністю свідомості, атаксією, слабкістю скелетних м'язів, мускаріноподібних симптомами. Необхідна екстрена диференціальна діагностика міастеничного і холінергічного кризу. При спадковій міастенії інгібітори холінестерази неефективні. Атонія гладких м'язів Інгібітори холінестерази підсилюють моторику нижньої третини стравоходу, шлунка, кишечника (найбільшою мірою -

ободової кишки), викликають скорочення сечового міхура і матки в результаті дії ацетилхоліну на м<sub>3</sub>-холінорецептори гладких м'язів і н-холінорецептори парасимпатичних гангліїв в міжм'язових сплетеннях. Їх застосовують при атонії стравоходу, кишечника, сечового міхура і паралітичної непрохідності кишечника. Декураризація Для усунення міопаралітичної дії антидеполяризуючих міорелаксантів вводять внутрішньовенно галантамін, неостигміну метілсульфат на тлі захисту м-холінорецепторів атропіном. Інгібітори холінестерази протипоказані при ірриті, іридоцикліті, брадикардії, стенокардії, недавно перенесений інфаркт міокарда, органічних захворюваннях серця, вираженої гіпотензії, тиреотоксикозі, бронхіальній астмі, хронічної обструктивної хвороби легень, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, спастичних станах і обструкції кишечника, жовчовивідних і сечовивідних шляхів, перитоніті, підозрі на некроз ділянки кишечника, тетанії, епілепсії, хвороби Паркінсона, післяопераційному і гемодинамічному шоці.

**ГОСТРЕ ОТРУЄННЯ фосфорорганічними речовинами** Невідкладна допомога при інтоксикації фосфорорганічними речовинами • Виконання заходів і призначення лікарських засобів для ліквідації станів, що представляють безпосередню загрозу життю потерпілого: інтубація трахеї, аспірація вмісту дихальних шляхів, ШВЛ, кисень, введення атропіну і реактиваторів холінестерази, купірування судом, судинного колапсу і аритмії. • Видалення, зв'язування і інактивація не аобсорбованої отрути: промивання шлунка, введення ентеросорбентів, проносних засобів, сифонна клізма, обробка шкіри розчином натрію гідрокарбонату. 20 • Інфузійна терапія: вливання кровозамінних розчинів, еритроцитарної маси, корекція кислотно-лужної рівноваги. • Прискорення елімінації отрути: форсований діурез, гемосорбція, гемодіаліз, перитонеальний діаліз. • Зменшення тяжкості отруєння і профілактика ускладнень: введення блокаторів кальцієвих каналів, антигіпоксантів, антиоксидантів, вітамінів, гепатопротекторів, антибіотиків, імуностимуляторів. Найбільше значення має терапія за допомогою специфічних антидотів - захист Perezбуджених м-холінорецепторів атропіном (фізіологічний прямий неконкурентний антагонізм) і реактивація ацетилхолінестерази засобами,



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

Середня доза трімедоксіма броміду - 450-600 мг. Ізонітрозину ♠ вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 3 мл 40% розчину кожні 30-40 хв, добова доза - 3-4 г. У наступні 2-3 дні проводять підтримуючу атропінізацію (іноді вона необхідна протягом тижнів). При значних порушеннях бронхіальної прохідності додатково необхідна інгаляція м-холіноблокаторів - іпратропію броміду або тіотропію. Для купірування психотичних реакцій і судом застосовують седативний

анксиолітик діазепам (також зменшує виділення ацетилхоліну ) і магнію сульфат. Блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, ніфедипін, 21 дилтіазем) гальмують залежне від іонів кальцію виділення ацетилхоліну, мають антиоксидантну, нейро- і кардіопротективну дію, покращують мікроциркуляцію. При тривалому контакті з ФОР можливо хронічне отруєння. Воно проявляється поліневритом, млявим паралічем кінцівок, змінюваним спастичним паралічем. Причиною неврологічних розладів є набухання, розпад і вторинна демієлінізація нервових стовбурів, дегенерація провідних шляхів спинного мозку. Особливо небезпечні тріарілфосфати і фторвмісні алкілфосфатів. У роки «сухого закону» тисячі американців загинули від паралічу дихальних м'язів, ставши жертвами підпільних алкогольних напоїв на основі малайського імбиру, забрудненого тріфторкрезилфосфатом . Н-холіноміметики (гангліостимулятори) Н-холіноміметики активують нейрональні н-холінорецептори ЦНС, каротидної гілки язикоглоткового нерва, симпатичних і парасимпатичних гангліїв, мозкового шару надниркових залоз. Лікарські засоби цієї групи не впливають на н-холінорецептори скелетних м'язів. Терапевтичне значення має активація н-холінорецепторів каротидної гілки язикоглоткового нерва, що йде від каротидних клубочків до дихального центру. Клітини каротидних клубочків багаті мітохондріями і синаптичними бульбашками, що містять ацетилхолін. Вони контактують з закінченнями каротидної гілки язикоглоткового нерва. Тканина каротидних клубочків відрізняється багатим кровопостачанням і значним споживанням кисню. Тим часом каротидні клубочки не виробляють механічної скорочувальної роботи і не несуть енергетичних витрат на хімічний синтез. Велика кількість енергії витрачається на функціонування  $Na^+$ ,  $K^+$  залежної АТФази, так як трансмембранний струм натрію в клітинах каротидних клубочків відбувається навіть при потенціалі спокою. Припинення функціонування  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази при гіпоксії супроводжується деполаризацією і виділенням ацетилхоліну. Ацетилхолін, активуючи н-холінорецептори закінчень каротидного нерва, викликає аферентних імпульс, тонізуючий дихальний центр. Н-холіноміметики, рефлекторно тонізуючі дихальний

центр, мають рослинне походження. Цитизин - алкалоїд рокитника (рід *Cytisus*) і термопсису ланцетоподібного (*Thermopsis lanceolata*), похідне піримідину, сильний нхолиноміметик (випускається у вигляді 0,15% розчину під назвою «цититон»). Лобелін - алкалоїд лобелії (рід *Lobelia*), що виростає в тропічних країнах, похідне піперидину. Обидва засоби діють короткочасно - протягом 2-5 хв. Їх вводять внутрішньовенно при пригніченні дихального центру у хворих із збереженою 22 рефлексорної збудливістю, наприклад при отруєнні опіюідними анальгетиками, чадним газом. Лобелін, активуючи центр блукаючого нерва в довгастому мозку, викликає брадикардію і артеріальну гіпотензію. У другій фазі дії лобеліна АТ підвищується внаслідок стимуляції симпатичних гангліїв і мозкового шару надниркових залоз. Цитизин володіє тільки прессорним впливом. При введенні н-холіноміметиків внутрішньом'язово або підшкірно потрібні в 10-20 разів вищі дози, ніж при внутрішньовенному вливанні. При цьому цитизин і лобелін як третинні аміни проникають в ЦНС і, активуючи нхолінорецептори головного мозку, викликають блювоту, тоніко-клонічні судоми, брадикардія і зупинку серця. Слід зазначити, що при порушеннях дихання ШВЛ завжди надійніше і ефективніше будь-яких дихальних аналептиків. До останніх вдаються лише тоді, коли немає можливості провести ШВЛ. Н-холіноміметики протипоказані при артеріальній гіпертензії, атеросклерозі, кровотечі з великих судин, набряку легенів. Цитизин, лобелін і близький до них за дією алкалоїд ежовника безлистного (*Anabasis aphylla*) анабазин знайшли застосування в якості засобів, що полегшують відмову від куріння. Для цієї мети їх випускають в таблетках (табекс з цитизином, лобесіл з Лобеліну), в плівках для наклеювання на ясна (цитизін і анабазин), у вигляді жувальної гумки (гамібазін з анабазіна). Ці кошти зменшують потяг до нікотину і полегшують обтяжливі відчуття, пов'язані з припиненням куріння. Механізм дії обумовлений активацією центральних н-холінорецепторів. Таким чином, сильний наркотик замінюється більш слабким. Прийом цитизину, лобеліну і анабазіну допомагає припинити куріння тільки при твердому рішенні курця людини відмовитися від цієї шкідливої звички. Застосування таблеток з Лобеліну, цитизином і анабазіна протипоказано

при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, органічної патології серцево-судинної системи. При передозуванні розвиваються слабкість, дратівливість, запаморочення, тахікардія, артеріальна гіпертензія, нудота, блювота, розширюються зіниці. ХОЛІНОБЛОКУЮЧІ ЗАСОБИ М-холіноблокатори М-холіноблокатори є конкурентними антагоністами медіатора ацетилхоліну і лікарських засобів групи холіноміметиків щодо мхолінорецепторів. Антагонізм більш виражений по відношенню до дії агоністів м-холінорецепторів, ніж до ефектів парасимпатичних нервів. Конкурентний антагонізм з м-холіноміметиками носить односторонній характер, так як аффінітет холіноблокаторів до рецепторів в сотні і тисячі разів вище, ніж аффінітет холіноміметиків. Ефекти холіноміметиків легко усуваються холіноблокаторами, але після застосування холіноблокаторів холіноміметики не викликають фармакологічної дії. Найбільш активні засоби блокують 50% м-холінорецепторів в концентрації 1 нг / мл. М-холіноблокатори, порушуючи функції холінергічних синапсів, викликають дисбаланс медіаторних систем, блокують парасимпатичну нервову систему, що супроводжується переважанням симпатичних ефектів. М-холіноблокатори рослинного походження Атропін - алкалоїд, рацемічна суміш фармакологічно активного L-гіосциаміна і інертного D-гіосциаміна (в процесі виділення обидва енантіомера змішуються з утворенням оптично неактивного атропіну). Гіосциамін утворюється в рослинах сімейства пасльонових: ягодах і коренях беладони (*Atropa belladonna*), насінні дурману (*Datura stramonium*), листках і коренях блекоти (рід *Hyoscyamus*). Беладоні латинську назву дав Карл Лінней (1707-1778). Слово «Атропа» відповідає імені давньогрецької богині долі - Мойри Атропо (невідворотності), яка перерізала нитки життя. Італійське слово *belladonna* перекладається як «красива жінка» і відображає звичай італійок епохи Відродження закопувати в очі сік беладони, так як широкі, блискучі зіниці вважалися ознакою краси (в даний час атропін з аналогічною метою використовують фотомоделі). Атропін є ефір аміноспирту тропіну і тропової кислоти. Тропін проявляє властивості слабого м-холіноміметика, а приєднання ліпофільного фрагмента

тропової кислоти перетворює його в сильний м-холіноблокатор. Атропін зворотньо, але довготривало блокує аніонний центр мхолінорецепторів, а також зв'язується з іншими ділянками цих рецепторів. Скополамін - алкалоїд блекоти, дурману індіанського (*Datura in-oxia*) і мандрагори (рід *Mandragora*). Являє собою L-гіосцін - ефір аміноспирту Скопіна (Тропін з кисневим містком між атомами вуглецю) і тропової кислоти. Платифілін - алкалоїд крестовника плосколістного (*Senecio platyphylloides*), похідне геліотріда. Всі м-холіноблокатори рослинного походження є третинними амінами і проникають в ЦНС. М-холіноблокатори застосовують місцево у формі очних крапель, а також використовують їх резорбтивну дію. Дія на м-холінорецептори в очах Атропін при місцевому застосуванні блокує м 3 -холінорецептори очі і розслабляє круговий м'яз райдужки і цилиарного (акомодації) м'язу. При застосуванні атропіну в формі очних крапель виникають такі ефекти: • мідріаз - параліч кругового м'яза і переважання тонусу її антагоніста - радіального м'яза, що супроводжується розширенням зіниць; • світлобоязнь (фотофобія); 24 • підвищення внутрішньоочного тиску - через розширення зіниць райдужка стає товстою і закриває кут передньої камери ока, в результаті чого утруднюється відтік внутрішньоочної рідини; • параліч акомодації (штучна далекозорість, або циклоплегія) - розслаблений цилиарний м'яз натягує циннову зв'язку і капсулу кришталика, кришталик стає плоским, його заломлююча сила зменшується, чітке зображення на сітківці виходить тільки при розгляданні далеко розташованих об'єктів. Атропін розширює зіниці протягом 7-10 днів, параліч акомодації триває 8-12 днів. Дія скополаміна на око більш виражене, але менш тривалий (3-5 днів). Платифілін викликає помірний мідріаз протягом 5-6 ч без супутнього паралічу акомодації. При системному застосуванні атропін підвищує внутрішньоочний тиск тільки у хворих глаукому і людей з дрібною передньою камерою, скополамін ж значно порушує функції ока. В офтальмології м-холіноблокатори застосовують для лікування іриту (запалення райдужної оболонки) і іридоцикліту (поєднане запалення райдужної оболонки і цилиарного тіла), підбору окулярів, огляду очного дна. При іриті атропін і скополамін викликають: • хімічну іммобілізацію

райдужки внаслідок розширення зіниць і ослаблення їх реакції на світло; • місцеву анестезію за типом дії кокаїну (Тропін і Скопін близькі за хімічною структурою до екгоніну); • сплющення кришталика і збільшення відстані між ним і запаленої радужкою, що попереджає виникнення синехій. При підборі очок атропін використовують для виключення акомодативної функції кришталика і визначення істинної рефракції ока. Для огляду очного дна застосовують м-холіноблокатори, що викликають нетривалий мідріаз (гоматропіна метилбромід, Тропікамід 1 ), а також адреноміметики (фенілефрин, ефедрин). У людей, які страждають на хворобу Альцгеймера, Тропікамід розширює зіниці сильніше, ніж у здорових осіб. Це обумовлено гіперчутливістю м-холінорецепторів і використовується для діагностики хвороби Альцгеймера.

**РЕЗОРБТИВНА ДІЯ** Дія на центральні м-холінорецептори Атропін в терапевтичних дозах мало впливає на центральну нервову систему. Він активує дихальний центр і центр блукаючого нерва. У токсичних дозах атропін викликає занепокоєння, дратівливість, дезорієнтацію, яскраві, страхітливі зорові галюцинації, марення, клонікотонічні судоми. Скополамін, краще за атропін здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр, викликає ейфорію, сонливість (у структурі сну редукована швидка фаза) і амнезію, зменшує рухові порушення при хворобі 25 Паркінсона і лікарському паркінсонізмі, має противосудомну і противоблювотну дію, заспокоює вестибулярний апарат (блокує мхолінорецептори мозочка, триггерної зони блювотного центру і ядра солітарного тракту). Центральні ефекти платифіліну обмежуються помірним пригніченням судинного центру. Дія на периферичні м-холінорецептори Ефекти атропіну розвиваються в певній послідовності. В першу чергу порушуються функції, в найбільшою мірою залежні від парасимпатичної регуляції. Атропін пригнічує секреторну функцію потових, слізних, слинних, бронхіальних залоз, викликає мідріаз, параліч акомодативної функції (блокує м 3 - холінорецептори) і тахікардію (блокує м 2 - холінорецептори). Потім розслабляє гладкі м'язи бронхів, кишечника, сечового міхура (блокує м 3 - холінорецептори) і зменшує секрецію муцину, пепсину і соляної кислоти в шлунку (також блокує м 3 -

холінорецептори). Атропін збільшує ЧСС та потребу міокарда в кисні, покращує атріовентрикулярну провідність. Тахікардія найбільш виражена при початково високому тонусі блукаючого нерва у дорослих людей (приріст на 35-40 скорочень на хвилину). При низькому парасимпатичному тонусі з початково частим пульсом у дітей і людей похилого віку атропін може не викликати його подальшого почастищення. Збудливу дію скополаміну на серце виражено сильніше, ніж у атропіну, але має меншу тривалість (протягом 30 хв). Обидва м-холіноблокатори незначно підвищують систолічний і мало впливають на діастолічний АТ. Атропін та скополамін послаблюють судинорозширювальний ефект ацетилхоліну, блокуючи позасинаптічні м 3 -холінорецептори ендотелію. Платифілін в меншій мірі, ніж атропін і скополамін, впливає на функції серця і екзокринних залоз, але набагато сильніше розслабляє гладкі м'язи, так як крім м-холіноблокуючих володіє міотропною спазмолітичною властивістю. Синтетичні М-холіноблокатори Синтетичні м-холіноблокатори мають хімічну будову четвертинних (метоцінія йодид, іпратропія і тіотропію бромід, тровентол) і третинних (оксибутинин, пірензепін) амінів. Четвертинні аміни погано проникають через гематоенцефалічний бар'єр і гематоофтальмічний бар'єр. Метоцінія йодид (метацин) - діметіламіноетіловий ефір бензілової кислоти, надає більш виражене, ніж атропін, дія на секреторну функцію залоз і тонус гладких м'язів, але в меншій мірі здатний викликати мідріаз, параліч акомодатії і тахікардію. Іпратропію бромід - четвертинний похідний тропіну, при вдиханні в формі аерозолу майже не всмоктується в кров зі слизової оболонки бронхів 26 (90% дози хворі ковтають). Викликає селективний бронхолітичний ефект, на відміну від атропіну чи не порушує мукоциліарного кліренсу. Тіотропія бромід - четвертинний похідний Скопіну, аналогічно іпратропію броміду не всмоктується в кров зі слизової оболонки бронхів. Застосовують у формі капсул з порошком для інгаляцій. Блокує переважно м 1 -холінорецептори інтрамуральних парасимпатичних гангліїв в бронхах і м 3 -холінорецептори бронхіальних гладких м'язів і залоз, перешкоджає проліферації гладких м'язів і ремоделюванню бронхів, не викликає тахікардії. Тровентол - вітчизняний

аналог іпратропію броміду, робить сильну бронхолітичну дію. Оксibuтинін знижує тиск в сечовому міхурі, підвищує його еластичність, зменшує частоту скорочень детрузора, стримує позиви на сечовипускання. Застосовується при гіперактивному типі нейрогенної дисфункції сечового міхура, в тому числі при нетриманні сечі у дітей старше 5 років. Для зменшення антихолінергічних побічних ефектів оксibuтинін вводять в сечовий міхур, застосовують ректальні супозиторії або ТТС. Пірензепін - трициклічне з'єднання бензодіазепіну (за структурою близький до антидепресантів іміпраміну), не проникає в ЦНС. Селективно блокує м<sub>1</sub>-холінорецептори, в результаті порушує проведення потенціалів дії в інтрамуральних парасимпатичних гангліях і виділення гістаміну ентерохромаффіноподібних клітинами слизової оболонки шлунка. Зменшує секрецію соляної кислоти, не пригнічує продукцію нейтрального слизу; надає гастропротективну дію, так як гальмує протеолітичні процеси в епітелії, покращує кровопостачання і регенерацію слизової оболонки шлунка. Пірензепін приймають всередину при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, ерозивно-виразкових ураженнях шлунка, хронічному гіперацидному рефлюкс-езофагіті. При шлунковому кровотечі пірензепін вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

**ЗАСТОСУВАННЯ М-ХОЛІНОБЛОКАТОРІВ**

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

27 Для профілактики нудоти і блювоти при морській та повітряній хворобі застосовують скополамін в складі таблеток «Аерон»



(камфорнокислої солі скополаміна і гіосциаміна). Камфора і гіосциамін, тонізуючи дихальний центр, усувають пригнічуючий вплив скополаміну на дихання. Протівоблювотний ефект скополаміна зберігається 4-6 ч. Аритмії Атропін застосовують при синусовій брадикардії і атріовентрикулярній блокаді. При призначенні атропіну хворим на інфаркт міокарда потрібна особлива обережність через небезпеку виникнення тахікардії та підвищення кисневого запиту міокарда. Хронічна обструктивна хвороба легень Відомо, що при загостренні хронічної обструктивної хвороби легень підвищується тонус блукаючого нерва, тому м-холіноблокатори більш ефективні при цьому захворюванні, ніж при бронхіальній астмі. Для лікування хронічної обструктивної хвороби легень застосовують інгаляційний тровентол, іпратропія і тіотропію броміди.

Бронхолітичний ефект іпратропія броміду і Тровентолу розвивається через 30 хв після інгаляції і триває 6 год, тіотропію бромід розширює бронхи повільніше (максимальний ефект настає через 1,5-2 години після інгаляції), але діє більш тривалий час (протягом 24 год). Слід враховувати, що м-холіноблокатори не впливають на алергічний компонент бронхіальної астми і не пригнічують її пізньої запальної фази. Спазм гладкої мускулатури М-холіноблокатори розслаблюють гладкі м'язи при нирковій коліці, пілороспазмі і спастичної непрохідності кишечника, але мало впливають на тонус жовчовивідних шляхів при печінковій коліці. При спастичних станах призначають платифілін, метоцінія йодид або атропін з одночасним введенням опіюїдних анальгетиків. Екстракт беладони входить до складу таблеток «Бесалол», застосовуваних при кишкових розладах. М-холіноблокатори протипоказані при глаукомі, тахіаритмії, запорі, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, що супроводжується порушенням сечовипускання.

ГОСТРЕ отруєнні атропіном Летальна доза атропіну для дорослих становить 100 мг, для дітей - 10 мг (2-3 ягоди беладони). Інтотоксикація виникає при випадковому вживанні рослин сімейства пасльонових, передозуванні атропіну, в тому числі при місцевому застосуванні в очних

краплях. У клінічній картині отруєння розрізняють стадії збудження і пригніблення. Стадія порушення. У цій стадії виникають: • збудження ЦНС - дезорієнтація, галюцинації, марення ( «блекоти об'ївся»), клоніко-тонічні судоми, задишка; 28 • припинення секреторною діяльності залоз - сухість шкіри, сухість у роті, глотці і гортані, утруднення жування і ковтання, афонія (беззвучний голос з-за висихання голосових зв'язок), запалення порожнини рота, спрага; • розслаблення гладких м'язів - максимальне розширення зіниць, параліч акомодациї, диплопія, затримка сечовипускання і дефекації.

Температура тіла у постраждалих підвищена (у дітей до 42 ° С) через порушення потовиділення і зменшення тепловіддачі шляхом випаровування. Компенсаторно посилюється мікроциркуляція в шкірі, що збільшує радіацію тепла. Шкіра обличчя, шиї, грудей гіперемована, покрита висипом. ЧСС досягає 160-190 в хвилину ( «скаче пульс»), виникають шлуночкові екстрасистоли, ішемія міокарда, помірна артеріальна гіпертензія. Стадія гноблення. У цій стадії виникають амнезія, кома, параліч дихального центру, судинний колапс, пригнічуються рефлекси на тлі симптомів блокади периферичних м-холінорецепторів. У дітей отруєння починається відразу зі стадії гноблення.

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

Принципи лікування отруєння атропіном • Стабілізація стану хворого - інтубація трахеї, ШВЛ, купірування психотичних симптомів і судом за допомогою седативних анксиолітиків або натрію оксидобутірату, вологі обгортання. • Повторне повільне внутрішньовенне введення оборотних

інгібіторів холінестерази - фізостигміну або галантаміну (фізіологічний прямий неконкурентний антагонізм). • Видалення всмоктався отрути - промивання шлунка з активованим вугіллям. • Симптоматична терапія. Гангліоблокатори Гангліоблокатори перешкоджають дії ацетилхоліну на нейрональні нхолінорецептори вегетативних гангліїв (симпатичних і парасимпатичних), мозкового шару надниркових залоз і аферентних нервів синокаротидної зони, але не впливають на еволюційно давніші н-холінорецептори скелетних м'язів. 29 Найбільш активні гангліоблокатори - четвертинні симетричні бісаммонійні з'єднання з відстанню між катіонними головками 0,6-0,7 нм, або 5-6 атомів вуглецю (гексаметоній бензосульфат, азаметонія бромід). Вони блокують аніонні центри двох сусідніх н-холінорецепторів або два аніонних центру одного холінорецептора (один з цих центрів не взаємодіє з ацетилхоліном). Гангліоблокатори викликають фармакологічну денервацію внутрішніх органів, так як одночасно блокують симпатичний і парасимпатичний відділи вегетативної нервової системи.

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

Гангліоблокатори викликають помірну тахікардію в результаті блокади парасимпатичних сплетінь в серце. Тахікардія є також рефлекторної реакцією на артеріальну гіпотензію і зниження венозного повернення крові, компенсує гіпотензивний ефект. Блокада парасимпатичних гангліїв під впливом гангліоблокаторів супроводжується розслабленням гладких м'язів бронхів, кишечника, жовчо і сечовивідних шляхів, пригніченням секреторної функції потових,

слізних, слинних, бронхіальних залоз, зменшенням секреції шлункового соку і соку підшлункової залози. Крім того, гангліоблокатори стимулюють регенерацію слизової оболонки шлунка. Гангліоблокатори розширюють зіниці і послаблюють акомодацию. Гангліоблокатори рідко застосовують у клінічній практиці через недостатню селективності дії. При артеріальній гіпертензії і гіпертонічному кризі вводять антигіпертензивні засоби з селективним впливом на регуляцію АТ. Гексаметоній бензосульфونات і азаметонія бромід вливають у вену для керованої гіпотензії при операціях на судинах і органах з багатим кровопостачанням. Після введення гангліоблокаторів частину, яка оперується, підіймають. Кров внаслідок ортостатичних явищ накопичується в нижчих областях, а її надходження в операційне поле зменшується. В результаті стає менше крововтрата. Обидва гангліоблокатори можна вливати внутрішньовенно під контролем АТ при набряку легенів і головного мозку, вводити внутрішньом'язово при облітеруючих захворюваннях периферичних артерій. Міорелаксанти Міорелаксанти селективно блокують н-холінорецептори в нервовом'язових синапсах і викликають оборотний параліч скелетної мускулатури. Їх 30 застосовують в анестезіології, хірургії, травматології, неврології. Введення міорелаксантів дозволяє виконати хірургічну операцію без глибокої анестезії, яка може призводити до порушень діяльності дихальної та серцево-судинної систем. Антидеполяризуючі міорелаксанти мають історичну назву - «курареподібні засоби». Міорелаксанти мають будову четвертинних симетричних бісаммонійних з'єднань. За механізмом дії міорелаксанти поділяють на дві групи: антидеполяризуючі і деполаризуючі. Антидеполяризуючі міорелаксанти Антидеполяризуючі міорелаксанти мають жорсткі молекули з відстанню між четвертинними атомами азоту  $1,0 \pm 0,1$  нм. До складу молекул входять гідрофобні ароматичні та гетероциклічні радикали (міорелаксанти є похідними бензіліюхіноліна або амонієвими стероїдами). Механізм дії антидеполяризуючих міорелаксантів - конкурентний антагонізм з ацетилхоліном щодо н-холінорецепторів скелетної мускулатури. Міорелаксанти блокують аніонний центр

рецепторів, а також утворюють вандерваальсови зв'язки з ділянками рецептора, оточуючими аніонний центр. При блокаді н-холінорецепторів знижується частота відкриття каналів для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , але не змінюються провідність одиночного каналу і тривалість його відкриття. Міорелаксанти стабілізують потенціал спокою в кінцевий платівці і викликають спочатку м'язову слабкість, потім млявий параліч м'язів. У великих концентраціях міорелаксанти прямо порушують провідність відкритих іонних каналів. При введенні антидеполяризуючих міорелаксантів м'язи паралізуються в певній послідовності. Спочатку розслаблюються окорухові м'язи, м'язи середнього вуха, гортані, мимічні і жувальні м'язи, м'язи пальців рук і ніг, потім - м'язи шиї, кінцівок, тулуба, в останню чергу - міжреберні м'язи і діафрагма. Тонус м'язів відновлюється в зворотному порядку. Міорелаксанти не проникають в ЦНС. У 1947 році американський анестезіолог Скотт Сміт відчув на собі дію тубокурарину хлориду 8 в дозі, що перевищує в 2,5 рази терапевтичну дозу (дихання підтримувалося за допомогою ШВЛ). Після введення міорелаксанту у випробуваного не реєструвалися відхилення на електроенцефалограмі (ЕЕГ), не виникло аналгезії, що не порушилися свідомість, пам'ять, чутливість, зір, слух.

Синергістами антидеполяризуючих міорелаксантів є кошти для наркозу і лікарські засоби, об'єднані назвою «центральні міорелаксанти». До них відносяться седативні анксиолітики діазепам, феназепам ♠, агоніст ГАМК В - рецепторів баклофен, центральний н-холіноблокатор толперізон 1. Ці лікарські засоби пригнічують базальні ганглії, гіпокамп, спинний мозок. Міопаралітичну дію потенціюють також засоби, що перешкоджають кальційзалежному виділенню ацетилхоліну з нервових закінчень: антибіотики групи аміноглікозидів, тетрациклін, лінкоміцин, поліміксини, магнію сульфат, місцеві анестетики, блокатори кальцієвих каналів. 31 Антагоністами антидеполяризуючих міорелаксантів є оборотні інгібітори холінестерази з нікотиноподібною дією: неостигміну метілсульфат і галантамін. Вони викликають в нервово-м'язових синапсах накопичення ацетилхоліну, який витісняє антидеполяризуючий міорелаксант з зв'язку з н-холінорецепторами.

Декураризація проводять, коли обсяг вентиляції легенів досягає 20-30% норми. Дія більшості деблокуючих засобів коротша, ніж міорелаксантів. Це створює небезпеку рекураризації з поверненням паралічу дихальної мускулатури. Новий антагоніст антидеполяризуючих міорелаксантів сугаммадекс інактивує амонієві стероїди середньої тривалості дії рокуронію броміду і в меншій мірі векуронію броміду. Сугаммадекс являє собою модифікований олігосахарид -  $\gamma$ -циклодекстрин. Він складається з 8 молекул глюкози, об'єднаних в кільцеподібну структуру. Сугаммадекс інкапсулює міорелаксанти в ліпофільній порожнині, в результаті перешкоджає їх взаємодії з н-холинорецепторами. Сугаммадекс вводять внутрішньовенно. Його ефект залежить від дози: у дозі 2-4 мг / кг він усуває нервово-м'язовий блок середньої глибини; 4 мг / кг - послаблює глибокий нервово-м'язовий блок; 16 мг / кг - відновлює дихання після введення рокуронію або ванкуроніуму в високих дозах при інтубації трахеї. Дія сугаммадекса не змінюється на тлі наркозу. Сугаммадекс не впливає на гемодинаміку, не викликає нудоти і блювоти. При його застосуванні не вимагає введення атропіну. Деполяризуючі міорелаксанти

Представником деполаризуючих міорелаксантів (лептокураре) є суксаметонію йодид (бромід або хлорид) ( дитилин ). Цей четвертинний амін має лінійну структуру двох з'єднаних молекул ацетилхоліну (діхоліновий ефір бурштинової кислоти) з відстанню між атомами четвертинного азоту 1,45 нм. Суксаметоній не утворює гідрофобних зв'язків з н-холинорецепторами, фіксується м'язовими волокнами в кількості, в 20 разів більшому, ніж антидеполяризуючий міорелаксант. Суксаметоній активує н-холінорецептори і викликає стійку деполаризацію кінцевої пластинки скелетних м'язів. Це перешкоджає виникненню нового потенціалу дії. У перший момент після введення суксаметонію виникають фасцикуляції м'язів грудної клітки і живота, потім розвивається млявий параліч. Під час деполаризації м'язи втрачають іони калію, що може ставати причиною м'язової слабкості і значною гіперкаліємії. Гіперкаліємія загрожує зупинкою серця, особливо у хворих ХСН, які отримують серцеві глікозиди і сечогінні засоби, а також при

опіках, травмах, рабдоміолізі, пошкодженні спинного мозку. Фасцікуляції призводять до мікротравм і м'язового болю через 10-12 год. Цей небажаний ефект усувають введенням седативного анксиолітика діазепаму або антипсихотичного засобу дроперидолу перед операцією.

Синергістами деполаризуючих міорелаксантів є інгібітори холінестерази. Антагоністів для декураризації не існує. Параліч мускулатури під впливом суксаметонію прогресує в наступному порядку: спочатку паралізуються м'язи шиї, рук, ніг, тулуба, потім - міжреберні м'язи і діафрагма. Повністю не паралізується мимічна і жувальна мускулатура. У денервованому м'язу суксаметоній, активуючи нхолінорецептори, викликає скорочення. Цей ефект усувається антидеполаризуючими міорелаксантами. Застосування міорелаксантів Міорелаксанти застосовують в медичній практиці: • для розслаблення м'язів гортані і глотки, щоб полегшити інтубацію при інгаляційному наркозі і ШВЛ; • при хірургічних операціях під наркозом з ШВЛ (глибину наркозу можна обмежити рівнем, коли вимикаються свідомість і рефлекс); • для полегшення вправлення вивихів, репозиції уламків кісток при переломах; • при правці, важких судомних випадках, під час ЕСТ; Для характеристики безпеки міорелаксантів введено поняття широти міопаралітичної дії. Це діапазон доз, що викликають ефекти від мінімального (параліч м'язів шиї і неможливість утримувати голову) до максимального (параліч дихальних м'язів). Для тубокурарину хлориду широта міопаралітичної дії становить 1: 1,7, для суксаметонію - 1: 1000. Таким чином, суксаметонію йодид (бромід, хлорид) можна застосовувати в малих дозах без ШВЛ, наприклад, при вправленні вивихів або репозиції уламків кісток.

Побічні ефекти міорелаксантів Антидеполаризуючі міорелаксанти (переважно атракурію і цісатракурія безілат) викликають виділення із стовбурових клітин гістаміну, що супроводжується бронхоспазмом, бронхореєю, підвищеною саливацією і зниженням артеріального тиску. Ізоціуронія бромід ♠ сильніше за інших міорелаксантів блокує м-холінорецептори з розвитком тахікардії. Особливо важкі ускладнення можливі при введенні деполаризуючого міорелаксанту суксаметонію

йодиду (броміду, хлориду). Суксаметоній, проявляючи властивості гангліостимулятора, підвищує артеріальний тиск, викликає тахікардію або брадикардію. Він викликає також спазм окорухових м'язів і здавлення очей (протипоказаний при операціях в офтальмології і при травмах ока). Міопаралітичний ефект суксаметонію йодиду (броміду, хлориду) у деяких хворих подовжується до 3-5 ч. Причини пролонгованої дії - дефект бутирилхолінестерази (псевдохолінестерази) або подвійний блок. Недостатня функція бутирилхолінестерази, гідроліз суксаметонію, обумовлена генетичною аномалією з появою атипového ферменту (частота в 33 популяції - 1: 8000-9000). Менше значення мають важкі захворювання печінки і переливання кровозамінників при крововтраті. Гідроліз суксаметонію прискорюють введенням препарату бутирилхолінестерази або переливанням донорської крові з нормальною активністю ферменту. При подвійному блоці повторне розслаблення м'язів виникає в результаті десенситизації н-холінорецепторів. У другій фазі блоку застосовують інгібітори холінестерази, хоча їх антагоністичний ефект виявляється слабше, ніж по відношенню до антидеполяризуючих міорелаксантів. Велику небезпеку становить злякисна гіпертермія.

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

Клінічні симптоми злякисної гіпертермії: • гіпертермія (збільшення температури тіла на 0,5 ° C кожні 15 хв); • ригідність скелетних м'язів замість міорелаксації; • тахікардія (140-160 за хвилину), аритмія; •



тахіпноє; • метаболічний і дихальний ацидоз; • ціаноз; • гіперкаліємія; • серцева, ниркова недостатність, дисеміноване внутрішньо-судинне згортання крові. При злоякісної гіпертермії необхідно проводити гіпервентиляцію киснем, купірувати аритмію (лідокаїн), ліквідувати ацидоз (натрію гідрокарбонат), гіперкаліємію (препарати інсуліну в дозі 20-40 ОД в 40-60 мл 40% розчину глюкози ♠ ), збільшувати діурез (манітол, фуросемід) . Для охолодження використовують бульбашки з льодом, лаваж шлунка, сечового міхура і навіть перитонеального простору (якщо розкрита черевна порожнина) крижаним фізіологічним розчином, вводять внутрішньовенно кілька літрів охолодженого до 4 ° С 0,9% розчину натрію хлориду. Охолодження припиняють при досягненні температури тіла 38 ° С.

Міорелаксанти (особливо антидеполяризуючі) протипоказані при міастенії. Застосування міорелаксантів у людей з початковими, стертими формами міастенії супроводжується тривалою зупинкою дихання. 34 Суксаметонію йодид (бромід, хлорид) протипоказаний при нетравматичному рабдоміолізі, травмах очей, операціях в офтальмології, пошкодженні спинного мозку з паралічу чи тетраплегією, дітям до 9 років.

**Загальне матеріальне та навальньо-методичне забезпечення лекції:** Презентації, текст лекції, аудио запис лекції.

### **Завдання для самоконтролю.**

Виберіть правильні відповіді:

- 1. Які ефекти викликають М-холіноміметики:*
  - А. Стимулюють роботу серця
  - В. Підвищують секрецію залоз зовнішньої секреції
  - С. Розслабляють гладеньку мускулатуру внутрішніх органів
  - Д. Викликають мідріаз
  - Е. Знижують внутрішньоочний тиск
- 2. Вкажіть групи препаратів, що використовуються при отруєнніантихолінестеразними речовинами і фосфорорганічними отрутами:*
  - А. Н-холіноміметики

- В. Адреноміметики
  - С. Гангліоблокатори
  - Д. Реактиватори холіноестерази
  - Е. Адреноблокатори
3. *Вкажіть симптоми отруєння отруйними грибами, що містять мускарин:*
- А. Бронхоспазм
  - В. Тахікардія
  - С. Підвищене потовиділення
  - Д. Гіпертензія
  - Е. Діарея
4. *Перерахуйте стани, при яких показано застосуванняантихолінергічних засобів:*
- А. Атонія кишечника
  - В. Наслідки поліомієліту
  - С. Судомні стани
  - Д. Глаукома
  - Е. Бронхіальна астма
5. *Вкажіть ефекти цитістону:*
- А. Пригнічує судинноруховий центр
  - В. Викликає рефлекторне збудження дихального центру
  - С. Пригнічує симпатичні ганглії
  - Д. Посилює моторику кишечника
  - Е. Викликає міоз
6. *Показання щодо призначення атропіну:*
- А. Бронхоспазм
  - В. Для звуження зіниці
  - С. Печінкова колька
  - Д. Діарея
  - Е. Гіпертермія
7. *Які М-холіноблокатори добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті?*
- А. Метацин
  - В. Атропін
  - С. Скополамін
  - Д. Пірензепін
  - Е. Іпратропіум
8. *Симптоми отруєння атропіном:*
- А. Сухість слизових оболонок
  - В. Підвищення температури тіла
  - С. Міоз
  - Д. Мідріаз
  - Е. Діарея

9. Основні небажані ефекти гангліоблокаторів:

- A. Ортостатичний колапс
- B. Брадикардія
- C. Обстипація
- D. Підвищення тонуусу матки при вагітності
- E. Атонія сечового міхура й утруднення сечовипускання

10. Які небажані ефекти властиві деполяризуючим міорелаксантам:

- A. Бронходилатація
- B. М'язові болі в післяопераційний період
- C. Аритмії
- D. Гіпокаліємія
- E. Підвищення внутрішньоочного тиску

**Список використаних джерел:**

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

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

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

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

**Додаткова література**

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

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

3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

### Лекція № 3

#### **Тема: "Фармакологія лікарських засобів, що впливають на адренорецептори (адреноміметики, антиадренергічні засоби)"**

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

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

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

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

**План та організаційна структура лекції:** Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми, викладання основного матеріалу, висновки, відповіді на запитання.

**Зміст лекційного матеріалу:**

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

У гранулах норадреналін зберігатиметься в зв'язку з АТФ і білком хромограніном. У складі гранул виявлені також ферменти і моделюючі нейропептиди (енкефаліни, нейропептид Y). Норадреналін синтезується з амінокислоти тирозину. Перетворення фенілаланіну в тирозин є неспецифічним процесом і відбувається в печінці. Обидві амінокислоти містяться у великих кількостях в сирі, шоколаді, бобових. Тирозин активним транспортом надходить в адренергіческие закінчення. В їх аксоплазмі він набуває другий гідроксил-радикал в 3-му положенні ароматичного кільця і перетворюється в диоксифенілаланін (ДОФА). Цю реакцію каталізує тирозингідроксилази мітохондрій. Потім ДОФА декарбоксилаз ароматичних L-амінокислот декарбоксилюється в дофамін. Дофамін з аксоплазми транспортується в гранули. На останньому етапі дофамін набуває третій гідроксил у  $\beta$ -положенні бічного ланцюга за участю дофамін-  $\beta$ гідроксилази. У мозковому шарі

надниркових залоз норадреналін виходить з гранул і в цитоплазмі метілюється в гормон адреналін під дією N-метилтрансферази (донатором метильних груп служить S-аденозил-метіонін) (рис. 9-1).

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

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

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

Метилвані продукти в 200-2000 разів (за результатами різних тестів) менш активні, ніж норадреналін і адреналін. Адренорецептори У 1948 р англійський фармаколог Рассел Алквіста висунув гіпотезу про два типи адренорецепторів.  $\alpha$ -Адренорецептори звужують судини, найбільш чутливі до адреналіну, менше реагують на норадреналін і дуже слабо сприймають дію ізопреналіну (ізопропілнорадреналіна).  $\beta$ -Адренорецептори розширюють судини, мають максимальну чутливістю до ізопреналіном, в 10-50 разів слабкіше реагують на адреналін і норадреналін. Адренорецептори виявлені на постсинаптичні, пресинаптичною мембранах і в клітинах, які не отримують адренергічної іннервації. Постсинаптичні адренорецептори мають індекси 1 або 2, пресинаптичні і внесінаптичні адренорецептори позначаються індексом 2. Внесінаптичні адренорецептори активуються циркулюючими в крові норадреналином і адреналіном.  $\beta$ -Адренорецептори жирової тканини мають індекс

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



адренорецептори Постсинаптичні  $\alpha_1$ -адренорецептори (типи А, В, D) активують мембранні фосфоліпази і збільшують проникність кальцієвих каналів. У гладких м'язах іони кальцію активують кальмодулінзалежну киназу легких 6 ланцюгів міозину, що необхідно для утворення актоміозина і скорочення. Тільки в шлунку і кишківнику  $\alpha_1$ -адренорецептори, відкриваючи кальційзалежні калієві канали, викликають гіперполяризацію сарколеми і розслаблення гладких м'язів. Ефекти активації  $\alpha_1$ -адренорецепторів наступні: • скорочення радіальної м'язи райдужки з розширенням зіниць (мідріаз, від грец. *Amydros* - «темний, неясний»); • звуження судин шкіри, слизових оболонок, органів травлення, нирок і головного мозку; • підвищення артеріального тиску; • скорочення капсули селезінки з викидом депонованої крові в циркуляторне русло; • скорочення сфінктерів травного тракту і сечового міхура; • пригнічення моторики і зниження тонуру шлунка і кишечника.  $\alpha_2$ -адренорецептори (типи А, В, С) локалізовані на постсинаптичній, пресинаптичній мембранах і поза синапсів. Пресинаптичні  $\alpha_2$ -адренорецептори інгібують аденілатциклазу і гальмують синтез цАМФ, збільшують проникність мембран для  $K^+$  з розвитком гіперполяризації, блокують кальцієві канали. За принципом негативного зворотного зв'язку вони гальмують виділення норадреналіну з адренергічних закінчень при надмірній активації адренорецепторів. Постсинаптичні  $\alpha_2$ -адренорецептори звужують судини шкіри і слизових оболонок, пригнічують моторику шлунку і кишківника, пригнічують секрецію кишкового соку.

Внесінаптического  $\alpha_2$ -адренорецептори звужують судини шкіри і слизових оболонок, пригнічують моторику шлунку і кишечника, секрецію інсуліну, підвищують агрегацію тромбоцитів.  $\beta$ -адренорецептори  $\beta$ -Адренорецептори, активуючи аденілатциклазу, викликають перетворення АТФ в цАМФ - активатор цАМФ-залежних протеїнкіназ. Протеїнкіназа А транспортується в ядро клітин і фосфорилує фактор транскрипції - ДНК-зв'язуючий білок. Цей білок регулює активність цАМФчутливого елемента в промоторній ділянці гена, в результаті активується синтез  $\beta$ -блокатори. Для постсинаптичних  $\beta_1$ -адренорецепторів характерні

наступні ефекти: • стимуляція серцевої діяльності: тахікардія, прискорення проведення збудження по провідній системі, посилення скорочень міокарда, збільшення потреби в кисні ( $\beta$  1 -адренорецептори за участю G s -білків стимулюють фосфорилування кальцієвих каналів, що супроводжується їх відкриттям, входом в саркоплазму  $Ca^{2+}$  і мобілізацією цього іона з саркоплазматичного ретикулума; також фосфорилується білок фосфоламбан, що сприяє депонуванню  $Ca^{2+}$  в саркоплазматичному ретикулумі); • стимуляція секреції реніну; • пригнічення моторики кишечника.

7 Постсинаптичні і внесинаптичні  $\beta$ 2-адренорецептори розслаблюють гладкі м'язи і викликають гіперглікемію.

У гладких м'язах вони за участю цАМФ знижують активність кінази легких ланцюгів міозину, в печінці і скелетних м'язах активують фермент глікогенолізу фосфорілазу, інгібують глікогенсінтази. Крім того, в гладких м'язах блокуються кальцієві канали і активуються калієві канали. Типові ефекти  $\beta$  2 -адренорецепторів наступні: • розширення судин серця, легенів і скелетних м'язів; • зниження артеріального тиску; • розширення бронхів і пригнічення секреторної функції бронхіальних залоз; • пригнічення моторики шлунка і кишечника; • розслаблення жовчного міхура, сечового міхура, матки; • посилення цАМФ-залежного глікогенолізу і глюконеогенезу; • активація глікогенолізу в скелетних м'язах; • стимуляція секреції інсуліну. Пресинаптичне  $\beta$ 2-адренорецептори здійснюють зворотний зв'язок, стимулюючи виділення норадреналіну при недостатній активації адренорецепторів.  $\beta$ 3-адренорецептори підсилюють цАМФ-залежний ліполіз в жирових депо з підвищенням в крові вмісту вільних жирних кислот.

Поліморфізм гена  $\beta$  3 -адренорецептори створює схильність до розвитку ожиріння та цукрового діабету 2-го типу.  $\beta$ -Адренорецептори піддаються гомологічній і гетерологічній десенситизації. Гомологічна десенситизація розвивається тільки до дії  $\beta$ адреноміметиків. Під їх впливом повільно фосфорилується специфічна цАМФнезалежна протеїнкіназа - кіназа  $\beta$ -блокаторів. Цей фермент фосфорилує комплекс " $\beta$ -адренорецепто- $\beta$ -адреноміметик". Далі починається білок  $\beta$ аррестін,

що порушує зв'язок регуляторного домену  $\beta$ -блокатори з G-білком. Інактивованій комплекс піддається інтерналізації в цитоплазму і деградації в лізосомах. При гетерологічної десенситизації у відповідь на дію  $\beta$ -адреноміметиків послаблюється реакція на багато речовин, що підвищують синтез цАМФ. Вона обумовлена швидким (протягом мілісекунд) фосфорилуванням  $\beta$ адренорецептори протеїнкіназою А з подальшою втратою здатності передавати сигнал на ефекторні системи. Класифікація лікарських засобів, впливають на адренергічні системи синапсів Таблиця 1 . Лікарські засоби, що впливають на адренергічні синапси Група лікарських засобів селективну дію

Лікарські засоби Адреноміметики 8 Адреноміметики прямої дії  $\alpha$ ,  $\beta$ адреноміметики епінефрин  $\alpha$ адреноміметики норепінефрин  $\alpha$  1 - адреноміметиків Фенілефрин  $\beta$ адреноміметики Добутамін, ізопреналін  $\beta$  2 - адреноміметиків Сальбутамол, фенотерол, формотерол, салметерол Адреноміметики непрямої дії - ефедрин Адреноблокатори Блокатори Адренорецепторів  $\alpha$ ,  $\beta$ адреноблокатори Карведилол, урапіділ  $\alpha$ адреноблокатори Ніцерголін, троподіфен, фентоламін  $\alpha$  1 - Адреноблокатори Празозин, доксазозин  $\beta$ адреноблокатори Пропранолол, надолол, піндолол  $\beta$  1 - Адреноблокатори Атенолол, метопролол, небіволол Симпатолитики - резерпін АДРЕНОМІМЕТИКИ Фармакологічна дія адреноміметиків багато в чому аналогічно дії симпатичної нервової системи. Деякі адреноміметики впливають на центральну нервову систему. Адреноміметики прямої дії - агоністи  $\alpha$ - і  $\beta$ -блокатори.

Адреноміметики непрямої дії активують адренорецептори опосередковано: підвищують виділення норадреналіну з пресинаптичних закінчень, гальмують його нейрональний захоплення, інгібують MAO. Адреноміметики є похідними фенілалкіламіну або імідазоліну.  $\alpha$ ,  $\beta$  - адреноміметики Епінефрин Епінефрин в малих дозах (1-10 мкг) активує переважно  $\beta$ адренорецептори, у великих дозах активує  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори. Найбільш 9 чутливі до адреналіну  $\beta$  2 - адренорецептори. У медичній практиці адреналін використовують у вигляді розчинів його гідрохлориду або гидротартрату.

Гормон мозкового шару надниркових залоз адреналін називають гормоном тривоги, стресу, так як він мобілізує вегетативні функції в екстремальних умовах («битися або тікати»): збуджує ЦНС (включаючи дихальний центр), розширює бронхи, підвищує хвилинний об'єм крові, збільшує кровообіг в коронарних судинах, судинах скелетних м'язів, викликає централізацію кровообігу, зменшує згортання крові, стимулює глікогеноліз, глюконеогенез і ліполіз, що супроводжується надходженням в органи субстратів окислення, підвищує потребу в кисні. Місцева дія. Місцеві ефекти адреналіну обумовлені активацією постсинаптичних  $\alpha$  1 - адренорецепторів. Вони включають: • спазм судин шкіри і слизових оболонок; • розширення зіниць (мідріаз) в результаті скорочення радіальної м'язи райдужної оболонки; • зменшення внутрішньоочного тиску. Епінефрин додають до розчинів місцевих анестетиків для пролонгування їх місцевої дії і зниження резорбтивних ефектів. Розчином адреналіну змочують тампони для зупинки кровотеч. Епінефрин (1-2% розчин гідрохлориду) застосовують при відкритокутовій формі глаукоми. Епінефрин підвищує проникність дренажної системи ока, короткочасно гальмує фільтрацію внутрішньоочної рідини. У половини хворих виникають гіперемія кон'юнктиви, слъзотеча; рідше з'являються темна пігментація країв повік, кон'юнктиви і рогівки, набряк жовтої плями (токсична макулопатія). Новий препарат - адреналіну діпівалат (0,05-0,1% розчин в формі очних крапель) - має високу ліпофільність, легко проникає через рогівку, діє довго, менше пошкоджує очей. Епінефрин протипоказаний при закритокутовій глаукомі.

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

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

Енергія виділяється у вигляді тепла, без супутнього синтезу АТФ. При застосуванні адреналіну швидко виснажуються функціональний і метаболічний резерви серця, підвищується ризик розвитку стенокардії та інфаркту міокарда. Епінефрин підвищує автоматизм волокон Пуркінє і міокарда шлуночків і полегшує утворення ектопічних вогнищ збудження. Це проявляється політопна шлуночкова екстрасистолія і навіть фібриляцією шлуночків. Аритмогенна дія адреналіну є особливо актуальним при ішемії міокарда, артеріальної гіпертензії, тиреотоксикозі, отруєнні серцевими глікозидами, наркозі галотаном (сенсibiliзує  $\beta$ -адренорецептори серця). Слід також враховувати, що адреналін звужує артерії і вени, внаслідок чого підвищуються переднавантаження (заповнення серця венозною кров'ю) і постнавантаження (робота серця з подоланням периферичного опору артерій). Дія на артеріальний тиск При швидкому внутрішньовенному введенні адреналіну розвиваються чотири фази зміни артеріального тиску. I фаза: швидкий підйом АТ, обумовлений

тахікардією і звуженням багатих  $\alpha$ -адренорецепторами судин шкіри, слизових оболонок і внутрішніх органів. II фаза: уповільнення зростання АТ внаслідок зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) на тлі барорефлекса. III фаза: пік підйому артеріального тиску (до 400 мм рт.ст.) в результаті посилення спазму судин і стимуляції секреції реніну за участю  $\beta$  1 - адренорецепторів юктагломерулярного апарату нирок.

IV фаза: зниження артеріального тиску нижче нормального, викликане розширенням судин скелетних м'язів, що мають  $\beta$  2 - адренорецептори.  $\beta$  2 - Адреноміметний ефект в цій фазі виступає на перший план, оскільки адреналін піддається екстранейрональному захопленню, інактивується під впливом MAO і КОМТ і його концентрація швидко знижується. У малих концентраціях адреналін активує найбільш чутливі до нього  $\beta$  2 - адренорецептори. 11 При повільному внутрішньовенному або підшкірному введенні адреналін підвищує систолічний і помірно знижує діастолічний АТ, вдвічі збільшує кровотік в скелетних м'язах. Середнє АТ при цьому змінюється в незначній мірі. Епінефрин звужує судини, в яких знаходяться переважно  $\alpha$ -адренорецептори: судини головного мозку, органів черевної порожнини, нирок. При його введенні в терапевтичних дозах мозковий кровотік мало змінюється, кровопостачання нирок знижується на 40% без значного зменшення швидкості клубочкової фільтрації і діурезу. Кровотік перерозподіляється на користь малого кола кровообігу, так як у великому колі виникає спазм великих вен. Кровопостачання легенів збільшується. У токсичних дозах адреналін викликає набряк легенів. Навпаки, судини, що містять переважно  $\beta$  2 -адренорецептори, - коронарні судини і судини скелетних м'язів - під дією адреналіну розширюються. Поліпшення коронарного кровотоку обумовлено також підвищенням тиску в аорті і реакцією на зрослий кисневий запит міокарда.

Адреналін, скорочуючи прекапілярні сфінктери, порушує кровообіг у внутрішніх органах, перемикає біоенергетику на анаеробне окислення, викликає гіпоксію і метаболічний ацидоз. При стресі гормон адреналін підтримує рідкий стан крові, так як комплекс «гепарин-антитромбін IIIадреналін» підсилює фібриноліз. Дія на гладку мускулатуру внутрішніх

органів Адреналін, активуючи  $\beta$  2 -адренорецептори, розширює бронхи, розслаблює сечовий міхур і матку. Активація адренорецепторів всіх типів знижує тонус і пригнічує перистальтику шлунка і кишечника. Активація  $\alpha$  1 - адренорецепторів викликає спазм сфінктерів травного тракту і сечового міхура, сечоводів, скорочення капсули селезінки. При синдромі бронхіальної обструкції адреналін не тільки розширює бронхи, а й усуває набряк їх слизової оболонки, перешкоджає цАМФзалежного виділення гістаміну і серотоніну із стовбурових клітин, нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів і альвеолярних макрофагів. Метаболічна дія Активація  $\beta$ 2-адренорецепторів адреналіном викликає гіперглікемію і зрідка глюкозурію, так як посилюються глікогеноліз і глюконеогенез в печінці, глікогеноліз в скелетних м'язах. Одночасно за участю  $\alpha$  2 - адренорецепторів пригнічується секреція інсуліну.

Під дією адреналіну активуються  $\beta$  3 -адренорецептори жирової тканини з посиленням ліполізу і зростанням концентрації вільних жирних кислот в плазмі. При підшкірному введенні адреналіну в малих концентраціях виникає спазм піломоторов ( «гусяча шкіра»). Показання до застосування адреналіну 12 • Купірування гіпоглікемічної коми. Епінефрин вводять підшкірно, щоб створити в крові малу концентрацію для активації  $\beta$  2 - адренорецепторів. Додатково внутрішньовенно вводять розчин глюкози ♠ .

- Пожвавлення здорового серця при травмах. З цією метою 0,3-0,5 мл 0,1% розчину адреналіну в 20 мл 0,9% розчину натрію хлориду вводять внутрішньовенно.

- Купірування анафілактичного шоку. Епінефрин вводять внутрішньовенно для стимуляції роботи серця, збільшення артеріального тиску, розширення бронхів.
- Діагностика прихованих форм малярії та висипного тифу. Епінефрин при підшкірному введенні стимулює викид з селезінки депонованих еритроцитів, що містять плазмодії малярії або рикетсії висипного тифу. Ефекти адреналіну розвиваються через 5-10 хв після підшкірної ін'єкції і тривають 30-40 хв. Епінефрин нестійкий в лужному розчині, розкладається на повітрі і на світлі. Рожеве забарвлення розчину адреналіну зумовлена присутністю окисленого продукту -

адренохрома, коричневий колір розчину додають полімери адреналіну. Епінефрин протипоказаний при ішемічній хворобі серця (ІХС), аритмії, серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, атеросклерозі, тиреотоксикозі, цукровому діабеті.  $\alpha$ -адреноміметики Лікарські засоби цієї групи надають переважне (норадреналін) або селективне (нафазолин, ксилометазолин, фенілефрин) дію на  $\alpha$ адренорецептори.

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

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

Ксилометазолин і нафазолин

Ксилометазолін і нафазолін - $\alpha 1$  ,  $\alpha 2$  - адреноміметики, похідні імідазоліну. Надають місцеву судинозвужувальну дію і використовуються



в якості деконгестантів (від лат. De - приставка, що означає припинення, усунення, congestio - «застій»). Деконгестанти зменшують набряк і гіперемію слизових оболонок, слезотечу, закладеність носа, чхання. Використовуються в формі очних і назальних крапель при кон'юнктивіті, риніті, гаймориті. Ксилометазолін має слабку подразнювальну ефектом. Протипоказано при артеріальній гіпертензії, тахікардії, атеросклерозі. Препарат нафазолін пролонгованої дії випускається у формі емульсії під назвою «санорін». Фенілефрин (мезатон) Фенілефрин є селективним  $\alpha$  1 - адреноміметиків. Він відрізняється від адреналіну відсутністю гідроксилу в 4-му положенні ароматичного кільця, стійкий до інактивації під впливом КОМТ, тому його дія більш тривалий, але і менш виражене. Місцева дія фенілефрину характеризується розширенням зіниць, звуженням артеріол і зменшенням набряку кон'юнктиви, слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і придаткових пазух. Фенілефрин додають до розчинів місцевих анестетиків, використовують для огляду очного дна, застосовують як деконгестант при кон'юнктивіті (очні краплі), риніті, гаймориті (назальні краплі), помилковому крупі (інгаляції за допомогою ультразвукового інгалятора).

Резорбтивна дія фенілефрину проявляється рефлекторною брадикардією, помірним, але тривалим підвищенням артеріального тиску. Фенілефрин приймають всередину, вводять підшкірно і внутрішньом'язово при різних формах артеріальної гіпотензії, внутрішньовенно - при легкому судинному колапсі, в тому числі на тлі наркозу (не викликає аритмії). Протипоказання до застосування фенілефрину: артеріальна гіпертензія, атеросклероз, схильність до спазмів судин, тиреотоксикоз, хронічні захворювання серця. Тривале місцеве призначення фенілефрину, ксилометазоліну та нафазоліну може викликати атрофію слизових оболонок.  $\beta$  -адреноміметики 14 Агоністи  $\beta$ 1- і  $\beta$ 2-адренорецепторів знаходять застосування в кардіології та пульмонології.  $\beta$  -адреноміметики, що застосовуються в кардіології

Добутамін - структурний аналог дофаміну. Він існує у вигляді двох енантіомерів.  $\beta$ -адреноміметичного ефект S-енантіомер в 10 разів сильніший, ніж R-ізомеру. Крім того, R-енантіомер є сильним агоністом  $\alpha$

1 - адренорецепторів. Навпаки, S-енантіомер ці рецептори блокує. В результаті застосовується в медичній практиці суміш енантіомерів діє тільки на β-адренорецептори. Добутамін підсилює серцеві скорочення без аритмії і вираженої тахікардії, помірно підвищує потребу міокарда в кисні, знижує загальний периферичний і легеневий судинний опір, покращує коронарний і нирковий кровообіг, стимулює екскрецію нирками іонів натрію і води. Добутамін вводять внутрішньовенно крапельно при гострій серцевій недостатності (інфаркті міокарда, кардіогенному шоці, операціях на серці, травмах, крововтраті, сепсисі). Припустимо також введення добутаміну при декомпенсації у хворих ХСН. Період навіпелімінації добутаміну становить всього 2-3 хв внаслідок швидкої інактивації під впливом MAO. Протягом 2-3 дні в до добутаміну розвивається толерантність. При швидкому введенні добутамін викликає тахікардію, аритмію, артеріальну гіпертензію, біль за грудиною, нудоту, головний біль. У місці ін'єкції може розвиватися флебіт. Добутамін протипоказаний при ідіопатичному гіпертрофічному субаортальному стенозі, з обережністю його призначають при вагітності і дітям. β-адреноміметики, які використовуються в пульмонології Ізопреналін (ізадрин) - хімічний аналог норадреналіну, який має ізопропільний радикал при аміногрупі. Надає бронхолітичну дію через 1-2 хв після інгаляції аерозолу, діє протягом 1-2 ч.

Ізопреналін, незважаючи на незначне проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, може викликати головний біль, запаморочення, дратівливість, інсомнію, тремор. Його дія на β<sub>1</sub>-адренорецептори серця проявляється тахікардією (до 120-130 в хвилину), підвищенням провідності, скоротливості і потреби міокарда в кисні. Цей адреноміметик розширює судини серця, легенів, скелетних м'язів, так як активує β<sub>2</sub>-адренорецептори. Підвищує систолічний АТ і знижує його діастолічний компонент, в результаті зменшує середній АТ. Погіршує нирковий кровообіг у здорових людей, але підвищує його при кардіогенному і септичному шоці. Стимулює секрецію вазопресину [антидіуретичного гормону (АДГ)]. Викликає гіпокаліємію в результаті активації асоційованої з β<sub>2</sub>-адренорецепторами Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> залежної

АТФази скелетних м'язів. Ізопреналін вводять внутрішньовенно при вираженій брадикардії, асистолія, атріовентрикулярній блокаді, для купірування нападів Морган'іАдамса-Стокса. Приступ Морган'і-Адамса-Стокса виникає на тлі брадикардії, 15 проявляється раптовою втратою свідомості з судомами, ціанозом, дихальними розладами; у хворих не визначається АТ, не прослуховуються тони серця. Для застосування ізопреналіна та інших  $\beta$ -адреноміметиків основне значення має активація  $\beta$  2 -адренорецепторів середніх і дрібних бронхів, переважна над іншими ефектами при інгаляційному введенні. Лікарські засоби даної групи розширюють бронхи, підвищують дренажну функцію миготливого епітелію і утворення сурфактанту в альвеолах легенів.  $\beta$ -адреноміметики зменшують виділення медіаторів алергії та запалення з тучних клітин, нейтрофілів, базофілів, лімфоцитів і альвеолярних макрофагів; інгібують фосфоліпазу А 2 ; нормалізують проникність мікросудин легень, збільшують силу і витривалість дихальної мускулатури, перешкоджають стомлення діафрагми.

Разом з тим  $\beta$ -адреноміметики не володіють істинним протизапальний ефект глюкокортикоїдів і не усувають типовий для бронхіальної астми хронічний десквамативний еозинофільний бронхіт.  $\beta$ -адреноміметики розслаблюють матку, стимулюють глікогеноліз, глюконеогенез, збільшують секрецію інсуліну (активують  $\beta$  2 -адренорецептори), підсилюють ліполіз (активують  $\beta$  3 -адренорецептори). Побічні ефекти ізопреналіна при лікуванні бронхіальної астми і хронічної обструктивної хвороби легень зумовлені впливом на ЦНС і серцево-судинну систему. Він викликає тремор, підвищує кисневий запит серця, створює небезпеку стенокардії, аритмії, некрозу і фіброзу міокарда, гіпокаліємії. На початку лікування знижується напруга кисню в крові, так як посилюється вентиляція ділянок легких з поганим кровопостачанням. При тривалому прийомі ізопреналіна можливі звикання, деструкція миготливого епітелію, погіршення дренажної функції бронхів, набряк їх слизової оболонки, розвиток гіперреактивності бронхів на алергени і неспецифічні стимули. Механізм звикання пов'язують зі зменшенням в бронхах числа  $\beta$  2 -адренорецепторів, їх гомологічної і гетерологічної

десенситизації (див. Лекцію 9), активацією фосфодіестерази IV, що викликає гідроліз цАМФ. Спочатку настає звикання до побічних ефектів (тремор, тахікардія), оскільки бронхіальні  $\beta_2$ -адренорецептори більш стійкі до десенситизації.

Замість бронхолітичного ефекту може розвинути бронхоспазм, так як КОМТ легеневої тканини перетворює ізопреналін в 3-метоксіізопротеренол, блокуючий  $\beta$ -адренорецептори. Селективні  $\beta_2$ -адреноміметики Селективні  $\beta_2$ -адреноміметики є хімічними аналогами ізопреналіна. Молекули  $\beta_2$ -адреноміметиків мають асиметричний центр, утворений  $\beta$ -ОНгрупою етаноламіну, тому вони складаються з суміші енантіомерів R і S. Активність R-енантіомерів в 40-100 разів вище, ніж активність S-енантіомерів. При тривалому застосуванні  $\beta_2$ -адреноміметиків настає кумуляція S-енантіомерів, що знижує ефективність лікування. Лікарські засоби групи  $\beta_2$ -адреноміметиків класифікують за тривалістю бронхолітичної дії (табл. 10-2).

Засоби короткої дії	Сальбутамол	1375	Інгаляційний (аерозоль, порошок), внутрішньовенний	1-3	30 хвилин
4-6	Фенотерол	120	Інгаляційний (аерозоль, розчин), внутрішньовенний <td>1-3</td> <td>45 хв</td>	1-3	45 хв
5-6	Засоби тривалої дії	Салметерол	85	ТОВ	Інгаляційний (аерозоль)
15-30	2-4	ч	12	Формотерол	400
Інгаляційний (аерозоль, порошок)	2-3	2год	8-10		

Швидкість настання і тривалість бронхолітичного ефекту  $\beta_2$ -адреноміметиків залежать від їх фізико-хімічних властивостей. Гідрофільні  $\beta_2$ -адреноміметики надають швидке і коротка дія, для ліпофільних засобів характерно уповільнене і тривала дія.  $\beta_2$ -адреноміметиків короткої дії сальбутамол і фенотерол відносяться до гідрофільних сполук, формотерол займає проміжне положення, салметерол відрізняється максимальною ліпофільністю, яка перевершує в 10 000 разів ліпофільність сальбутамолу. При інгаляційному введенні гідрофільні сальбутамол і фенотерол залишаються у водній біофазі і швидко взаємодіють з активним центром  $\beta_2$ -адренорецепторів на

зовнішній поверхні клітинної мембрани, але незабаром вони перестають фіксуватися в мембрані і видаляються у водне середовище ( $T_{1/2}$  зв'язування сальбутамолу з  $\beta_2$ -адренорецепторами становить 2 хв, з мембраною - 6 хв). Ліпофільний салметерол повністю розчиняється в ліпідному біошарі мембран. Його молекули поступово надходять з товщі мембрани на поверхню для активації  $\beta_2$ -адренорецепторів, що супроводжується уповільненим настанням бронхолітичного ефекту.

У мембрані формується депо салметерола.  $T_{1/2}$  зв'язування салметерола з  $\beta_2$ -адренорецепторами становить 5 год, при цьому тривалість дії досягає 12 ч. Така невідповідність пояснюється тим, що високоліпофільний бічний ланцюг салметерола (салігенін) встановлює зв'язок з  $\beta_2$ -адренорецепторами поза активного центру. Формотерол швидше салметерола транспортується з ліпідного біошару мембран для зв'язування з  $\beta_2$ -адренорецепторами, тому його ефект настає швидше.  $\beta_2$ -адреноміметики слабкіше, ніж неселективний  $\beta$ -адреноміметик ізопреналін, збуджують ЦНС і серце. Сальбутамол підвищує ЧСС в 7-10 разів слабкіше ізопреналіна.

Найбільш виражено селективну дію у салметерола і формотеролу: при їх застосуванні рідко виникають кардіологічні побічні ефекти.  $\beta_2$ -адреноміметиків на відміну від ізопреналіна стійкі до дії КОМТ і не піддаються метилюванню в продукти, що викликають бронхоспазм. При біотрансформації сальбутамолу і салметеролу утворюються активні метаболіти. Препарати  $\beta_2$ -адреноміметиків у формі аерозолів, розчинів і порошків для інгаляцій призначають при бронхіальній астмі і хронічній обструктивній хвороби легень. Інгаляційні короткодійчі  $\beta_2$ -адреноміметики служать засобами вибору для ситуаційного симптоматичного контролю бронхоспазму, а також для попередження нападів астми, викликаних провокуючими факторами (фізичним зусиллям, холодним повітрям, алергенами). Вони не рекомендовані для регулярного застосування, так як погіршують контроль над перебігом захворювання, не знижують гіперреактивності бронхів і в підсумку можуть викликати часті і важкі загострення. Салметерол використовують з метою тривалої превентивної терапії, формотерол призначають на

вимогу і, аналогічно салметерол, на регулярній основі.  $\beta_2$  - адреноміметиків тривалої дії знижують гіперреактивність бронхів, перешкоджають їх ремоделюванню і адгезії мікроорганізмів (*Moraxella* spp., *Haemophilus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) до бронхіального епітелію. Збільшують обсяг форсованого видиху, зменшують воздушність легких. Розширюють судини пост капілярного русла, знижують співвідношення пре- і посткапілярні опору і перешкоджають утворенню щілин між клітинами ендотелію. Це супроводжується зменшенням ексудації плазми і виходу нейтрофілів, базофілів, еозинофілів і лімфоцитів в просвіт бронхів, адгезії цих клітин і виділення медіаторів алергії і запалення.  $\beta_2$  -адреноміметики тривалої дії комбінують з інгаляційними глюкокортикоїдами. Випускають комбіновані препарати салметерола з флутіказоном (серетид) і формотеролу з будесонидом (сімбікорт). Побічні ефекти  $\beta_2$  - адреноміметиків обумовлені активацією  $\beta_2$  - адренорецепторів серця, а також пресинаптичних  $\beta_2$  -Адренорецепторів, що підвищують виділення норадреналіну.

Лікарські засоби цієї групи можуть викликати гіпокаліємію з подовженням на електрокардіограмі (ЕКГ) інтервалу Q- T, збільшують в крові рівень вільних жирних кислот, інсуліну, глюкози, пірувату і лактату. Звикання до  $\beta_2$  -адреноміметиків формується повільніше, ніж до ізопреналіна, але при збереженні їх бронхолітичної дії триває приховане, масковане запалення в бронхах. 18  $\beta_2$  -адреноміметиків короткої дії (сальбутамол, фенотерол) вводять внутрішньовенно крапельно та приймають всередину як токолітики (засобів, що розслабляють матку) при загрозі викидня, передчасних пологів і плацентарної недостатності. Дози для досягнення токолітичного ефекту більш високі, ніж для бронхолітичної. При застосуванні  $\beta_2$  -адреноміметиків в акушерській практиці необхідно рахуватися з ризиком набряку легень у породіллі, а також з небезпекою гіпергідратації, тахікардії та аритмії у плода та новонародженого. Найбільш безпечний як токолітик фенотерол, який утворює глюкуронові кон'югати, не здатні проникати через плаценту. Усі  $\beta$ -адреноміметики протипоказані при тиреотоксикозі, артеріальної

гіпертензії, атеросклерозі, ІХС, аритмії, серцевої недостатності, цукровому діабеті, вагітності, дітям до 2 років. Допамін (дофамін) Допамін є аналогом дофаміну - медіатора центральної і периферичної нервової системи. Ідентифіковано різні типи рецепторів дофаміна. D 1 - рецептори активують аденілатциклазу, підвищують синтез внутрішньоклітинного цАМФ. D 2 рецептори інгібують аденілатциклазу, гальмують продукцію цАМФ, збільшують калієву провідність мембран, знижують кальцієву провідність.

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

При введенні допаміну в високих дозах раціональна комбінація з лікарськими засобами, які поліпшують кровопостачання нирок, наприклад з натрію нітропрусидом. Допамін гальмує синтез альдостерону. Допамін швидко інактивується MAO, період напівелімінації становить не більше 9 хв. Допамін вводять внутрішньовенно крапельно під контролем артеріального, венозного тиску та ЕКГ при кардіогенному, травматичному, токсичному, післяопераційному, гіповолемічного (в поєднанні з кровозамінниками) шоці, гострій серцевій недостатності. Тривалість терапії не 19 повинна

перевищувати 2-3 днів, так як швидко розвивається звикання (тахіфілаксія). Для передозування допаміну характерні тахікардія, аритмія, гіпоксія міокарда, легенева і системна артеріальна гіпертензія, гіпофосфатемія, олігурія. При введенні допаміну в дуже високих дозах можливо шлункова кровотеча, різко погіршується периферичний кровообіг з розвитком гангрені. У хворих на бронхіальну астму допамін викликає напади бронхоспазму. При його попаданні в підшкірну клітковину виникає небезпека некрозу.

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

**АДРЕНОМІМЕТИКИ НЕПРЯМОЇ ДІЇ ЕФЕДРИН** Ефедрин - алкалоїд ефедри хвощевої (*Ephedra equisetina*, кузьмичева трава), відомої народній медицині вже більше 5000 років. Ефедрин застосовують з 1924 р. Природний ефедрин є L-ізомер, синтетичний препарат є менш активним рацематом. За хімічною структурою ефедрин близький до адреналіну, але позбавлений гідроксилів в ароматичному кільці, відрізняється низькою полярністю і високу ліпофільність. У механізмі дії ефедрину поєднуються непрямі і прямі адреноміметичні ефекти. Цей адреноміметик: • витісняє норадреналін з гранул адренергічних закінчень за конкурентним принципом (без екзоцитозу інших компонентів гранул); • пригнічує MAO; • гальмує нейрональне захоплення норадреналіну; • активує адренорецептори (переважно  $\beta$ -адренорецептори). Про непрямому характері адреноміметичного впливу свідчить феномен тахіфілаксії: при введенні ефедрину через короткі інтервали часу гіпертензивну дію втрачається. Тахіфілаксія обумовлена виснаженням фонду норадреналіну в гранулах. Місцева дія Місцеві ефекти ефедрину такі ж, як адреналіну, але ефедрин діє слабше і триваліше. Він розширює зіниці, знижує внутрішньоочний тиск, викликає спазм судин шкіри і слизових оболонок. Ефедрин в формі очних крапель застосовують для огляду очного дна і при кон'юнктивіті, в формі назальних крапель - при риніті і гаймориті. Резорбтивна дія Ефедрин має властивості психомоторного стимулятора,



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

При систематичному прийомі ефедрину можливий розвиток психічної залежності. Стимуляція психомоторної сфери обумовлена непрямим адрено- і дофаміноміметическим дією ефедрину на синапси ретикулярної формації, таламуса, гіпоталамуса, лімбічної системи (див. Лекцію 30). Ефедрин стимулює серцеву діяльність і підвищує артеріальний тиск. Ці ефекти слабкіші, але в 7-10 разів триваліший аналогічних ефектів адреналіну. Ефедрин підвищує артеріальний тиск, оскільки тонізує судиноруховий центр. Менше значення має активація адренорецепторів судин. Покращує кровотік в серці, скелетних м'язах, звужує судини шкіри, слизових оболонок і органів черевної порожнини.

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

**АДРЕНОБЛОКАТОРИ. СИМПАТОЛІТИКИ**  $\alpha$  -адреноблокатори  $\alpha$ -адреноблокатори повністю усувають гіпертензивний вплив селективного

$\alpha$ -адреноміметика фенілефрину, послаблюють ефекти норадреналіну, зумовлені дією на  $\alpha$ -адренорецептори (при цьому зберігаються  $\beta$  1 - адреноміметичні ефекти). На тлі  $\alpha$ -адреноблокаторів адреналін знижує артеріальний тиск, так як судинозвужувальні  $\alpha$ -адренорецептори блоковані, а судинорозширювальні  $\beta$  2 -адренорецептори залишаються доступними для активації.  $\alpha$ -адреноблокуючою активністю володіють: 21

- фентоламін - похідне імідазолу;
- троподіфен - ефір аміноспирту тропіну;
- пророксан - похідне піролідину;
- ніцерголін - синтетичний аналог алкалоїдів ріжків, містить залишки лізергінової і нікотинової кислот.

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

Норадреналін, активуючи  $\beta$ -адренорецептори, викликає тахікардію, підвищує скоротність міокарда, його потреба в кисні, стимулює секрецію реніну. В результаті послаблюється гіпотензивний ефект  $\alpha$ -адреноблокаторів.  $\alpha$ -адреноблокатори звужують зіниці без зміни акомодатії (при застосуванні в очних краплях), стимулюють перистальтику кишечника і секрецію шлункового соку. Фентоламін блокує 5-HT-рецептори і калієві канали мембран, зменшує виділення гістаміну з тучних клітин, пригнічує продукцію інсуліну. Пророксан (піроксан) блокує центральні  $\alpha$ -адренорецептори і перешкоджає залученню ядер гіпоталамуса і симпатичних центрів в реакції стресу,

зменшує психічну напругу і тривогу подібно денним анксиолітикам, гальмує секрецію гормонів гіпофіза і глюкокортикоїдів.

Ніцерголін надає не тільки  $\alpha$ -адреноблокуючу, але і міотропну спазмолітичну дію, оскільки в молекулі присутня нікотинова кислота. Розширює судини головного мозку, покращує мозковий кровообіг і пластичні процеси в нейронах, збільшує споживання мозком кисню і глюкози, гальмує агрегацію тромбоцитів. Має властивості ноотропного засобу, так як покращує пам'ять і увагу. Не викликає гіпотензії. Селективні  $\alpha_1$ -адреноблокатори Недоліки неселективних  $\alpha$ -адреноблокаторів, пов'язані з їх впливом на пресинаптичні  $\alpha_2$ -адренорецептори, спонукали до створення селективних блокаторів постсинаптичних  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Найбільш відомі лікарські засоби цієї фармакологічної групи: • празозин; • алфузозін; • доксазозин; 22 • тамсулозін; • теразозин. Празозин володіє в 1000 разів більш вираженим аффінітетом до  $\alpha_1$ -адренорецепторів, ніж до пресинаптичним  $\alpha_2$ -адренорецепторів.

Крім  $\alpha_1$  – адреноблокуючих властивостей, має міотропну спазмолітичну, оскільки пригнічує фосфодіестеразу і викликає накопичення цАМФ. Празозин зменшує регіонарний судинний опір, тонує периферичних вен, викликає сильну ортостатичну гіпотензію, особливо при першому прийомі (феномен першої дози). У зв'язку з цим в перший раз празозин приймають в половинній дозі, перед сном, скасувавши попередньо сечогінні засоби. Празозин знижує переднавантаження і постнавантаження на серце, кровонаповнення судин легенів, збільшує скоротливість міокарда, покращує внутрішньосерцеву гемодинаміку, викликає регрес гіпертрофії лівого шлуночка, гальмує агрегацію тромбоцитів. Зменшує концентрацію атерогенних фракцій ліпідів в плазмі - ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів і холестерину. Підвищує чутливість тканин до інсуліну, не впливає на екскрецію сечової кислоти.

Терапія празозином супроводжується розвитком ранньої (через 3-4 дні) і пізньої (через 1-2 тижні) толерантності до гіпотензивним ефекту. Механізм толерантності - погіршення ниркового кровотоку зі

збільшенням ОЦК. Празозин деметилується в печінці з утворенням 4 активних метаболітів, на які припадає 25% фармакологічної активності. Гіпотензивний ефект празозину розвивається через 2-3 години після прийому всередину і триває протягом 4-6 ч. При регулярному прийомі стабільне зниження АТ настає через 4-6 тижнів і зберігається протягом декількох днів після відміни (діють активні метаболіти).

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

Сприяють регресу гіпертрофії лівого шлуночка. Гіпотензивну дію доксазозину зберігається 24 год, теразозіна - 18 ч. Алфузозін і тамсулозін мало впливають на серцево-судинну систему. Застосування  $\alpha$  -адреноблокаторів Застосування  $\alpha$ -адреноблокаторів в клінічній практиці обмежена.  $\alpha$  1 - Адреноблокатори (празозин, доксазозин, теразозин) є засобами другого ряду для тривалої терапії артеріальної гіпертензії. Їх призначення переважно при 23 таких супутніх захворюваннях, як доброякісна гіперплазія передміхурової залози, еректильна дисфункція, цукровий діабет, атерогенна дисліпідемія, облітеруючий ендартеріт нижніх кінцівок, бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень, а також у злісних курців.

Алфузозін, тамсулозін і в другу чергу доксазозин, теразозин і празозин застосовують при доброякісній гіперплазії передміхурової залози із слабо вираженою симптоматикою у хворих, які очікують операції, або у тих, хто хотів би уникнути хірургічного втручання, а також для реабілітації в післяопераційному періоді. Додаткові показання до застосування  $\alpha$  1 - адреноблокаторів: розлади сечовипускання при хронічному простатиті, обструктивні порушення сечовипускання у жінок,

сечокам'яна хвороба з конкрементами в нижній третині сечоводу. Важливе показання до застосування неселективних  $\alpha$ -адреноблокаторів фентоламіна і троподіфена - купірування і профілактика гіпертонічної кризи при феохромоцитомі 1 (в тому числі під час операції) і гіпертонічного кризу, викликаного різкою відміною клонідину, вживанням тірамінвмістних продуктів на тлі лікування інгібіторами MAO.

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

Побічні ефекти  $\alpha$ -адреноблокаторів: ортостатична гіпотензія, тахікардія, підвищення потреби серця в кисні (аж до нападів стенокардії), сухість у роті, диспепсія, набряки кінцівок, шкірні алергічні реакції.  $\alpha$ -адреноблокатори протипоказані при гіпотензивних станах (систоличному АТ менше 80 мм рт.ст.), схильності до ортостатичних реакцій, вираженому атеросклерозі коронарних і мозкових судин, тахікардії, аортальному стенозі, відкритому боталловому протоці, пороках серця зі зниженим кровонаповненням лівого шлуночка, вагітності, лактації, дітям до 12 років. Фентоламін протипоказаний при тяжкій патології нирок, доксазозин не призначають при захворюваннях печінки.  **$\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРИ.**  $\beta$ -адреноблокатори 24  $\beta$ -адреноблокатори є конкурентними антагоністами норадреналіну і адреналіну щодо  $\beta$ -блокатори. Терапевтичні ефекти  $\beta$ -адреноблокаторів обумовлені

переважно блокадою  $\beta$  1 -адренорецепторів. Перше лікарський засіб цієї групи, не втратило значення до теперішнього часу, - пропранолол. Його створив на початку 1960-х рр. шотландський фармаколог Джеймс Уайт Блек.

Після публікації в журналі «Ланцет» в 1964 р пропранолол почали застосовувати в кардіології. За відкриття  $\beta$ адреноблокаторів (а також блокаторів  $H$  2 -рецепторів) Дж. Блек в 1988 р був удостоєний Нобелівської премії. Один з перших кардіоселективних  $\beta$  1 -адреноблокаторів - метопролол - застосовується з 1975 р До неселективних блокаторів всіх типів  $\beta$ -адреноблокатори ( $\beta$  1 ,  $\beta$  2 ,  $\beta$  3 ), крім пропранололу, відносяться: • надолол; • пиндолол; • тимолол. Ефекти і застосування  $\beta$  -адреноблокаторів Антиангінальна дія Антиангінальна дія  $\beta$ -адреноблокаторів обумовлено зниженням потреби серця в кисні. Лікарські засоби цієї групи: • зменшують ЧСС; • обмежують окислення в серці вільних жирних кислот, пригнічуючи ліполіз в жировій тканині (окислення жирних кислот вимагає великих витрат кисню); • подовжують діастолу, під час якої відбуваються перфузія міокарда кров'ю і перерозподіл кровотоку до його субендокардіальним верствам; • покращують колатеральний кровообіг.  $\beta$ -адреноблокатори відновлюють відповідність між потребою міокарда в кисні і його доставкою.

Однак вони можуть зменшувати загальний коронарний кровотік, викликаючи коронарний вазоспазм. Коронарні артерії звужуються внаслідок блокади  $\beta$  2 -адренорецепторів. У хворих варіантної стенокардією  $\beta$ адреноблокатори провокують напад за грудинного болю. Незважаючи на звуження коронарних судин,  $\beta$ -адреноблокатори здатні покращувати кровотік в зоні ішемії. Це обумовлено тим, що в постраждалих від гіпоксії ділянках міокарда артерії паралітично розширені через підвищену концентрації вуглекислоти, іонів водню і інших кислих продуктів. Звуження артерій непошкоджених регіонів міокарда під впливом  $\beta$ -адреноблокаторів сприяє перерозподілу крові в зону ішемії.  $\beta$ -адреноблокатори відновлюють кровотік, перешкоджаючи формуванню атеросклеротичних бляшок у коронарній системі. Вони сповільнюють турбулентний потік крові в місцях розгалуження артерій,

що зменшує пошкодження ендотелію, його інфільтрацію ліпідами, агрегацію тромбоцитів, виділення цитокінів. Знижують спорідненість ЛНП до білків артеріальної стінки, пригнічують лецитин-холестерин-ацїлтрансферазу - фермент, відповідальний за етерифікацію холестерину і його накопичення в судинній стінці.  $\beta$ -адреноблокатори (найбільшою мірою ліпофільні) надають кардіопротективну дію: • підвищують виділення простагліну з ендотелію судин, що пригнічує агрегацію тромбоцитів і запобігає тромбоутворення в коронарній системі; • стабілізують плазматичну і лізосомальну мембрани; • виявляють антиоксидантні властивості; • полегшують дисоціацію оксигемоглобіну.  $\beta$ -адреноблокатори застосовують для лікування стабільної стенокардії напруги, нестабільної стенокардії, безбольової ішемії і інфаркту міокарда, вторинної профілактики ІХС. Вони особливо показані при супутніх артеріальної гіпертензії та аритмії. При інфаркті міокарда  $\beta$ -адреноблокатори зменшують зону некрозу, знижують небезпеку розриву серця, шлуночкової фібриляції і постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка (виражена дилатація і зміна геометричної форми). Вони особливо ефективні у хворих ускладненим інфарктом міокарда, які страждають аритмією і серцевою недостатністю.

Кращі результати отримані при призначенні  $\beta$ -адреноблокаторів в перші 2 дні після коронарної катастрофи. Під час лікування  $\beta$ -адреноблокаторами необхідно контролювати ЧСС (не менше 45-50 в хвилину) і АТ, періодично реєструвати ЕКГ і проводити ехокардіографію. Небезпечні симптоми побічної дії: запаморочення, слабкість, головний біль, задишка, вологі хрипи в легенях. Антиаритмічна дія  $\beta$ -адреноблокатори зменшують автоматизм синусового, атріовентрикулярного вузлів і ектопічних джерел (в більшій мірі в шлуночках). Засоби цієї групи застосовують для купірування і курсового лікування синусової тахікардії, суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії, тріпотіння передсердь, тахісистолічної форми фібриляції передсердь, суправентрикулярних і шлуночкової екстрасистолії.  $\beta$ -адреноблокатори особливо ефективні при аритмії у хворих з високим симпатичним тонусом (тиреотоксикоз, ревматизм, наркоз, отруєння

серцевими глікозидами), супутньої ІХС, пролапсом мітрального клапану, гіпертрофічною кардіоміопатією, при вроджених і набутих синдромах подовження інтервалу QT. Детальніше механізм антиаритмічної дії  $\beta$ -адреноблокаторів розглянуто в лекції 34. Гіпотензивна дія Механізм гіпотензивної дії  $\beta$ -адреноблокаторів залишається не зовсім зрозумілим. Відомо, що кошти цієї фармакологічної групи:

- зменшують серцевий викид на 15-20%;
- знижують збудливість судинного центру і структур головного мозку, що беруть участь в регуляції артеріального тиску при психоемоційних впливах, - лімбічної системи і гіпоталамуса;
- зменшують на 60% продукцію реніну юктагломерулярним апаратом нирок;
- блокують пресинаптичні  $\beta$ -адренорецептори, що супроводжується зменшенням виділення норадреналіну;
- стимулюють утворення простагліцину.

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



захворюваннях легенів. Зокрема, кардіоселективні β-адреноблокатори зменшують протеїнурію. β-адреноблокатори не викликають ортостатичних явищ, перешкоджають підвищенню артеріального тиску при стресі, фізичних зусиллях, обмежують венозний повернення крові (зменшують переднавантаження), перешкоджають агрегації тромбоцитів, покращують мікроциркуляцію, попереджають гіпокаліємію. При прийомі β-адреноблокаторів протягом 6-12 міс зменшуються гіпертрофії лівого шлуночка і пре капілярних сфінктерів. Звикання до гіпотензивної дії β-адреноблокаторів не розвивається. На результати фармакотерапії β-адреноблокаторами впливає поліморфізм гена, що відповідає за синтез β<sub>1</sub>-адренорецепторів. Заміни в нуклеотидній послідовності гена супроводжуються посиленням гіпотензивного ефекту. Лікувальна дія при серцевій недостатності 27 β-адреноблокатори застосовують для лікування ХСН. При цьому захворюванні активується симпатoadреналова система. Зростає продукція норадреналіну, порушується його метаболізм, що веде до надмірної активації β-блокатори. В результаті збільшуються перед- і постнавантаження, кисневий запит серця, кардіоміоцити перевантажуються іонами кальцію, виникає електрична нестабільність міокарда (кардіоміопатія перевантаження). Майже у всіх хворих ХСН при добовому моніторингу ЕКГ виявляють небезпечні для життя шлуночкові аритмії. Норадреналін також звужує коронарні артерії, викликає гіпертрофію, апоптоз і некроз кардіоміоцитів, ішемію і фіброз міокарда, активує реніангіотензінову систему (РАС). Кардіоселективні β-адреноблокатори (бісопролол, метопролол і небіволол) є засобами вибору при систолічній ХСН II-IV функціонального класу з низькою фракцією викиду і тахікардією, а також при безсимптомній систолічній дисфункції лівого шлуночка після інфаркту міокарда. β-адреноблокатори, зменшуючи ЧСС, забезпечують повноцінну діастолу, підвищують скоротливість міокарда і фракцію викиду, перешкоджають гіпертрофії і фіброзу міокарда, надають антиаритмічну і кардіопротективну дію, пригнічують продукцію реніну і ангіотензину II.

Важливим ефектом β-адреноблокаторів є усунення десенситизації β-блокаторів з відновленням їх реакції на адренергічну стимуляцію. β-

адреноблокатори добре зарекомендували себе для лікування ХСН на тлі дилатаційною дисфункції міокарда (фіброзу і гіпертрофічної кардіоміопатії).  $\beta$ -адреноблокатори при ХСН призначають в малих дозах (1 / 8 терапевтичної дози) в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторами рецепторів ангіотензину II. Дози подвоюють кожні 2-4 тижні під контролем показників функції міокарда і АТ. Початок лікування може супроводжуватися клінічними погіршенням у 10-20% хворих. Відновлення серцевої діяльності відбувається з третього місяця терапії. Лікувальна дія при глаукомі Тимолол при застосуванні у формі очних крапель пригнічує секрецію внутрішньоочної рідини і покращує її відтік. Знижує внутрішньоочний тиск при всіх формах глаукоми протягом 24 год. Небажані місцеві ефекти тимолола: кон'юнктивіт, блефарит, блефароптоз, кератит, диплопія. Психотропна дія Пропранолол і інші ліпофільні  $\beta$ -адреноблокатори, як денні анксиолітики, зменшують страх, тривогу, запобігають панічні стани, усувають патологічну агресивність, послаблюють центральні ланки активації серцево-судинної системи при фізичному навантаженні і емоційному стресі. Противотривожна дія вносить позитивний внесок в лікувальний ефект при стенокардії, аритмії, артеріальній гіпертензії, тиреотоксикозі, есенціальному треморі, хвороби Паркінсона.

Прийом пропранололу можна рекомендувати артистам і ораторам при страху перед публічними виступами. 28 Побічні ефекти неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів При прийомі неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів в низьких дозах частота побічних ефектів становить 0-15%, в середніх дозах - 8-23%, в високих - 20- 30%.  $\beta$ -адреноблокатори пригнічують серце в спокої: викликають брадикардію, блокаду атріовентрикулярного вузла та інших відділів провідної системи серця, серцеву недостатність, артеріальна гіпотензія, набряки. Вони блокують  $\beta$  2 -адренорецептори гладких м'язів, тому викликають спазм коронарних і периферичних судин (аж до ішемічної гангрени кінцівок), бронхоспазм, скорочення вагітної матки, посилюють перистальтику кишечника.  $\beta$ -адреноблокатори гальмують глікогеноліз і у хворих на цукровий діабет 1-

го типу підсилюють гіпоглікемію, спричинену цукрово-знижувачими засобами. Крім того,  $\beta$ -адреноблокатори маскують важливі симптоми гіпоглікемії: тахікардію, тремор, пітливість. У хворих на цукровий діабет 2-го типу  $\beta$ -адреноблокатори посилюють інсулінорезистентність, оскільки звужують артерії і цим перешкоджають утилізації глюкози в скелетних м'язах.  $\beta$ -адреноблокатори впливають на метаболізм ліпідів. У перші 2 місяці лікування в плазмі збільшується концентрація тригліцеридів (знижується активність ендотеліальної ліпопротеїналіпази), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛОНП), зменшується концентрація ЛВП, хоча концентрація холестерину не змінюється.  $\beta$ -адреноблокатори можуть викликати еректильну дисфункцію. У найближчі дні після припинення прийому  $\beta$ -блокаторів іноді розвивається синдром віддачі з посиленням ішемії міокарда, що проявляється почастищенням нападів стенокардії, негативною динамікою на ЕКГ, підвищеним ризиком інфаркту міокарда і навіть раптової серцевої смерті.

Досить регулярного прийому  $\beta$ -блокаторів протягом 3 міс, щоб після різкого завершення лікування розвинувся синдром віддачі. Тривалість синдрому віддачі становить 1-21 діб, найбільш виражені порушення виникають в перші 7 днів після припинення прийому. Механізм синдрому віддачі складається в реадaptaції реакцій метаболізму, на які впливають  $\beta$ -адреноблокатори. На тлі лікування відбувається новоутворення  $\beta$ -адреноблокаторів (up-регуляція), гальмуються перетворення тироксину в трийодтиронін, секреція реніну, знижується агрегація тромбоцитів і спорідненість гемоглобіну до кисню. Після скасування  $\beta$ -адреноблокаторів норадреналін і адреналін активують додаткову кількість  $\beta$ -блокаторів, зростає концентрація трийодтироніну, збільшується активність реніну і тромбоксану  $A_2$ , порушується дисоціація оксигемоглобіну і ускладнюється надходження кисню в кардіоміоцити. Для профілактики синдрому віддачі дозу  $\beta$ -блокаторів зменшують поступово, протягом 2 тижнів.  $\beta$ -адреноблокатори необхідно припинити за 48 годин до планового хірургічного втручання, але після операції прийом відновлюють. 29 Кардіоселективні  $\beta_1$  адреноблокатори Кардіоселективні  $\beta_1$ -адреноблокатори в малих дозах надають селективну

дію на серце. Індекс кардіоселективності (соотношение блокад  $\beta_1$  - і  $\beta_2$ , - адренорецепторів) становить для атенололу 35, бісопрололу - 75, бетаксолу та метопрололу - 25, небіволулу - 290. Кардіоселективні  $\beta_1$  - адреноблокатори рідше викликають спазм гладкої мускулатури артерій і бронхів, еректильну дисфункцію, гіпоглікемію у хворих на цукровий діабет 1-го типу та інсулінорезистентність при цукровому діабеті 2-го типу.

Кардіоселективні  $\beta_1$  -адреноблокатори перешкоджають розвитку атеросклерозу. При цукровому діабеті засоби цієї групи завдяки зниженню артеріального тиску зменшують ризик серцево-судинної патології. При інфаркті міокарда кардіоселективні  $\beta_1$  -адреноблокатори безпечніше неселективних засобів, так як не підвищують периферичний опір судин і постнавантаження на серце. До групи кардіоселективних  $\beta_1$  -адреноблокаторів відносяться: • атенолол; • бетаксол; • бісопролол; • метопролол; • есмолол. Есмолол відрізняється вираженими антиаритмічними, антиангінальними, гіпотензивними властивостями і коротким періодом напівелімінації (9 хв). Його застосовують в невідкладної кардіології для купірування фібриляції передсердь, гіпертонічного кризу, артеріальної гіпертензії і тахікардії в інтра- і периопераційному періодах, а також для керованої гіпотензії, призначають при інфаркті міокарда.  $\beta_1$ -Адреноблокатори з судинорозширювальною дією Небіволол найбільш селективно блокує  $\beta_1$  -адренорецептори і розширює судини, стимулюючи виділення NO з ендотелію великих (емнісних) і дрібних (резистивних) артерій. Небіволол збільшує продукцію NO за участю пуринових рецепторів P2Y і рецепторів естрогенів, потенціює вплив, що активує 5-HT 1A рецепторів на активність NO-синтази, гальмує інактивацію NO супероксидних радикалів.

Небіволол також підвищує утворення простагліцину, зменшує продукцію ендотеліну-1 і ангіотензину II. Важливими плейотропними ефектами небіволулу, не пов'язаними з блокадою  $\beta_1$  -адренорецепторів, є: • антиоксидантний; • протизапальний (зниження концентрації С-реактивного білка в плазмі і експресії молекул клітинної адгезії в

ендотелії); • антитромбічний (зменшення адгезії та агрегації тромбоцитів, стимуляція синтезу простацикліну і підвищення активності тканинного активатора плазміногену); • протиатеросклеротичний (зменшення концентрації в плазмі тригліцеридів і загального холестерину, проникності судинної стінки для ЛНП, гальмування проліферації і міграції гладком'язових клітин в інтиму, збільшення концентрації ЛВП); • метаболічний (зниження інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу в результаті поліпшення утилізації глюкози в скелетних м'язах, підвищення продукції в жировій тканині адипонектину).

Небіволол НЕ звужує бронхи, поліпшує нирковий кровообіг і має слабку сечогінну дію. Фармакокінетика  $\beta$ -адреноблокаторів

Фармакокінетика  $\beta$ -адреноблокаторів залежить від їх ліпофільних або гідрофільних властивостей. Ліпофільні засоби - пропранолол, небіволол, бісопролол. Помірну ліпофільність мають метопролол, піндолол, бетаксоллол. Гідрофільні властивості мають надолол і атенолол.

Ліпофільні  $\beta$ -адреноблокатори: • володіють високою біодоступністю при прийомі всередину; • піддаються пресистемній елімінації (50-85% дози інактивується при першому проходженні через печінку, тобто до надходження до  $\beta$ -адренорецепторів); • зв'язуються з білками плазми на 80-95%; • мають переважно метаболічний кліренс (окислюються ізоферментом 2D6; окислення пропранололу також каталізують ізоферменти 1A2, 2C18, 2C19 та 3A4) і відносно короткий період напівелімінації (зазвичай приймають 2-3 рази на добу); • можуть бути призначені хворим зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (15-35 мл / хв); • впливають на мозковий кровообіг і ЦНС, оскільки накопичуються в головному мозку в концентрації, в 13-20 разів вищою, ніж в крові; • значно знижують ризик смерті при серцево-судинних захворюваннях, так як підвищують тонус центру блукаючого нерва і мають виражені антиаритмічні і проти ішемічні ефекти; • надають більш значне кардіопротективну дію.

Гідрофільні  $\beta$ -адреноблокатори: • погано всмоктуються з кишечника; • не інактивується в печінці при першому пасажі; • присутні в крові здебільшого у вигляді вільних молекул, так як мало зв'язуються з білками

плазми; • погано проникають у головний мозок і можуть бути призначені при кардіологічних захворюваннях у людей похилого віку, які страждають на депресію; • повільно елімінуються нирками, мають тривалий період напівелімінації; • не протипоказане пацієнтам з печінковою недостатністю. 31 Біодоступність  $\beta$ -адреноблокаторів збільшується при прийомі після їжі. Це обумовлено перерозподілом кровотоку: збільшенням кровопостачання кишечника і «обкраданням» печінки, в результаті чого знижується метаболічна активність гепатоцитів. Надходження  $\beta$ -адреноблокаторів в системний кровотік збільшується у людей похилого віку у зв'язку з пригніченням систем біотрансформації в печінці, а також при цирозі печінки. Пропранолол, метопролол і небіволол перетворюються в печінці в активні метаболіти. Відомо, що 30% ефективності метопрололу обумовлено дією активних метаболітів -  $\alpha$ -гідроксиметил-метопрололу і Одиметілметопролола, що утворюються за участю ізоферменту 2D6.

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

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

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

• Засіб короткого дії (період напівелімінації - 9 хв): есмолол. При повторному прийомі тривалість дії  $\beta$ -адреноблокаторів збільшується: ліпофільні  $\beta$ -адреноблокатори погіршують печінковий кровотік (наприклад, пропранолол знижує кровотік на 30%), а гідрофільні - погіршують нирковий кровообіг і, отже, зменшують нирковий кліренс. Протипоказання до застосування  $\beta$ -адреноблокаторів  $\beta$ -адреноблокатори протипоказані при вираженій брадикардії (ЧСС - менше 45-50 в хвилину), синдром слабкості синусового вузла, синоатріальній блокаді, атріовентрикулярній блокаді, гострої серцевої недостатності, важкої ХСН, гіпотензії (систоличний АТ - менше 90-100 мм рт.ст. .), вазоспастичну стенокардію, облітеруючих захворюваннях судин, бронхіальній астмі, хронічної обструктивної хвороби легень, метаболічний ацидоз, депресії, вагітності.  $\beta$ -адреноблокатори самостійно не застосовують при феохромоцитомі, так як вони підвищують артеріальний тиск і викликають набряк легень через блокаду судинорозширювальних  $\beta_2$ -адренорецепторів. 32 При феохромоцитомі їх можна застосовувати для купірування тахікардії та аритмії тільки в комбінації з  $\alpha$ -адреноблокаторами. Можливо обережне застосування кардіоселективних  $\beta_1$ -адреноблокаторів при супутніх захворюваннях: облітеруючому ендартеріїті, хворобі Рейно, бронхіальній астмі, цукровому діабеті, нирковій недостатності. При призначенні вагітним  $\beta$ -адреноблокаторів, стимулюючи скоротливу активність матки, можуть провокувати передчасні пологи, викликають у плода брадикардію, гіпотензію, гіпоглікемію, пригнічують дихання. Останнім часом деякі  $\beta$ -адреноблокатори стали застосовувати для посилення пологової діяльності у жінок, які страждають гестозом з артеріальною гіпертензією.  $\alpha$ ,  $\beta$ -адреноблокатори Обидва типи адренорецепторів блокують такі лікарські засоби: • карведилол; • проксодолол ♠; • урапіділ .

Карведилол блокує  $\alpha_1$ -адренорецептори,  $\beta$ -адренорецептори і потенціалзалежні кальцієві канали, має антиоксидантну, кардіопротективну і протиатеросклеротичну дію, знижує інсулінорезистентність. Вплив карведилолу на  $\beta_1$ -адренорецептори в 12 разів сильніше, ніж дію метопрололу, співвідношення  $\alpha$ - і  $\beta$ -

адреноблокуючою активності становить 1:23. Блокада  $\alpha_1$  - адренорецепторів супроводжується зниженням навантаження на серце і напруги на стінки лівого шлуночка під час систоли. Карведилол перешкоджає апоптозу кардіоміоцитів, проліферації сполучної тканини в міокарді, його гіпертрофії і ремоделюванню, запобігає розвитку гіпертрофії гладких м'язів і дисфункцію ендотелію артерій, гальмує секрецію реніну. За антиангінальною і гіпотензивною дією, а також за ефективністю при серцевій недостатності карведилол значно перевершує пропранолол. Карведилол має низьку біодоступність (25%) через вираженої пресистемної елімінації. При ХСН його біодоступність підвищується з ростом концентрації в крові в 1,5-2 рази. Карведилол окислюється ізоферментами 1A2, 2C9 і 2D6. Період напівелімінації карведилолу становить 7-10 год. Карведилол призначають при артеріальній гіпертензії, стабільній стенокардії, ХСН. Побічні ефекти і протипоказання до застосування такі ж, як у інших  $\beta$ -адреноблокаторів.

Вітчизняний блокатор  $\alpha_1$  - і  $\beta$ -блокатори і міотропний спазмолітик проксодолол активніше відносно  $\beta$ -блокатори в 100 разів, ніж у відношенні  $\alpha$ адреноблокатори. Він зменшує ЧСС, не впливає на атріовентрикулярну і внутрішньошлуночкову провідність. Володіє антиаритмічною активністю з мембраностабілізуючим компонентом (ці ефекти виражені у нього в більшій мірі, ніж у пропранололу). Проксодолол розширює судини легень і серця, виявляє протиішемічну гіпотензивну дію. При застосуванні в формі очних 33 крапель пригнічує продукцію внутрішньоочної рідини і нормалізує підвищений внутрішньоочний тиск. Проксодолол застосовують для курсового лікування артеріальної гіпертензії, стенокардії, купірування гіпертонічного кризу, призначають в очних краплях при відкритокутовій глаукомі. Він добре переноситься, лише в поодиноких випадках викликає брадикардію і тенденцію до ослаблення скорочувальної функції міокарда. Проксодолол  $\spadesuit$  протипоказаний при вираженій брадикардії і серцевої недостатності. Похідне урацилу урапіділ надає «гібридну» дію, так як блокує  $\alpha_1$  -,  $\beta_1$  - адренорецептори і одночасно є агоністом гальмує пресинаптичні  $\alpha_2$  - адренорецепторів. Він також активує 5-HT 1A



рецептори в ЦНС, що супроводжується центральним гіпотензивним ефектом. Розширює артерії і в меншій мірі вени, зменшує АТ і легеневу гіпертензію, не викликає тахікардії, ортостатичних порушень, феномена першої дози і звикання, розширює бронхи, поліпшує мозковий і нирковий кровообіг, гальмує агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення. Урапіділ вводять внутрішньовенно. Зв'язок з білками плазми - 80%. Він проникає через гематоенцефалічний бар'єр і плаценту. Концентрація в крові знижується в дві фази: спочатку швидко, потім повільно. Велика частина урапідилу перетворюється в печінці в неактивний гідроксильоване похідне. Близько 50-70% незміненого урапідилу і його метаболітів виводиться нирками, решта виводиться у вигляді метаболітів з жовчю.

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

Урапіділ є зручним засобом для керованої гіпотензії. У рідкісних випадках урапіділ викликає побічні ефекти: запаморочення, загальмованість, тромбоцитопенію, алергічні реакції (свербіж шкіри, висип). Урапіділ протипоказаний при гіперчутливості, стенозі аорти, вагітності і в період грудного вигодовування. Симпатолітики Симпатолітики виснажують ресурси норадреналіну в адренергічних нервових закінченнях. Представником симпатолітиків є резерпін - алкалоїд кореня ліани раувольфії змієподібній (*Rauwolfia serpentina*), що виростає в Індії, Шрі-Ланці, на острові Ява і Малайському півострові. Раувольфія містить близько 50 алкалоїдів, в тому числі аймалин (виявляє антиаритмічну дію) і йохимбін (пресинаптичний  $\alpha_2$ -адреноблокатор). Резерпін є похідним індолу. Він пасивною дифузією надходить в гранули і витісняє з них дофамін і норадреналін.

Медіатори повільно інактивуються в аксоплазме під впливом MAO. Резерпін володіє також властивостями міотропного спазмолітика. У

дозах, що перевищують в 2-3 рази звичайні гіпотензивні дози, резерпін виснажує ресурси норадреналіну, дофаміну і серотоніну в ЦНС. Це супроводжується повільно наступаючим антипсихотичною дією. Резерпін зменшує ЧСС, хвилинний об'єм крові, активність реніну в крові, покращує нирковий кровообіг і клубочкову фільтрацію, проявляє протиатетросклеротичні властивості. Розширює переважно артерії і рідко викликає ортостатичні явища. Гіпотензивна дію настає через 2-3 тижнів терапії.

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

Резерпін протипоказаний при тяжкій ХСН, брадикардії, атріовентрикулярній блокаді, феохромоцитомі (підвищує виділення адреналіну, сенсibiliзує адренорецептори), депресії, паркінсонізмі, епілепсії, нефросклерозі, вираженому атеросклерозі мозкових судин, бронхіальній астмі, хронічної обструктивної хвороби легень, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, вагітності (небезпека порушення дихання у новонародженого через набряк слизової оболонки носа і гортані). При отруєнні резерпіном легкого ступеня виникає сонливість. Постраждалого можна розбудити, спинномозкові сухожильні

рефлекси збережені або навіть посилені, тонуc скелетних м'язів знижений. Характерні звуження зіниць, птоз, набряклість обличчя, пітливість, брадикардія, артеріальна гіпотензія, нудота, блювота, діарея, біль в животі, затримка сечовипускання.

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

Принципи невідкладної допомоги при отруєнні резерпином наступні:

- стабілізація стану хворого (інфузійна терапія, допамін, норадреналін, атропін, преднізолон, ШВЛ);
- промивання шлунка, призначення сольових проносних засобів і ентеросорбентів;
- форсований діурез, гемосорбція.

### **Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:**

Презентації, текст лекції, аудіо запис лекції.

#### **Завдання для самоконтролю.**

Виберіть правильні відповіді.

1. Які ефекти на серце чинять  $\beta$ -адреноміметики:

- A. Позитивний хронотропний
- B. Позитивний інотропний
- C. Негативний тонотропний
- D. Позитивний дромотропний
- E. Знижують потребу міокарда в кисні

2. Вкажіть ефекти адреналіну:

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

3. Який препарат при повторному прийомі викликає тахіфілаксію:

- A. Адреналін

- В. Мезатон
- С. Ефедрин
- Д. Ізадрин
- Е. Добутамін

4. Показаннями до призначення адреналіну є:

- А. Зупинка серця
- В. Гіпертонічний криз
- С. Для пролонгації дії місцевоанестезуючих засобів
- Д. Гіперглікемічна кома
- Е. Анафілактичний шок

5. Які небажані ефекти можливі при застосуванні адреноміметиків:

- А. Колапс
- В. Аритмії
- С. Сухість у носоглотці
- Д. Бронхоспазм
- Е. Десенситизація рецепторів

6. Фармакодинамічними ефектами  $\alpha$ - адреноблокаторів є:

- А. Зменшення моторики шлунково-кишкового тракту
- В. Різка гіпотензія
- С. Мідріаз
- Д. Рефлекторна брадикардія
- Е. Покращення внутрішньоорганного кровообігу

7. Бета-адреноблокатори викликають:

- А. «-» хронотропний ефект
- В. «+» інотропний ефект
- С. «-» дромотропний ефект
- Д. Збільшення потреби міокарда в кисні
- Е. Кардіопротективний ефект

8. Вкажіть відмітні особливості  $\beta$ -адреноблокаторів із внутрішньою симпатоміметичною активністю від інших представників цієї групи:

- А. М'якше знижують АТ
- В. Чинять більш виражене зменшення ЧСС
- С. Мають потужний «-» інотропний ефект

- D. Практично не мають атерогенної дії
  - E. Рідше викликають синдром «віддачі»
9. Показання до призначення  $\beta$ -адреноблокаторів:
- A. Брадіаритмія
  - B. Гіпертонічна хвороба
  - C. Стенокардія
  - D. Бронхіальна астма
  - E. Атеросклероз
10. Небажані ефекти  $\beta$ -адреноблокаторів:
- A. Звуження периферичних судин
  - B. Гіперглікемія
  - C. Бронхоспазм
  - D. Збільшення вироблення трийодтироніну
  - E. Десенситизація рецепторів

#### **Список використаних джерел::**

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

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

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

3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

6. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.

7. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛШ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.

8. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.

9. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p. 10. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.

## Лекція № 4

### Тема: "Наркотичні та ненаркотичні анальгетики"

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

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

**Мета:** Знати: фармакологію лікарських засобів, що оказують знеболюючу дію. • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати наркотичні та ненаркотичні анальгетики в різних лікарських формах, вирішувати тестові з завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. • Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань лікарських засобів, які мають анальгезуючу дію.

**Основні поняття:** фізіологія запалення, ноцицептивна система, антиноцицептивна система, циклооксигенази, нестерідні протизапальні засоби, наркотичні анальгетики.

**План та організаційна структура лекції.** Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми, викладання основного матеріалу, висновки, відповіді на запитання.

**Зміст лекційного матеріалу:** "Наркотичні та ненаркотичні анальгетики"

**НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ** Наркотичні (опіоїдні) анальгетики рослинного і синтетичного походження селективно пригнічують сприйняття болю і покращують її переносимість, зменшують емоційне забарвлення і вегетативний супровід болю. Термін «аналгезія», що позначає втрату больової чутливості, відбувається від грецьких слів an - «заперечення» і algos - «біль». Фізіологічна біль (зазвичай транзиторна) виконує сигнальну функцію, попереджає про небезпеку і захищає від пошкоджень. Біль є фізіологічною потребою, що дозволяє піти від



травмуючого впливу або послабити його ефект, «навчає» антиноцицептивну систему. Патологічна біль при соматогенних, нейрогенних і психогенних больових синдромах втрачає сигнальну функцію, стає тривалою (більше 3 міс), періодичною або навіть постійною, супроводжується порушеннями мікроциркуляції і імунітету, набуваючи характер хвороби. Вона значно знижує якість життя і супроводжується соціальною дезадаптацією. Соматогенна біль виникає при пошкодженні тканин: переломах, розтягненнях, розривах, опіках, інфаркті міокарда, пухлинах, спазмах гладкої мускулатури. Нейропатична центральна і периферична біль обумовлена порушенням функцій нервової системи. Нейропатична біль виникає при постінсультній, діабетичній і алкогольної нейропатії, постгерпетичній гангліонейропатії, невралгії трійчастого і язикового нервів. До цієї ж групи належать фантомно-больовий синдром, таламічна біль, каузалгія. Психогенна біль з'являється при стресі, депресії, тривожних розладах. Природним джерелом опіювальних анальгетиків є опій (від грец. *Opus* - «сік») - висохлий молочний сік снотворного маку (*Papaver somniferum*). Родина цього рослини - Мала Азія. В склад опію входять алкалоїди (20%) і баластні речовини (сапоніни). Алкалоїди опію представляють собою похідні фенантрени і ізохіноліну. Структуру фенантрени мають морфін (10%), кодеїн (0,5%) і тебаїн (0,2%). З них анальгетичну дію надають морфін і кодеїн. Похідні ізохіноліну папаверин (1%), носкапін (6%) і лауданозин проявляють властивості міотропних спазмолітиків. Ноцицептивна (від грец. *Noseo* - «пошкоджуються») система сприймає, проводить больові імпульси і формує нервово-психічну реакцію на біль (негативні емоції, рефлекторні зміни функцій внутрішніх органів, безумовні рухові рефлекси, вольові зусилля, спрямовані на усунення больового впливу). У сприйнятті ушкоджуючих (ноцицептивних) подразнень беруть участь вільні неінкапсульовані нервові закінчення - ноцицептори. Механо і терморцептори збуджуються при сильних механічних і термічних подразненнях. Активацію хеморцепторів викликають повторний тепловий вплив, електричний струм, а також хімічні речовини-алгогени. До них відносяться брадикінін, гістамін, серотонін, ацетилхолін,

аденозин, простагландини групи E, лейкотрієни, цитокіни, іони  $K^+$  і  $H^+$ . Особливим типом хеморецепторів є ванілоїдні рецептори VR, що регулюють проникність натрієвих, калієвих і кальцієвих каналів. Агоністом ванілоїдних рецепторів служить речовина стручкового перцю капсаїцин. Механо і терморецептори передають больові імпульси по мієлінізованим волокнам типу A $\delta$ , полімодальні хеморецептори - по немієлінізованим волокнам типу C. З активацією мієлінізованих аферентів пов'язують дискримінаційну больову чутливість - здатність роздільно сприймати два однакових роздратування, що наносяться одночасно. При цьому виникає так званий епікритичний біль: вона має точну локалізацію, триває, поки діє ушкоджуючий фактор. Порушення немієлінізованих волокон супроводжується протопатичним болем: погано локалізованим, дифузним неприємним пекучим відчуттям. Воно виникає від невеликих по силі, але тривалий час повторюються подразнень, з'являється з деяким запізненням і триває після припинення патогенного впливу. Першим інтегративним центром, що сприймає больові імпульси, є задні роги спинного мозку. Ноцицептивні нейрони знаходяться в пластинах 1 і 2, активуються лише больовими імпульсами і можуть бути сенситизовані повторною стимуляцією. У них відбуваються первинна переробка ноцицептивної інформації і передача її в структури головного мозку по контралатеральним спіноталамічному, спиноретікулярному і спиномезенцефалічному трактах. Спіноталамічний шлях закінчується на специфічних вентробазальних ядрах таламуса. Спиноретікулярний і спиномезенцефалічний шляхи досягають неспецифічних інтраламінарних ядер таламуса після перемикань в довгастому і середньому мозку. Таламус виконує функцію колектора, в якому аналізується сенсорна інформація. З специфічних ядер таламуса больові імпульси надходять в першу (C 1) і другу (C 2) соматосенсорні області кори великих півкуль. Потік больових імпульсів від неспецифічних ядер таламуса збуджує префронтальну кору. Соматосенсорні зони оцінюють локалізацію болю. Префронтальна кора формує емоційно-афективні компоненти болю і пов'язані з нею психічні переживання. Таким чином, ноцицептивна система складається з двох

шляхів проведення больових імпульсів - специфічного і неспецифічного. Специфічний (неоспиноталамічний) шлях включає високотргові специфічні ноцицептори (переважно механо і терморелептори), швидкопровідні аферентні волокна типу А δ і специфічні ноцицептивні нейрони задніх рогів спинного мозку, вентробазальних ядер таламуса і соматосенсорної кори. Цей шлях є малонейронним, швидким, бере участь в проведенні тргових епікритичних больових імпульсів. Неспецифічний (палеоспиноталамічний) шлях полягає з низькотргових полімодальних ноцицепторів (переважно хеморелепторів), б повільнопровідних немілінізованих С-аферентів і неспецифічних ноцицептивних нейронів задніх рогів спинного мозку, інтраламінарних ядер таламуса і нейронів префронтальної кори. Цей шлях утворює численні колатералі до ретикулярної формації довгастого і середнього мозку, лімбічної системи, гіпоталамусу і проводить протопатичні больові імпульси. Просторова і тимчасова сумація слабких подразнень відбувається в ядрах таламуса. Загальним нейромедіатором для специфічного і неспецифічного шляхів є глутамінова кислота (при участі АМРА-, NMDA-, кайнатного релепторів і метаботропних релепторів mGlu). Глутамінова кислота активує постсинаптичні АМРА-релептори нейронів задніх рогів спинного мозку і викликає швидкі потенціали дії, що активують NMDA-релептори. У неспецифічному шляху в передачі больових імпульсів беруть участь також поліпептиди: тахікініни (субстанція Р, нейрокінін А), кальцитонін-гензв'язаний пептид, холецистокінін. Антиноцицептивна система зменшує сприйняття болю, проведення больових імпульсів, послаблює реакції на біль. Больові імпульси активують нейрони антиноцицептивної системи, що веде по принципу негативного зворотнього зв'язку до пригнічення їх передачі. Ноцицептивна і антиноцицептивна системи регулюють больову чутливість в процесі постійного динамічного взаємодії. Болюче подразнення, НЕ виходить за межі фізіологічного, НЕ супроводжується явним відчуттям болю. Виділення нейромедіаторів болю пригнічується при активації релепторів ендогенних опіоїдів, канабіноїдів, гліцину і ГАМК (релепторів А і В типів). Канабіноїдна антиноцицептивна система утворена ендоканнабіноїдов. Це ліпофільні

нейромедіатори, похідні арахідонової кислоти - анандамід (від слова на мові санскрит «ананда» - «блаженство») і 2-арахідонілгліцерол. Вони активують каннабіноїдні рецептори СВ 1 - і СВ 2 - підтипів. СВ 1 – рецептори, що синтезуються в спинальних гангліях і транспортуються по аксонам до больових закінчень. Вони виявлені також в задніх рогах спинного мозку, довгастому мозку, центральному сірому речовині, таламусі, амігдалиті, корі великих півкуль. Каннабіноїдні рецептори СВ 2 -підтипа знаходяться на мембрані імунокомпетентних клітин. Їх активація викликає протизапальний і імунодепресивний ефекти. Каннабіноїдні рецептори при участі G-білків інгібують аденілатциклазу і пригнічують синтез цАМФ, активують мітогензалежну протеїнкіназу. СВ 1 - рецептори також полегшують вихід  $K^+$  з нейронів і перешкоджають входу  $Ca^{2+}$ . Пресинаптичні СВ 1 -рецептори зменшують виділення глутамінової кислоти і її ексайтотоксичну дію. Опіїдна антиноцицептивна система представлена нейронами центральної сірої речовини середнього мозку, великого ядра шва, гігантоклітинних і парагігантоклітинних ядер ретикулярної формації довгастого мозку. Аксони цих нейронів утворюють гальмовні шляхи до корі великих півкуль, лімбічної системі, стріатума, таламуса, гіпоталамуса, ретикулярної формації, довгастого і спинного мозку. Найбільше значення в 7 реалізації антиноцицептивного ефекту має гальмування задніх рогів спинного мозку. Медіаторами опіїдної антиноцицептивної системи є пептиди: • лей-енкефалінів (тирозин-гліцин-гліцин-фенілаланін-лейцин); • мет-енкефалінів (тирозин-гліцин-гліцин-фенілаланін-метіонін); • динорфин А (17 амінокислот, включаючи пентапептид лей-енкефаліну); • динорфин В (13 амінокислот, включаючи пентапептид лей-енкефаліну); • β-ендорфін (31 амінокислота, включаючи пентапептид мет-енкефаліну).

**ОПІЇДНІ РЕЦЕПТОРИ** Опіїдні пептиди і опіїдні анальгетики взаємодіють з метаботропними опіїдними рецепторами трьох типів -  $\mu$  (мю) ,  $\kappa$  (каппа) і  $\delta$  (дельта) . • Опіїдні  $\mu$ -рецептори викликають спинальну і супраспинальну аналгезію, седативний ефект, ейфорію, лікарську залежність, гіпотермію, регулюють процеси навчання і пам'яті, апетит, звужують зіниці, пригнічують дихальний центр, підвищують

тонус гладкої мускулатури. • Опіоїдні  $\kappa$ -рецептори викликають спинальну і в меншій мірі супраспинальну аналгезію, психотоміметичний ефект, регулюють питну і харчову мотивації, пригнічують дихання, підвищують діурез і тонус гладких м'язів. • Опіоїдні  $\delta$ -рецептори викликають спинальну і супраспинальну аналгезію, гіпотермію, регулюють пізнавальну діяльність, настрій, нюх, рухову активність, пригнічують дихання, надають центральне гіпотензивну дію. Таблиця 1 .

Функції опіоїдних рецепторів	вплив агоністів	аналгезія:
$\mu$ , $\kappa$ , $\delta$	посилення	спінальна $\mu$ , $\kappa$ , $\delta$ посилення
		Ейфорія і лікарська залежність $\mu$ посилення псіхотоміметичні дія $\kappa$ посилення седативну дія $\mu$ , $\kappa$ посилення дихання $\mu$ пригнічення Моторика травного тракту $\mu$ , $\kappa$ обстипація апетит $\mu$ , $\kappa$ , $\delta$ підвищення діурез $\kappa$ збільшення Виділення гормонів: пролактину $\mu$ збільшення соматотропіну $\mu$ , $\delta$ збільшення $\delta$

Опіоїдні рецептори виявлені на закінченнях аферентних волокон, нейронах желатинозної субстанції в задніх рогах спинного мозку, а також в структурах головного мозку, що беруть участь в передачі і сприйнятті больових імпульсів. Вплив опіоїдних пептидів і опіоїдних анальгетиків на опіоїдні рецептори пресинаптичної мембрани зменшує виділення медіаторів болю. Постсинаптичні рецептори, викликаючи гіперполяризацію нейронів, блокують проведення потенціалів дії в ноцицептивної системі.

### ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ОПІОЇДНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ

Аналгетична дія Опіоїдні анальгетики є лігандами опіоїдних рецепторів подібно ендogenous опіоїдних пептидів. Вони потенціюють гальмівну дію опіоїдної антиноцицептивної системи на проведення больових імпульсів переважно в центральній частині неспецифічної проєкційної системи і зменшують як сприйняття болю, так і її відчуття. Опіоїдні анальгетики порушують в пластинах 1 і 2 задніх рогів спинного мозку виділення медіаторів болю з закінчень аксона першого чутливого нейрона (його тіло знаходиться в спинальному ганглії), викликають гіперполяризацію нейронів задніх рогів. Вони також активують антиноцицептивний шлях, що спускається по заднім рогам з середнього мозку. По ходу цих шляхів виявлені ендogenous опіоїди і

опіюїдні рецептори. Крім того, спадний контроль над діяльністю спинного мозку реалізується при участі серотоніну.

Під впливом опіюїдних анальгетиків цей нейромедіатор виділяється з великого ядра шва. При введенні в епідуральний простір анальгетиків в малих дозах виникає лікувальна аналгезія на термін 12-20 ч. Її механізм - пряма блокада задніх рогів спинного мозку (місцеві анестетики при епідуральній анестезії порушують проведення потенціалів дії в задніх корінцях до їх входу в спинний мозок). Опіюїдні анальгетики володіють низькою ефективністю при постампутаційним болі, так як перетин сідничного нерва веде до загибелі первинних афферентів в спинному мозку і деградації опіюїдних рецепторів на що належить первинним афферентам пресинаптичної мембрани . Опіюїдні анальгетики пригнічують сумачію больових імпульсів в таламусі. У малих дозах вони легше усувають підпороговий, ниючий біль, ніж гостру. Анальгетики зменшують активацію больовими імпульсами емоційних і вегетативних центрів гіпоталамуса, лімбічної системи і кори великих півкуль, послаблюють негативну емоційну і психічну оцінку болі. Хворі, які приймають опіюїдні анальгетики, іноді повідомляють, що біль залишилася, але вони сприймають її індиферентно, без обтяжливих переживань і страху.

Їх увага переключачється на приємні відчуття і роздуми. Опіюїдні рецептори синтезуються також в спінальних гангліях при запаленні, що супроводжується болем. Ці нові рецептори транспортуються по 9 нервовим волокнам в двох напрямках: в спинний мозок, щоб стати пресинаптичними на закінченнях первинних афферентів, а також в запалену тканину. Надходження опіюїдних рецепторів в осередок запалення залежить від проліферації імунокомпетентних клітин. Залишається неясним, яке значення мають периферичні опіюїдні рецептори для анальгетического ефекту опіюїдних анальгетиків. У перспективі можливо створення агоністів периферичних опіюїдних рецепторів, НЕ володіють токсичною дією на ЦНС. Лікарські засоби, що діють на опіюїдні рецептори, можна розділити на 3 групи. • Анальгетики - повні агоністи (переважно  $\mu$ -рецепторів). • Анальгетики з комбінованою

дією - часткові (парціальні) агоністи або антагоністи  $\mu$ -рецепторів з властивостями агоністів або антагоністів  $\kappa$ -рецепторів. Засоби цієї групи в меншій мірі пригнічують дихальний центр і звужують зіниці, мають менший наркотичний потенціал.

- Антагоністи опіоїдних рецепторів. Морфін і інші агоністи  $\mu$ -рецепторів викликають ейфорію і седативний ефект, що переходить в чуйний, поверхневий, багатий сновидіннями сон. Вони активують опіоїдні рецептори і стимулюють виділення дофаміну в прилеглому ядрі передньої частини стріатума. Це супроводжується поліпшенням настрою, при цьому воно набуває ейфорійний відтінок. Агоністи  $\mu$ -рецепторів пригнічують блакитну пляму середнього мозку, що послаблює тривогу, страх і паніку. Агоністи  $\kappa$ -рецепторів, навпаки, пригнічують виділення дофаміну і викликають дисфорію (від грец. *Dys* - «заперечення», *phero* - «переносу»): занепокоєння, депресію, неприємні, дивні думки, дезорієнтацію, нічні кошмари, галюцинації. В експерименті морфін, тримеперидин (промедол ♠) і трамадол в токсичних дозах підвищують судомну готовність, оскільки послаблюють ГАМК-ергічні гальмування в гіпокампі. У клінічній практиці ці анальгетики провокують судоми тільки при дуже важкій інтоксикації. Для купірування судом, викликаних опіадами, застосовують налоксон і налтрексон. Гіпоталамус і залози внутрішньої секреції Морфін зменшує виділення в гіпоталамусі рилізинг-гормонів для гонадотропінів і АКТГ, тому вдруге пригнічує секрецію фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів, АКТГ, глюкокортикоїдів і тестостерону. Морфін стимулює виділення пролактину (усуває гальмівний вплив дофаміну), мало змінює секрецію тиреотропного гормону і соматотропіну. При тривалому прийомі вплив морфіну на гіпоталамогіпофізарну систему слабшає (у жінок відновлюється менструальний цикл).

Агоністи  $\kappa$ -рецепторів гальмують секрецію вазопресину (АДГ) і збільшують діурез. Морфін в великих дозах пригнічує центр терморегуляції і викликає гіпотермію. 11 Середній мозок Морфін як агоніст опіоїдних  $\mu$ - і  $\kappa$ -рецепторів в ядрах окорухового нерва викликає міоз і легкий спазм акомодативної м'язової системи, знижує внутрішньоочний тиск. Існують

видові відмінності в дії морфіну: у людей і у собак він викликає седативний ефект і міоз, у мавп - седативний ефект і мідріаз, у представників сімейств котячих, парнокопитних та непарнокопитних тварин - збудження ЦНС і мідріаз. Довгастих мозок Дія опіоїдних анальгетиків на довгастих мозок визначається впливом на опіоїдні рецептори вегетативних центрів: дихального, судинного, центру блукаючого нерва, триггерної зони блювотного центру. Активація  $\mu$ -рецепторів дихального центру послаблює його реакцію на збуджуючі стимули з боку ретикулярної формації, знижує чутливість до вуглекислого газу і кислотності середовища, при цьому зберігаються рефлекси з каротидних клубочків. Дихання стає рідкісним, але компенсаторно поглиблюється, потім з'являється рідкісний (3-4 в хвилину) і поверховий подих, при важкої інтоксикації виникає періодичне дихання Чейна-Стокса з подальшим паралічем дихального центру. Депресія дихання триває 4-5 ч.

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

Кодеїн і етилморфін використовують при кашлі в комбінації з відхаркувальними засобами. Морфін активує дорсальне ядро центру блукаючого нерва. Цей ефект супроводжується брадикардією і



бронхоспазмом. Крім того, морфін стимулює виділення гістаміну з огрядних клітин. При прийомі морфіну можливі нудота (у 40%) і блювота (у 15%) внаслідок активації хеморецепторів тригерної зони блювотного центру. Блювота частіше виникає у пацієнтів, що приймають морфін амбулаторно, і рідше - у хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні. Це обумовлено підвищеною чутливістю блювотного центру до подразнень зі сторони 12 вестибулярного аналізатора. До блювотної дії морфіну швидко настає звикання. Інші агоністи  $\mu$ -рецепторів володіють таким же блювотною ефектом, як морфін. Морфін в терапевтичних дозах НЕ змінює функції судинного центру, при отруєнні викликає його гноблення. Спинний мозок

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

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

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

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

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

**ЗАСТОСУВАННЯ ОПІОЇДНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ**

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

хворому самотійно вводити анальгетик підшкірно, внутрішньовенно, епідурально, керуючись суб'єктивним сприйняттям больових відчуттів.

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

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

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

Фентаніл практично повністю усуває біль. Дроперидол зменшує тривогу, страх, створює психічний спокій, надає протиблювотну, протишокову дію, розслаблює скелетні м'язи. Нейролептаналгезію використовують для потенціювання наркозу, проведення малотравматичних операцій, при інфаркті міокарда. Атаралгезії (транквілоаналгезію) проводять комбінацією фентанілу і сильних анксиолітиків бензодіазепінового ряду (феназепам, діазепаму).

Застосування цих методів анальгезії обмежена небезпекою вираженого пригнічення дихального центру фентанілом. В даний час ВООЗ включила опіюїдні анальгетики в триступеневу схему вибору терапії при інтенсивному хронічному болю різної етіології, коли фізіотерапія, масаж і прийом інших знеболюючих засобів НЕ можуть забезпечити достатній контроль над болем і НЕ дозволяють підтримувати прийнятну якість життя пацієнта. При хронічному болю вводять трамадол, бупренорфін, буторфанол, налбуфін, так як ці засоби рідше викликають залежність. Опіюїдні анальгетики часто комбінують з неопіюїдними засобами: парацетамолом, НПЗЗ, антидепресантами та протиепілептичними засобами.

Раціональні комбінації збільшують співвідношення ризик / користь НЕ тільки завдяки подвійній фармакологічній дії, але і в результаті ослаблення побічних ефектів, так як комбінована терапія дозволяє знизити дози окремих препаратів. Опіюїдні анальгетики протипоказані дітям до 1 року (морфін - до 3 років), при сильному виснаженні, дихальної недостатності, легеневій серце, черепномозкової травми. Призначення опіюїдних анальгетиків нейрохірургічним хворим створює небезпеку підвищення внутрішньочерепного тиску, так як внаслідок гіперкапнії, викликаній пригніченням дихального центру, розширюються мозкові судини. Морфін стимулює виділення гістаміну, тому протипоказаний хворим на бронхіальну астму, з обережністю його застосовують при артеріальній гіпотензії. Фентаніл не можна застосовувати при кесаревому розтині (до екстракції плода) і інших акушерських маніпуляціях, вираженої гіпертензії в малому колі кровообігу, пневмонії, ателектазі, інфаркті легенів, бронхіальну астму, паркінсонізм (підсилює ригідність м'язів). Буторфанол НЕ призначають пацієнтам з ІХС і серцевої недостатністю.

**ОТРУЄННЯ ОПІЮїДНИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ** Гостре отруєння морфіном При внутрішньовенному введенні середня терапевтична доза морфіну становить 10 мг, середня токсична доза - 30 мг, середня летальна доза - 120 мг. Підшкірне введення морфіну при шоці може НЕ супроводжуватися анальгезією, так як в цих умовах порушується

всмоктування з підшкірної клітковини. Недосвідчений лікар повторює ін'єкції морфіну, що викликає інтоксикацію після проведення заходів, спрямованих на ліквідацію артеріальної гіпотензії. Симптоми отруєння морфіном: ейфорія, втрата больових реакцій, гіпотермія, збільшення внутрішньочерепного тиску, набряк мозку, ступор, що переходить в кому. Спинальні сухожильні рефлексії збережені (на відміну від отруєння снодійними засобами). Виникають аритмія, артеріальна гіпотензія, набряк легенів, міоз (при сильній гіпоксії зіниці розширюються), блювота, затримка сечовипускання і дефекації, гіпоглікемія, пітливість. Дихання поверхневе, рідкісне (2-4 в хвилину), потім періодичне Чейна-Стокса. Порушення дихання посилюються через бронхоспазм. При важкому отруєнні розвиваються клоніко-тонічні судоми. Смерть настає від паралічу дихального центру. Для постановки діагнозу необхідно наявність трьох симптомів - коми, звуження зіниць і гноблення дихання. Невідкладні заходи допомоги при гострому отруєнні морфіном спрямовані на ліквідацію дихальних розладів. Проводять ШВЛ під позитивним тиском, аспірація бронхіальним секретом надзвичайно небезпечні. Вводять конкурентні антагоністи опіоїдів - налоксон або налтрексон. Вони ефективні при інтоксикації будь-якими опіоїдними анальгетиками (при отруєнні бупренорфіном необхідні великі дози). При використанні налоксону дихання стає більш частим, ніж до інтоксикації. Налоксон при прийомі всередину повністю піддається пресистемній елімінації (кон'югує з глюкуроновою кислотою). Тривалість його дії при внутрішньом'язовому і внутрішньовенному введенні становить 1-4 год, тому раціональна тривала внутрішньовенна інфузія. Налтрексон можна призначати всередину. Він зберігає активність в протягом 24 год. В дозах, що перевищують 24 мг, викликає легку сонливість, погіршує пам'ять, підвищує систолічний АТ, стимулює секрецію рилізінг-гормонів для гонадотропінів і АКТГ, а також збільшує секрецію пролактину, глюкокортикоїдів і катехоламінів (небезпека аритмії).

Налтрексон застосовують для лікування хронічного алкоголізму. Він знижує споживання алкоголю, тяжкість сп'яніння, вираженість задоволення, патологічний потяг, подовжує період утримання.

Налтрексон пригнічує виділення дофаміну в прилеглому ядрі стріатума, блокує  $\mu$ -рецептори і перешкоджає їх активації продуктами конденсації ацетальдегіду з катехоламінами і серотоніном. Налтрексон в великих дозах володіє гепатотоксичністю, викликає нудоту, блювоту, головний біль, тривогу, дисфорію, шкірний висип. Після відновлення нормального дихання видаляють невисмоктувана отрута з шлунково-кишкового тракту. З огляду на те, що морфін викликає спазм пілоричного сфінктера, промивання шлунка доцільно навіть в щодо пізні терміни після отруєння. Для промивання використовують активоване вугілля або калію перманганат в 0,05% розчині. Обидва антидоту застосовують повторно і незалежно від шляху введення морфіну, який як алкалоїд (органічне походження) знаходиться в крові в вигляді ліпофільних нейтральних молекул, здатних проникати в шлунок простою дифузією по градієнту концентрації. Промивання шлунка вимагає особливої обережності через небезпеку судом, розриву стравоходу, аспірації при блювоті.

#### Хронічне отруєння опіоїдними анальгетиками

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

Героїн представляє собою діацетилморфін. Він піддається деацетилюванню в двох послідовних реакціях. У крові утворюється 6-моноацетілморфін при участі БУТИРИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ плазми і ацетилхолінестерази еритроцитів. Другу реакцію деацетилювання, в якій утворюється морфін, каталізує тільки ацетилхолінестеразою еритроцитів. Період напівелімінації героїну становить 3 хв. Наркоманія характеризується психічною, фізичною залежністю і звиканням. Ейфорія обумовлена активує впливом опіюїдних анальгетиків на мрецептори і виділенням дофаміну в прилеглому ядрі стріатума, пригніченням блакитної плями середнього мозку. Для морфинної ейфорії характерні зникнення неприємних переживань, перемикання на приємні роздуми і відчуття. Бажання випробувати ейфорію і виникає після скасування опіюїдних анальгетиків депресія призводять до психічної залежності. Фізичну залежність пов'язують з глибоким втручанням опіюїдних анальгетиків в метаболізм медіаторів головного мозку. Абстинентний синдром розвивається через 5-7 діб після припинення прийому опіюїдних анальгетиків. Його прояви відповідають синдрому віддачі і включають: • пристрасне бажання прийняти наркотичну засіб; • втома, дратівливість, інсомнію, тривогу, дисфорію; • спонтанний біль, атаксію, часте дихання, гіпертермію; • позіхання, нудоту, блювоту, діарею; • розширення зіниць; • пітливість, пілоерекцію («гусячу шкіру»); • артеріальну гіпертензію.

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

Механізми звикання пов'язані з порушенням обміну опіюїдних пептидів, підвищенням активності аденілатциклази і NMDA-рецепторів, а також з десенситизацією опіюїдних рецепторів. При повторних прийомах анальгетиків утворюються антитіла до опіюїдних пептидів, зменшується їх

продукція за принципом негативною зворотною зв'язку, активуються NMDA-рецептори, що викликають гіпералгію.

Опіодні рецептори піддаються фосфорилуванню при участі протеїнкінази С. Фосфорильовані  $\mu$ - і  $\delta$ -рецептори зв'язуються з білком цитозолу  $\beta$ -аррестіном, потім цей комплекс приєднує білок дінамін і переміщається в поглиблення клітинної мембрани, покриті білком клатріном. Клатрінові ямки отшнуровуються від мембрани і перетворюються в ендосоми. Такі інтерналізовані опіодні рецептори можуть відновлювати активність і повертатися на мембрану, але частіше піддаються протеолізу в лізосомах. Укорочені  $\mu$ -рецептори зберігають здатність до взаємодії з білками.

**НЕНАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ (НПЗП) НПЗЗ** мають протизапальну, жарознижувальну і анальгетичну дію. Їх основним ефектом є неспецифічний протизапальний - здатність пригнічувати запалення будь-якої етіології. Для парацетамолу характерно тільки жарознижувальну і анальгетичну дію. НПЗЗ класифікують за хімічною структурою.

**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ І ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ** Протизапальна дія НПЗЗ пригнічують альтеративну і ексудативну фази запалення, слабкіше глюкокортикоїдів зменшують проліферацію сполучної тканини. Більшість НПЗЗ як органічні кислоти накопичуються в кислому середовищі вогнища запалення, де мають прямий вплив на біохімічні процеси. Проникненню препаратів в запалену тканину сприяє підвищена проникність капілярів. Зменшення біосинтезу простагландинів НПЗЗ оборотно або необоротно інгібують ЦОГ різних тканин і таким чином зменшують продукцію простагландинів. Фосфоліпіди клітинних мембран під впливом фосфоліпази А<sub>2</sub> вивільняють арахідонову кислоту, яка потім піддається окисненню і циклізації в ендопероксидів (простагландини G<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>) ферментом ЦОГ. Подальше перетворення нестабільних ендопероксидів в стабільні простагландини каталізує ізомерази. Відомо кілька ізоферментів ЦОГ, що кодуються різними генами. ЦОГ-1 як структурний (конституційний) фермент постійно присутній в ЕПР клітин



(за винятком еритроцитів). Він бере участь в продукції простагландинів, які регулюють фізіологічні процеси, наприклад, каталізує утворення простагланцину (вазоділататора і антиагреганта), гастропротективних простагландинів, а також простагландинів, які підвищують нирковий кровообіг, клубочкову фільтрацію, виведення іонів і води.

Фермент ЕПР і ядерної мембрани ЦОГ-2 є структурним тільки в головному мозку, нирках, кістках, репродуктивній системі у жінок (регулює овуляцію). Активність ЦОГ-2 в 10-80 разів зростає при запаленні, що втричі підвищує рівень простагландинів в запаленої тканини. Індукторами ЦОГ-2 є цитокіни (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ ), бактеріальні ліпополісахариди, інгібіторами - глюкокортикоїди та інтерлейкін-4. Утворені під впливом ЦОГ-2 простагландини беруть участь в розвитку і прогресуванні гострого і хронічного запалення. Простагландин  $E_2$ , розширюючи артеріоли, збільшує приплив крові в зону запалення. Навпаки, простагландин  $F_{2\alpha}$  звужує вени і утрудняє відтік крові. В результаті розширюються капіляри вогнища запалення, зростає їх проникність, розвивається ексудація. Крім того, простагландини потенціюють дію інших медіаторів запалення - гістаміну, серотоніну, брадикініну, збільшують вихід ферментів лізосом, активують ферменти резорбції кісткової тканини - колагеназу і металлопротеїнази. В уражених суглобах хворих на ревматоїдний артрит експресія ЦОГ-2 зростає в капілярах синовіальної оболонки, сіновіоцитів, хондроцитах і лейкоцитах клітинного інфільтрату. Можливо, простагландин  $E_2$ , який синтезується під впливом ЦОГ-2 в суглобовому хрящі, виконує хондропротективну функцію. Активний центр ЦОГ локалізований в вузькій частині гідрофобного каналу, сформованого  $\alpha$ -спіраллю в межах клітинної мембрани. Це полегшує взаємодію арахідонової кислоти з ферментом. Ділянка зв'язування арахідонової кислоти містить в положенні 385 тирозин, який окислюється в процесі формування ендопероксидів.

Просторова кристалографічна структура ізоферментів ЦОГ різниться. У складі ЦОГ-1 знаходиться заряджений залишок аргініну, що забезпечує високий аффінітет до більшості НПЗЗ. ЦОГ-2 має більш

широкий і гнучкий гідрофобний канал і додаткову внутрішню порожнину, створену валіном. НПЗЗ із конкурентного типу витісняють арахідонову кислоту з верхньої частини каналу, при цьому ацетилсаліцилова кислота необоротно ацетилює серин в положенні 530 ЦОГ-1 і в положенні 516 ЦОГ-2. Протизапальний ефект НПЗЗ обумовлений блокадою ЦОГ-2. Індекс інгібування ЦОГ-1 / ЦОГ-2 становить для індометацину - 30, диклофенаку - 2,2, мелоксикаму - 0,33, німесулід - 0,2, целекоксибу і еторикоксибу - 0,001. Таким чином, неселективні НПЗЗ сильніше пригнічують ЦОГ-1, що порушує згортання крові, функції нирок і створює перешкоди для травний тракт. Ацеклофенак в малих дозах, мелоксикам, німесулід більш селективно інгібують ЦОГ-2, взаємодіючи ригідним бічним ланцюгом з додатковою порожниною цього ізоферменту.

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

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

Целекоксиб рекомендований як протипухлинний засіб при поліпозі прямої кишки. При призначенні НПЗЗ в онкології слід враховувати великий ризик побічних ефектів. ЦОГ-2, беручи участь в розвитку запалення в стінці судин, сприяє прогресуванню атеросклерозу та дестабілізації атеросклеротичної бляшки. При важкої ІХС та артеріальної гіпертензії целекоксиб покращує ендотелійзалежну вазодилатацію, підвищує експресію синтази NO, знижує в крові вміст інтерлейкіну-1, С-реактивного білка, ЛНП. Інгібування молекул клітинної адгезії НПЗЗ пригнічують синтез і експресію молекул адгезії в ендотелії судин і клітинах крові (в ендотелії локалізовані селектини і внутрішньоклітинна молекула адгезії-1, на поверхні лейкоцитів і тромбоцитів знаходяться інтегрини). Інгібування молекул адгезії порушує міграцію клітин у вогнище запалення. Стабілізація лізосом і антиоксидантний ефект 21 НПЗЗ стабілізують лізосоми і перешкоджають виділенню гідролітичних ферментів - протеаз, ліпаз, фосфатаз, що викликають тканинний некроз. НПЗЗ, зв'язуючись з сульфгідрильними групами цистеїну мембранних білків, обмежують вхід в лізосоми іонів кальцію і пригнічують в

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

Антагонізм з медіаторами запалення НПЗЗ зменшують активність ферментів, які беруть участь в біосинтезі гістаміну, серотоніну, брадикініну, а також викликають накопичення цАМФ, пригнічуючи фосфодіестеразу циклічних нуклеотидів. Саліцилати, фенілбутазон, похідні фенілалканових кислот і німесулід зменшують дегрануляцію тучних клітин і викид їх біологічно активних речовин. Фенілбутазон і індометацин вступають в конкурентні відносини з гістаміном і серотоніном за зв'язок з рецепторами. Обмеження біоенергетики запалення Енергетичний метаболізм лімітує всі біохімічні реакції, що лежать в основі запалення: синтез медіаторів запалення, хемотаксис, фагоцитоз, проліферацію сполучної тканини. НПЗЗ порушують продукцію АТФ (пригнічують гліколіз і аеробне дихання, знижують вміст коферментів дегідрогеназ, роз'єднують окиснення і фосфорилування). Вплив на проліферативні процеси НПЗЗ гальмують формування сполучної тканини, так як обмежують у вогнищі запалення активність стимуляторів поділу фібробластів (серотоніну, брадикініну) і порушують енергозабезпечення проліферативних процесів. У підсумку вони зменшують синтез колагену і глікозаміногліканів. Помірним антипроліферативним ефектом володіють індометацин, диклофенак, ацеклофенак, піроксикам, лорноксикам, мелоксикам, німесулід, мало впливав на фіброз надають ацетилсаліцилова кислота, фенілбутазон, ібупрофен. імунотропне дію НПЗЗ зменшують загальну імунологічну реактивність і пригнічують специфічні реакції на антигени, які

супроводжують запалення. Імунотропна дія реалізується незалежними від простагландинів механізмами. НПЗЗ блокують зв'язування арахідонової кислоти з G-білками лейкоцитів, що порушує їх активацію і хемотаксис в зоні запалення, пригнічують активацію ядерного фактора-kB в T-лімфоцитах. Останній ефект перешкоджає транскрипції генів, що кодують синтез цитокінів (інтерлейкінів-1, 2, 6, 8, інтерферону- $\beta$ , фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ), ревматоїдного фактора, комплементу і молекул клітинної адгезії. Таблиця 4 . Показання до застосування нестероїдних протизапальних засобів

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

Інші захворювання Плеврит, перикардит, вузлувата еритема, поліпоз товстого кишечника (целекоксиб) Профілактика Тромбоз (ацетилсаліцилова кислота в малих дозах), рак товстого кишечника (?), Хвороба Альцгеймера (?) При ревматизмі НПЗЗ чинять не тільки патогенетичне протизапальну дію, але і етіотропний противірусний ефект як індуктори інтерферону. Відомо, що в етіології ревматизму велику роль відіграє асоціація вірусу Коксаки А 13 і  $\beta$ гемолітичного стрептокока групи А. Індометацин вводять недоношеним дітям для прискорення закриття артеріальної протоки. Цей засіб пригнічує синтез простагландинів у гладких м'язах судин сильніше інших НПЗЗ. Таким чином, індометацин усуває гальмівний вплив простагландинів на виділення з адренергічних закінчень судиннозвужуючого медіатора - норадреналіну . Аналгетична дія Аналгетичний ефект НПЗП розглядають як наслідок усунення гіпералгезії у вогнищі запалення. Вони пригнічують синтез простагландинів і простацикліну - факторів, що потенціюють болючу дію інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , гістаміну, серотоніну, брадикініну і нейрокинінов. НПЗЗ також обмежують ексудацію, що припиняє здавлення больових закінчень в замкнених порожнинах (суглобах, м'язах, періодонта, мозкових оболонках).

Таким чином, НПЗЗ зменшують надходження больових імпульсів із зони запалення в ЦНС. Останнім часом вважають, що ліпофільні НПЗЗ чинять не тільки периферичний, а й центральну аналгетичну дію: • зменшують активність ЦОГ-2 і утворення простагландину E<sub>2</sub> в структурах головного мозку, що беруть участь в проведенні і сприйнятті болю; • стимулюють виділення ендорфінів і потенціюють гальмівний вплив антиноцицептивної системи на больові центри; • блокують NMDA-рецептори; 23 • підвищують виділення серотоніну. Як відомо, простагландини виконують функції медіаторів больових імпульсів. Їх вміст в головному мозку значно зростає при запаленні периферичних тканин. Ін'єкція простагландину E<sub>2</sub> в шлуночки мозку викликає гіпералгезію. У спинному мозку простагландин E<sub>2</sub> підсилює потенціалзалежний ток іонів кальцію і полегшує виділення больового медіатора - субстанції P. НПЗЗ значно послаблюють ці больові ефекти простагландинів. За ступенем вираженості аналгетичної дії НПЗЗ можна розташувати в наступному порядку: кетопрофен, лорноксикам, піроксикам, мелоксикам, німесулід > кеторолак > диклофенак, ацеклофенак > напроксен, целекоксиб, еторикоксиб > індометацин > фенілбутазон > ібупрофен > парацетамол > ацетилсаліцилова кислота. Для парацетамолу можливий лише в разі центральний механізм аналгезії. Центральний компонент аналгетичної дії має особливе значення при лікуванні фіброміалгії і міофасціального больового синдрому.

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

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

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

ускладнень. З прийомом НПЗЗ пов'язано 50% всіх гострих шлунково-кишкових кровотеч, з них 84% обумовлені прийомом безрецептурних препаратів. Ацетилсаліцилова кислота в добовій дозі 4-5 г викликає щоденну втрату 3-8 мл крові з фекаліями (в нормі - 0,6 мл). Фактори ризику ерозивно-виразкових уражень при лікуванні НПЗЗ: • вік пацієнтів старше 65 років ; • виразкова хвороба в анамнезі; • захворювання серцево-судинної системи; • низька фізична активність; • поліморфізм гена CYP2C9; • куріння, прийом алкоголю, глюкокортикоїдів, блокаторів кальцієвих каналів, антикоагулянтів і антиагрегантів. Ульцерогенний ефект НПЗЗ обумовлений двома незалежними механізмами: місцевим пошкодженням слизової оболонки шлунка і системним виснаженням цитопротективних простагландинів. НПЗЗ як слабкі кислоти присутні в кислому середовищі шлункового соку в вигляді ліпофільних нейтральних молекул. Вони повільно дифундують в епітелій шлунка і накопичуються в нейтральному середовищі цитоплазми. Сприяють дезорганізації шлункового сурфактанта, підсилюють вільнорадикальне окислення, порушують склад фосфоліпідів, гліколіпідів і глікопротеїнів епітеліальних клітин, роз'єднують окислювальне фосфорилування. Ацетилсаліцилова кислота додатково гальмує продукцію гастропротективного фактора - NO, індометацин стимулює карбоангідразний механізм секреції соляної кислоти. 25 Ще більшого значення в механізмі ульцерогенеза має інгібування ЦОГ-1 зі зменшенням синтезу простагландинів і простагліну, які виконують гастропротективну функцію. Зниження вмісту простагландинів у слизовій оболонці шлунка супроводжується: • зростанням кислотності і перетравлюючої здібності шлункового соку; • порушенням біоенергетики, дефіцитом цАМФ в епітеліальних клітинах; • погіршенням кровообігу і мікроциркуляції; • зниженням регенераторного потенціалу, пригніченням секреції бікарбонатів і нейтральних глікозаміногліканів шлункового слизу. При дефіциті простагландинів підвищується проникність мембрани лізосом, виділяється гістамін, накопичується лейкотрієн В<sub>4</sub>, що викликає лейкоцитарну інфільтрацію виразкового дефекту. Ульцерогенної впливом володіють піроксикам, індометацин, кетопрофен, напроксен,



лорноксикам, фенілбутазон, ацетилсаліцилова кислота (аспірінова виразки шлунка), більш слабка шкідливу дію надають диклофенак, ібупрофен і ацеклофенак. Найбільш безпечні препарати - інгібітори ЦОГ-2 німесулід (гальмує також продукцію лейкотрієну В<sub>4</sub>), мелоксикам, целекоксиб і еторикоксиб. Целекоксиб і еторикоксиб викликають виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки в 3-4 рази рідше, ніж диклофенак і ібупрофен, хоча і вони можуть пошкоджувати слизову оболонку. Припустимо одночасний прийом целекоксибу і в якості антиагреганта ацетилсаліцилової кислоти в малих дозах. З метою профілактики та корекції ульцерогенного ефекту НПЗП застосовують інгібітори протонного насоса, препарати простагландинів (мізопростол) та інші гастропротектори. Випускають комбінований препарат артротек (диклофенак + мізопростол). Мізопростол приймають кілька разів в день внаслідок швидкого метаболізму, у кожного 4-5-го пацієнта він викликає діарею. НПЗП незалежно від пригнічення ЦОГ можуть викликати ентеропатію з ексудацією білка і діapedез еритроцитів. Розвиваються гіпоальбумінемія і залізодефіцитна анемія. У тонкому кишечнику з'являються ерозії, виразки, тонкі, множинні, концентричні виступи слизової оболонки, що звужують просвіт («діафрагми»). Патогенез ентеропатії обумовлений порушенням міжклітинних контактів ентероцитів і зростанням проникності кишечника з подальшим впровадженням бактерій в кишкову стінку, що викликає хронічне запалення. В ентероцитах НПЗП знижують синтез простагландину Е<sub>2</sub> і простацикліну, інактивують ферменти мітохондрій, в ендотелії судин кишечника гальмують синтез NO з розладом мікроциркуляції. При застосуванні НПЗП в ректальних супозиторіях можливий розвиток проктиту, виразок прямої кишки, ускладнених кровотечею. НПЗП не підвищують або незначно збільшують ризик артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та інфаркту міокарда у хворих без клінічно 26 вираженої патології серцево-судинної системи, але при серцево-судинних захворюваннях дестабілізують стан. НПЗП порушують ЦОГ-1, що каталізується, синтез судинорозширювальних і антиагрегантних чинників - простагландину Е<sub>2</sub> і простацикліну. Дефіцит цих простагландинів в

нирках порушує нирковий кровообіг і фільтрацію. Це супроводжується активацією РАС, посиленням реабсорбції іонів натрію і води. При високому кардіоваскулярному ризику препаратами вибору вважають напроксен, целекоксиб і еторикоксиб. В даний час в медичній практиці заборонено застосування селективного інгібітору ЦОГ2 - рофекоксиба, що створює високий ризик тромбозів, інфаркту міокарда та мозкового інсульту. НПЗЗ послаблюють гіпотензивну дію  $\beta$ -адреноблокаторів, ІАПФ, сечогінних засобів, але не знижують гіпотензивний ефект блокаторів кальцієвих каналів. Серйозне ускладнення лікування НПЗЗ - кровотечі, обумовлені антиагрегантною і протизгортаючу дія. НПЗЗ пригнічують продукцію тромбоксану А<sub>2</sub>. При прийомі ацетилсаліцилової кислоти, фенілбутазона, індометацину можливі носові, легеневі, шлункові, кишкові, маткові кровотечі. Менш небезпечні в цьому плані похідні фенілалканових кислот, оксикамів, парацетамол і селективні інгібітори ЦОГ-2. Небезпека кровотеч вище у хворих на гемофілію, геморагічним діатезом, гіповітамінозом К. Фенілбутазон і індометацин можуть викликати гематологічні порушення аутоімунної природи (лейкопенію до агранулоцитозу, апластичну анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію). Агранулоцитоз розвивається як гостра реакція на початку лікування, апластична анемія виникає поволі, при тривалій терапії, частіше у жінок похилого віку. Ацетилсаліцилова кислота при дефекті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах створює небезпеку гемолізу. При лікуванні НПЗЗ групи неселективних інгібіторів ЦОГ у 10-30% хворих виникає бронхоспазм (аспірініндуцоване респіраторне захворювання). Його частота зростає при атопічній бронхіальній астмі та алергічному тлі. Напади задухи поєднуються з поліпозним ріносинуситом. Пацієнти з аспірініндуційованим респіраторним захворюванням часто надходять в реанімаційне відділення з приводу астматичного статусу, зупинки дихання і шоку. Більш безпечні селективні інгібітори ЦОГ-2 мелоксикам, німесулід, целекоксиб і еторикоксиб. Патогенез аспірініндуційованого респіраторного захворювання пов'язують з шунтуванням метаболізму арахідонової кислоти в бік більшого формування лейкотрієнів. НПЗЗ, пригнічуючи синтез

простагландинів в циклооксигеназному каскаді арахідонової кислоти, сприяють переходу останньої на ліпооксигеназний шлях метаболізму.

Як відомо, під впливом 5- ліпооксигенази арахідонової кислоти перетворюється в лейкотрієни  $3_4$ ,  $D_4$  і  $E_4$ , що викликають бронхоспазм, надлишкове виділення бронхіальної слизу, набряк і клітинну інфільтрацію слизової оболонки бронхів. Для лікування аспіриніндуцйованного респіраторного захворювання проводять 27 десенсибілізацію ацетилсаліциловою кислотою в наростаючих дозах, призначають антагоністи рецепторів лейкотрієнів - зафірлукаст і монтелукаст. Інгібітори ЦОГ-2 не мають перехресної реактивності з ацетилсаліциловою кислотою по відношенню до бронхоспазму. У 8-10% лікування ацетилсаліциловою кислотою створює небезпеку некардіогенного набряку легенів. НПЗЗ, пригнічуючи синтез простагландину  $E_2$  і простаглініну, в тому числі їх продукцію за участю ЦОГ-2, можуть погіршувати нирковий кровообіг, фільтрацію, підвищувати секрецію вазопресину (АДГ) і альдостерону. Нормально функціонуючі нирки справляються з недоліком простагландинів. Як правило, нефротоксична дія НПЗЗ розвивається при цирозі печінки з асцитом, алкоголізмі, захворюваннях нирок, серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, у людей похилого віку, а також при гіпонатріємії і гіповолемії, викликаних сечогінними засобами. Найчастіше нефротоксичне ускладнення - затримка натрію і води з розвитком набряків і зростанням АТ. У важких випадках приєднується гостра ниркова недостатність. У 1-2 хворих з 10 000, які приймають нестероїдні протизапальні засоби, виникає інтерстиціальний нефрит .

При тривалому лікуванні індометацином, ібупрофеном і комбінованими препаратами виникає небезпека хронічного ураження нирок, що отримав назву «аналгетична нефропатія». Для цієї патології характерні прогресуюче клінічний перебіг, двостороння атрофія нирок, некроз і кальцифікація ниркових сосочків, інфекції і пухлини сечовивідних шляхів. Фенілбутазон внаслідок урикозуричної дії може викликати кристалізацію сечової кислоти в ниркових каналцях. Парацетамол, німесулід, ацетилсаліцилова кислота, фенілбутазон,

індометацин, кеторолак, диклофенак можуть викликати гострий цитолітичний і холестатичний гепатит . Захворюваність на гепатит становить 1 випадок на 10 000 хворих, регулярно приймають нестероїдні протизапальні засоби. Механізми гепатотоксичності обумовлені погіршенням мікроциркуляції в печінці, зниженням активності ферментів мітохондрій, роз'єднанням окисного фосфорилування, розвитком оксидативного стресу. Її викликає НПЗЗ ентеропатія супроводжується надходженням в печінку бактеріальних токсинів і цитокінів. Парацетамол за участю цитохрому Р-450 перетворюється в вільні радикали, які ініціюють в печінці перекисне окислення ліпідів з розвитком централобулярних некрозів. Встановлено зв'язок між прийомом ацетилсаліцилової кислоти дітьми з вірусними інфекціями (грипом, вітряною віспою) і виникненням у них синдрому Рейє - гострої енцефалопатії в поєднанні з жировою дистрофією печінки та інших внутрішніх органів.

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

Психічні і неврологічні розлади розвиваються в 1% випадків, частіше при лікуванні ацетилсаліциловою кислотою, індометацином та кеторолаком. Для «саліцилізму» характерні запаморочення, шум у вухах,

зниження слуху і зору, головний біль, задишка, психоз, судоми, судинний колапс, дегідратація, дихальний алкалоз в поєднанні з метаболічним ацидозом. Запаморочення і глухота обумовлені зростанням тиску в лабіринті, пошкодженням клітин равликів і спазмом мікросудин внутрішнього вуха. Індометацин може викликати головний біль, запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості і думок, депресію і судоми. Кеторолак у частини хворих викликає головний біль, запаморочення, нервозність, інсомнію, ейфорію або депресію, парестезія, міалгію. Ібупрофен у великих дозах іноді викликає токсичну амбліопію (погіршення зору). Нарешті, НПЗЗ уповільнюють загоєння переломів, провокують у чутливих пацієнтів фотодерматоз і алергічні реакції у вигляді різних висипів, набряку Квінке, токсичного епідермального некролізу (синдрому Лайєлла), дифузійної інтерстиціальної пневмонії. Неселективні інгібітори ЦОГ порушують утворення хрящового матриксу. НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, протипоказані при виразковій хворобі, бронхіальній астмі, схильності до кровотечі, ниркової недостатності, захворюваннях печінки, алергії, після аортокоронарного шунтування. При прийомі під час вагітності вони створюють небезпеку раннього закриття артеріальної протоки, хромосомних аберацій і кровотечі у плода. На період лікування слід припинити грудне вигодовування. Крім того, індометацин не застосовують за епілепсії, паркінсонізмі, психічних розладах; індометацин і фенілбутазон - при порушенні кровотворення, серцевої недостатності; ібупрофен - при патології зорового нерва.

**Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:**

Презентація, методичні рекомендації, аудіозапис лекції.

**Питання для самоконтролю:**

. Виберіть правильні відповіді.

1. Який анальгетик не володіє протизапальною дією:

А. Аспірин

В. Парацетамол

С. Німесулід

Д. Анальгін

Е. Вольтарен

2. Вкажіть фармакологічні ефекти ненаркотичних аналгетиків:

А. Аналгезуючий

В. Психостимулюючий

С. Жарознижувальний

Д. Протисудомний

Е. Протизапальний

3. Вкажіть комбіновані препарати ненаркотичних аналгетиків:

А. Індометацин

В. Спазмалгон

С. Німесулід

Д. Мелоксикам

Е. Баралгін

4. Шляхи ослаблення ульцерогенності НПЗЗ:

А. Приймати з обволікаючими препаратами

В. Використовувати селективні інгібітори ЦОГ-2

С. Комбінувати з  $\beta$ -адреноблокаторами

Д. Комбінувати з глюкокортикоїдами

. Приймати натщесерце

5. Які болі переважно усувають ненаркотичні аналгетики?

А. Травматичні

В. Запальні

С. Зубні

Д. Суглобові

Е. При злоякісних новоутвореннях

6. Вкажіть анальгетик для нейролептаналгезії:

А. Морфін

В. Промедол

С. Фентаніл

Д. Омнопон

Е. Пентазоцин

7. Вкажіть ефекти морфіну:

А. Стимуляція ЦНС

В. Пригнічення ЦНС

С. Ейфорія

Д. Абстиненція

Е. Збільшення легеневої вентиляції

8. Вкажіть основну причину смерті при отруєнні морфіном:

А. Гостра ниркова недостатність

В. Гостра печінкова недостатність

С. Пригнічення дихального центру

Д. Пригнічення судиннорухового центру

Е. Зупинка серця

9. Відмітити фармакологічні властивості промедолу:

А. Сильне знеболювальне

В. Слабке знеболювальне

С. Спазмолітичне

Д. Протизапальне

Е. Протикашльове

10. Відмітити антагоніст наркотичних анальгетиків:

А. Омнопон

В. Налоксон

С. Морфін

Д. Пентазоцин

Е. Фенобарбітал

### **Список використаних джерел:**

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

2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С.,

Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.

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

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

#### Додаткова література

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

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

3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.



## Лекція № 5

**Тема: "Фармакологія психотропних засобів пригнічувальної та стимулюючої дії (нейролептики, транквілізатори, психоседативні, антидепресанти)"**

**Актуальність теми.** Нейролептики і транквілізатори — психотропні препарати з депримуєчим (пригнічуючим) впливом на ЦНС. Під депресантами ЦНС розуміють речовини різного походження, здатні знижувати збудливість вищих відділів ЦНС. Нейролептики — група психотропних препаратів з первинною блокуючою дією на певні медіаторні системи мозку — мають здатність купірувати психомоторне збудження різного генезу і послабляти розлади сприйняття, мислення і соціальної поведінки у рамках психозу. Транквілізатори близькі до нейролептиків, але здатні вибірково пригнічувати явища емоційної нестійкості, напруженості, страху (антифобічна), послабляють прояви дезадаптації до несприятливих чинників зовнішнього середовища, тобто мають протитривожну (анксіолітичну) дію.

Препарати цієї групи різною мірою чинять протисудомну, міорелаксантну, седативно-спокійну, вегетостабілізуючу дії. Введення транквілізаторів в клінічну практику значно розширило можливості лікування ряду нервових і психічних захворювань. Кількість психотропних засобів, використовуваних в клінічній практиці, має тенденцію до збільшення і, на жаль, застосування їх виходить з-під лікарського контролю. Психоседативні засоби мають широкий фармакологічний спектр від психоседативної до вегетотропної і спазмолітичної дії.

**Мета:** Знати: фармакологію лікарських засобів депримуєчого впливу на ЦНС, що впливають на адренергічну передачу еферентної частини нервової системи. • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати препарати депримуєчої дії на ЦНС в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань препаратів депримуючої дії на ЦНС у практичній діяльності лікаря.

**Основні поняття:** психофармакологія, шизофренія, нейролептики, транквілізатори, психоседативні засоби.

**План та організаційна структура лекції.** Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми, викладання основного матеріалу, висновки, відповіді на запитання.

**Зміст лекційного матеріалу:** "Фармакологія психотропних засобів пригнічуваної дії (нейролептики, транквілізатори, психоседативні)" Психотропні засоби (від грец. Psyche - «душа, дух, свідомість», tropos - «напрямок») регулюють психічні функції: емоції, мислення, пам'ять, мотивацію поведінки і психомоторну активність. Лікарські засоби цієї групи застосовують для лікування психозів, депресії, тривожних розладів, відставання в психічному розвитку, а також у психічно здорових людей для зменшення тривоги, емоційної напруги і втоми. Психотропні засоби змінили клінічну картину і перебіг психічних захворювань (лікарський патоморфоз). Більшість нозологічних форм протікає в даний час в редуцтованому вигляді: з успішним результатом, переважанням атипових, маскованих і прихованих варіантів. Наприклад, діагноз «шизофренія» перестав позначати неминучий результат в слабоумстві, хворі отримали можливість продовжувати соціально активне життя.

Психотропні засоби діють на кору великих півкуль, лімбічну систему (гіпокамп, амігдал), стриатум, таламус, гіпоталамус, ретикулярну формацію. **НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИЧНІ ЗАСОБИ)** Антипсихотичні засоби (від грец. Anti - «проти», psyche - «душа, дух») надають антипсихотичний вплив: зменшують інтенсивність марення і галюцинацій, гостроту емоційних переживань, агресивність та імпульсивність поведінкових реакцій, купують психомоторне

збудження. Вплив окремих антипсихотичних засобів на психічну активність різниться. Засоби з седативним ефектом - нейролептики (від грец. Neuron - «нерв», lepticos - «здатний сприймати») - можуть викликати нейролептичний синдром, що виявляється млявістю, апатією, сонливістю, послабленням особистісної ініціативи, паралічем волі, втратою інтересу до навколишнього, загальмованістю мислення без втрати свідомості і здатності до руху. Антипсихотичні засоби з активуючою дією послаблюють негативні симптоми психозу: депресію, аутизм, кататонію. Антипсихотичні засоби застосовують для лікування гострих і хронічних психозів (шизофренії, органічного, інтоксикаційного, дитячого, старечого психозу), психопатій, купірування психомоторного збудження, абстинентного синдрому. Ідеальний антипсихотичний засіб має володіти широким спектром антипсихотичної дії, тобто має бути ефективно при різних синдромальних варіантах і стадіях перебігу психозів, впливати на психопродуктивні, афективні, негативні і когнітивні порушення, викликати швидкий терапевтичний ефект, зберігати терапевтичну дію при тривалому прийомі, не повинно викликати екстрапірамідні розлади, гіперпролактинемію і інші побічні ефекти. Серйозною проблемою залишається створення малотоксичних 5 антипсихотичних засобів, що усувають негативні і когнітивні розлади, здатних підтримувати соціальну і професійну адаптацію хворих. Залежно від особливостей фармакологічної дії розрізняють антипсихотичні засоби з седативним ефектом (нейролептики), вираженим антипсихотичним ефектом, а також атипові засоби. Механізми дії антипсихотичних засобів Антипсихотичні засоби блокують рецептори дофаміну, деякі засоби цієї групи є також антагоністами  $\alpha$ - адренорецепторів, м- холінорецепторів, Н<sub>1</sub> - рецепторів і серотонинових рецепторів типу 5-HT<sub>2</sub>, активують 5-HT<sub>1</sub> - рецептори. Антипсихотична дія На початку лікування антипсихотичні засоби надають глобальний антипсихотичний ефект: недифференційовано і рівномірно усувають гострі прояви психозу (страх, агресію, розгубленість, манію). Феноменологічески цей ефект нагадує дію шоківих методів терапії.

Потім протягом декількох тижнів розвивається селективна антипсихотична дія, спрямована на окремі симптомимішені. При цьому антипсихотичні засоби послаблюють продуктивну, афективну і негативну, дефіцитарну симптоматику психозів. Вони зменшують інтенсивність галюцинацій і марення, труднощі в програмуванні адекватної поведінки, стереотипію (мимовільне повторення одноманітних, безцільних, позбавлених виразності рухів). Антипсихотичні засоби з активуючи ефектом володіють антидепресивними властивостями, покращують пізнавальну діяльність, зменшують явища аутизму (занурення в світ особистих переживань з активним відстороненням від зовнішнього світу), інертність психічних процесів і кататонію (тривале збереження хворим незручною пози), відновлюють комунікативні навички і здатність до абстрактного мислення. В організації психічної діяльності важливу роль відіграють дофамінергічні провідні шляхи головного мозку. В ЦНС функціонують кілька дофамінергічних проєкцій. • нігростріарна система - складається з аксонів нейронів чорної субстанції середнього мозку, що утворюють синапси на нейронах стріатума (переважно в хвостатому ядрі).

Містить 80% дофаміну головного мозку, регулює надходження інформації в кору великих півкуль і моторику . • мезолімбічна система - шлях від середнього мозку до лімбічної системі. Регулює емоційно-мотиваційне реагування . • мезокортикальна система - проєкції від середнього мозку до кори лобової і скроневої частки. Бере участь у формуванні адекватної поведінки, індивідуальних поведінкових програм і плану дій . • тубероінфундибулярна система - проєкція від гіпоталамуса до гіпофіза. Контролює секрецію пролактину і гормону росту . Рецептори дофаміну локалізуються також в тригерній зоні блювотного центру та ядрі солитарного тракту, їх активація викликає блювоту.

Психози виникають при порушенні діяльності нігростріарної , мезолімбічній (продуктивні, афективні симптоми) і мезокортикальної (негативні симптоми) систем. У дофамінергічних синапсах цих проєкцій збільшується викид дофаміну, гальмуються його нейрональне захоплення і окислення в норадреналін (зменшується активність дофамін-β-

гідроксилази ). У нормі ростральні ядра входять до складу стріатума хвостатого ядра пропускають в кору тільки істотну інформацію і вгашують перешкодообразну , але при психозах через гіперфункції дофамінергічних синапсів порушується селекція інформації, що спрямовується в кору. Відбувається «затоплення» свідомості другорядною інформацією з розладом адекватного реагування, уваги і сприйняття. Накопичення дофаміну в стріатуме порушує також рухові функції. Підвищена збудливість дофамінергічних синапсів лімбічної системи проявляється неадекватним реагуванням. Антипсихотичні засоби за конкурентним принципом блокують рецептори дофаміну, переважно D<sub>2</sub> рецептори (для прояву клінічного ефекту необхідна блокада приблизно 70% рецепторів). Похідні тіоксантена поряд з D<sub>2</sub> -рецепторами блокують D<sub>1</sub> -рецептори. Як відомо, D<sub>1</sub> -рецептори активують аденілатциклазу , що стимулює продукцію цАМФ . D<sub>2</sub> рецептори інгібують аденілатциклазу і пригнічують синтез цАМФ , а також збільшують вихідний струм K<sup>+</sup> і зменшують проникність кальцієвих каналів. D<sub>1</sub> -рецептори переважають у нігростріарній системі, D<sub>2</sub> рецептори зосереджені в нігростріарній , мезолімбічній системах, гіпоталамусі, передній долі гіпофіза, тригерній зоні блювотного центру та ядрі солитарного тракту. Блокада антипсихотичними засобами перезбуджених рецепторів дофаміну пригнічує підвищену активність лімбічної системи, відновлює здатність стріатума гасити інформаційні перешкоди та регулювати довільні рухи. Слід враховувати тривалість блокади D<sub>2</sub> -рецепторів: чим нетриваліша блокада, тим менше змінюються фізіологічні функції дофаміну. Атипові антипсихотичні засоби з короткочасним блокуючим ефектом послаблюють негативну симптоматику психозів, навпаки, хлорпромазин , які тривалий час блокує D<sub>2</sub> рецептори, може викликати нейролептичний синдром. Антипсихотична дія в деякій мірі обумовлена взаємодією лікарських засобів з рецепторами серотоніну. Блокада 5-HT<sub>2A</sub> рецепторів кори великих півкуль послаблює негативну дефіцитарну симптоматику психозів, депресію, покращує пізнавальні функції. Блокада 5-HT<sub>2C</sub> рецепторів викликає протитревожний ефект, підвищує апетит. Активація

5-HT<sub>1</sub> -рецепторів підсилює антипсихотичну дію, зменшує негативну симптоматику, депресивні і екстрапірамідні розлади. Повна лікувальна дія антипсихотичних засобів при хронічних психозах розвивається тільки через кілька тижнів регулярного прийому, хоча рецептори блокуються набагато швидше. Передбачається, що для реалізації антипсихотичного ефекту необхідні адаптаційні перебудови в структурах головного мозку, спрямовані на зміну експресії генів, синтезу білка і модифікацію синаптичних процесів. Седативна дія Антипсихотичні засоби з седативним ефектом (нейролептики) купирують психомоторне (галюцинаторно-маячне, маніакальне) збудження і 7 можуть викликати нейролептичний синдром. Ці ефекти обумовлені блокадою  $\alpha$ -адренорецепторів в ретикулярній формації середнього мозку і рецепторів дофаміна в лімбічній системі. Деякі антипсихотичні засоби пригнічують ретикулярну формацію завдяки м- холіноблокуючою дії і антагонізму з Н<sub>1</sub> - рецепторами. Гіпотермічна дія Антипсихотичні засоби в поєднанні з фізичним охолодженням знижують температуру тіла при лихоманці і викликають гіпотермію у здорових людей. Вони пригнічують центр теплопродукції гіпоталамуса за рахунок блокади його  $\alpha$ -адренорецепторів і рецепторів серотоніну, розширюють судини шкіри і збільшують тепловіддачу як антагоністи  $\alpha$ - адренорецепторів . Керовану гіпотермію, що викликається антипсихотичними засобами, використовують в анестезіології для підвищення стійкості тканин до гіпоксії при операціях з екстракорпоральним кровообігом. Антипсихотичні засоби застосовують при лихоманці в разі неефективності жарознижуючих засобів. Протиблювотна дія Антипсихотичні засоби, блокуючи D<sub>2</sub> рецептори в тригерній зоні блювотного центру та ядрі солитарного тракту, усувають нудоту і блювоту при гострих отруєннях, перитоніті, променевої хворобі, злоякісних пухлинах, променевої терапії та хіміотерапії. Є антагоністами дофаміноміметіка апоморфіна . Антипсихотичні засоби - похідні фенотіазину і бутирофенони купирують також блювоту вестибулярного походження. Антипсихотичні засоби не застосовують при нудоті і блювоті вагітних через тератогенний ефект. Антипсихотичні засоби

пригнічують наполегливу патологічну гікавку , наприклад, при пухлини спинного мозку. Інші вегетотропні ефекти характерні тільки для окремих антипсихотичних засобів. Ортостатична гіпотензія Антипсихотичні засоби з седативним ефектом ( нейролептики ) як α-адреноблокатори знижують АТ по ортостатичному типу. Через кілька тижнів після початку терапії настає толерантність до гіпотензивного ефекту. У великих дозах антипсихотичні засоби пригнічують судиноруховий центр довгастого мозку. Дія на функції серця Антипсихотичні засоби можуть викликати синусову тахікардію в результаті блокади м- холінорецепторів серця і рефлекторної реакції на зниження артеріального тиску.

Вони також подовжують ефективний рефрактерний період і потенціал дії кардіоміоцитів . Зміна цих електрофізіологічних показників супроводжується у частини хворих подовженням інтервалу QT, що створює ризик розвитку шлуночкової тахікардії типу «піруета», фібриляції шлуночків і гострої недостатності кровообігу. Дія на ендокринні залози Антагоністи D<sub>2</sub>-рецепторів збільшують продукцію пролактину лактотропними клітинами передньої долі гіпофіза. Цей ефект проявляється при прийомі антипсихотичних засобів навіть у малих дозах, так як в гіпофізі є відсутній гематоенцефалічний бар'єр . При гіперпролактинемії у жінок порушується менструальний цикл, знижується лібідо, виникають галакторея , безпліддя, відбувається вирилізація. У чоловіків гіперпролактинемія проявляється імпотенцією, гінекомастією, безпліддям.

Тривалий перебіг гіперпролактинемії викликає психічні порушення (депресію, тривогу, ворожість), остеопороз, серцево-судинні захворювання, ожиріння, рак молочних залоз. Гіперпролактинемія стабільно зберігається протягом усього часу лікування антипсихотичними засобами, але швидко припиняється після їх скасування. М-холіноблокуюча дія Антипсихотичні засоби можуть викликати ефекти блокади мхолінорецепторів . Антагонізм з центральними м-холінорецепторами нівелює екстрапірамідні порушення, але може супроводжуватися погіршенням когнітивних функцій. Блокада периферичних м- холінорецепторів проявляється розширенням зіниць,

пригніченням акомодатції, тахікардією, сухістю в роті, зменшенням секреції бронхіального слизу і шлункового соку, розслабленням гладкої мускулатури кишечника і сечового міхура. Хлорпромазин викликає міоз внаслідок вираженого антагонізму з адренорецепторами. Дія на рухову сферу При одноразовому прийомі антипсихотичні засоби зменшують тонус скелетної мускулатури і рухову активність, послаблюючи вплив, що активує ретикулярна формація на спинний мозок. Вплив антипсихотичних засобів на судомний процес складний і неоднозначний. Вони можуть як лікувати судомі і підсилювати дію протисудомних засобів, так і збільшувати готовність до судом і полегшувати їх розв'язання. Судомний ефект постійно проявляється у хворих на епілепсію. Найбільша небезпека судом виникає при призначенні похідних фенотіазину з аміно -алкільним радикалом і засоби бензодіазепінового ряду клозапіна. Судорожна дія менш характерно для похідних фенотіазину з піперидинового і піперазиновими гетероциклами, рисперидона і кветиапіна. Похідні бутирофенона надають варіабельну і непередбачувану дію на судомний процес. Антипсихотичні засоби не призначають при епілепсії, якщо хворі не отримують протисудомного лікування. При систематичному застосуванні антипсихотичні засоби викликають серйозні розлади в руховій сфері. Найбільш важкі неврологічні ускладнення розвиваються при тривалому застосуванні сильних антипсихотичних засобів, що блокують більше 80% D<sub>2</sub> - рецепторів. Менш небезпечні тиоридазин, періціазін, похідні тіоксанта і атипіві антипсихотичні засоби. Вплив антипсихотичних засобів на моторику описано в табл. 25-2. Найчастіше ускладнення - паркінсонізм (у 30-50% хворих), найбільш важке - пізня дискінезія (у 15-30%). Екстрапірамідні побічні ефекти ускладнюють перебіг основного захворювання, збільшуючи вираженість афективних, негативних і когнітивних розладів. 9 В спектрі побічних ефектів антипсихотичних засобів - нейрорептичний синдром, депресія, пригнічення дихального центру, ортостатична гіпотензія, тахікардія, подовження інтервалу QT на ЕКГ з небезпекою виникнення шлуночкової тахікардії типу «піруета» і фібриляції шлуночків, посилення серцевої недостатності,



гіперпролактинемія , збільшення маси тіла, дисліпідемія , гіпотиреоз, цукровий діабет 2-го типу, блокада мхолінорецепторів , лейкопенія до агранулоцитозу , анемія, тромбоцитопенія, фотодерматоз, алергічні реакції. Хлорпромазин може викликати помутніння рогівки і кришталика, холестатичну жовтяницю алергічної природи, надає сильне місцеве подразнюючу дію. Антипсихотичні засоби всмоктуються з кишечника ( біодоступність - 60- 80%), в значній мірі зв'язуються з білками плазми (85-99%), проникають через гематоенцефалічний бар'єр і плаценту. У печінки більшість антипсихотичних засобів окислюються системою цитохрому Р-450 (ізоферменти підродин 1А2, 2D6, 3А4) до неактивних метаболітів. Важливий виняток становлять речовини з вираженою антипсихотичною активністю - 7-гідроксіхлорпромазін, мезорідазін (продукт тиорідазина ), N- деметильовані похідні фенотіазинів і 9-гідроксириперидону.

**АНТИПСИХОТИЧНІ ЗАСОБИ З СЕДАТИВНИМ ЕФЕКТОМ (НЕЙРОЛЕПТИКИ)** Похідні фенотіазину з аміноалкільним радикалом Похідні фенотіазину з аміноалкільним радикалом хлорпромазин і левомепромазин надають тільки помірний антипсихотичний ефект і сильну седативну дію. Купирують галюцинаторно-маячне і маніакальне збудження ( левомепромазин викликає сон). У перші дні лікування хлорпромазином і Левомепромазином виникають млявість, сонливість, відчуття цілковитої байдужості, почуття тупості в голові, моторна загальмованість. Ці прояви нейролептического синдрому суб'єктивно переносяться важко. Крім того, хлорпромазин викликає депресію. Антипсихотичні засоби з седативним ефектом потенціюють дію наркотичних, снодійних засобів, етанолу, анальгетиків. Левомепропазін самостійно виявляє виражені анальгетичні властивості, його призначають хворим на злоякісні пухлини, оперізуючий герпес, невралгією трійчастого нерва, хворобливими м'язовими спазмами. Хлорпромазин і левомепромазин володіють сильним гіпотермічним, але помірним протиблювотним ефектом. У перші дні застосування викликають ортостатичну гіпотензію. Блокують  $\alpha$ - адренорецептори , 5-НТ 2А рецептори, мхолінорецептори і Н 1 -рецептори. Лікарський паркінсонізм характеризується акінеторігідним синдромом і протікає

легше, ніж при застосуванні засобів з вираженим антипсихотичним ефектом. Алімемазін володіє більш слабкими седативними, протиблювотними і  $\alpha$ адреноблокуючими властивостями, ніж хлорпромазін, але є ефективним 10 міотропним спазмолітиком, антигістамінним і антисеротоніновим засобом, покращує сон. У дії алімемазін розрізняють 2 фази: спочатку розвивається протитревожний ефект з вираженим зниженням тону скелетних м'язів і фізичної слабкості; через 1,5-2 тижні проявляється тимоаналептичним ефектом. Застосовується як при психозах, тривожних станах і тривожної депресії, так і при інсомнії, алергічних дерматозах, хвороби Мен'єра, виразковій хворобі, коліті, предменструальному синдромі, дисменореї, для підготовки хворих до езофагогастродуоденоскопії. Алімемазін рідко викликає рухові порушення і артеріальну гіпотензію. Похідні фенотіазину з піперидиновим радикалом Періціазін і тіорідазін володіють помірними антипсихотичними, седативними і вираженими протитревожними властивостями. Протитревожна дія проявляється усуненням страху, тривоги, агресивної напруги, маніакальною екзальтації і не супроводжується млявістю, загальмованістю, сонливістю і емоційною пригніченістю. Більш того, в малих і середніх дозах періціазін і тіорідазін надають антидепресивну дію при уповільненій шизофренії. Їх застосовують при шизофренії з неврозоподібним плином, тривожних розладах, хронічному алкоголізмі, афективних змішаних станах, коли поєднуються симптоми депресивного і маніакального полюсів. У педіатричній практиці періціазін і тіорідазін призначають в якості коректорів поведінки при емоційної нестабільності, гіперзбудливості, розладах контакту, надлишкової моторної активності, агресії, нав'язливих станах. У літніх людей ці препарати купірують порушення при деменції, зменшують сплутаність свідомості, старечий свербіж. Періціазін і тіорідазін рідко викликають паркінсонізм. При терапії тіорідазином виникає небезпека кардіотоксичних ефектів (подовження інтервалу QT з шлуночкової тахікардією типу «піруета»), ортостатичної гіпотензії, а також ускладнень, пов'язаних з вираженою блокадою периферичних м-холінорецепторів. У великих дозах тіорідазін у 3-14% хворих викликає

токсичну ретинопатію в результаті порушення синтезу родопсину в еліпсоїд паличок. Похідні бутирофенона Дроперидол виявляє седативну, протисудомну, протиблювотну, протишокову дію. При шоці усуває спазм судин і покращує перфузію органів, так як знижує центральний симпатичний тонус і м'яко блокує периферичні  $\alpha$ адренорецептори . Дроперидол застосовують для нейролептаналгезії, премедикації при наркозі, купірування психомоторного збудження, судом, блювоти, набряку легенів, гіпертонічному кризі, в комплексній терапії шоку. Антипсихотичні засоби з вираженим антипсихотичним ефектом Антипсихотичні засоби цієї групи показані як для купірування гострого психозу (в комбінації з седативними анксиолітиками ), так і для тривалої терапії психічних захворювань, особливо якщо вони протікають з явищами загальмованості. Похідні фенотіазину з піперазиновим радикалом 11 Перфеназін , трифлуоперазин і флуфеназин надають антипсихотичний вплив без вираженого седативного компонента. Таку дію називають інцізивною . При курсовому застосуванні в малих дозах антипсихотичні засоби підвищують активність хворих, відновлюють мотиваційну сферу, у хворих з'являється інтерес до свого стану, рідним, навколишнього світу. Лікарські засоби цієї групи створюють прагнення до діяльності, збільшують моторну активність, послаблюють негативні симптоми (аутизм, мовне збіднення ). Перфеназін надає селективну антипсихотичну дію при вербальному галлюцинозі . Гіпотермічний ефект піперазинових похідних фенотіазину слабкий, протиблювотна дію виражено в значній мірі ( трифлуоперазин в 18-20 разів, перфеназін - в 5-10 разів активніше хлорпромазина ). Препарати, надаючи м'яку  $\alpha$ -адреноблокуючу дію, не викликають гіпотензії, не блокують мхолінорецептори , Н<sub>1</sub>-рецептори або виявляють ці властивості в мінімальному обсязі. Значно стимулюють продукцію пролактину. Паркінсонізм і інші порушення рухової сфери протікають у важчій формі, ніж при застосуванні антипсихотичних засобів з седативним впливом (нейролептиків). Похідні бутирофенона Галоперидол надає антипсихотичну дію (в 30 разів сильніше хлорпромазина ) з активуючим інцізивним компонентом, усуває психомоторне збудження, пригнічує

блювоту (в 50 разів сильніше хлорпромазина ). Особливо ефективний при параноїдній злякисній шизофренії. Стимулює секрецію пролактину, викликає при тривалому застосуванні важкі розлади рухової сфери. Похідні заміщеного бензаміду Сульпірид блокує рецептори дофаміну типів D 2 і D 3 в лімбічній системі, не впливає на D 2 рецептори стриатума . Ефект сульпіриду можна охарактеризувати як регулюючий, так як він поєднує антипсихотичну дію з помірним протитревожним , психо -стимулюючу і антидепресивну (антипсихотичний засіб з властивостями антидепресанту). При психозах в малих дозах зменшує агресивність, ажитацію, соціальну відгородженість, аутизм, деперсоналізацію, у великих дозах послаблює галюцинації та марення. Не посилює дії лікарських засобів, що пригнічують ЦНС , стимулює продукцію пролактину. У 140 разів сильніше хлорпромазина пригнічує блювоту, покращує кровопостачання і регенерацію слизової оболонки шлунка, нормалізує моторику шлунково-кишкового тракту. Підвищує артеріальний тиск. Рідко викликає екстрапірамідні порушення. Сульпірид застосовують не тільки при шизофренії, але і для терапії виразкової хвороби, синдрому подразненого кишечника, бронхіальної астми, больових синдромів, імпотенції, алкогольного та героїнового абстинентного синдрому, соматизованих і маскованих депресій, астенії з втратою енергії, ініціативи, інтересів. Тіаприд блокує сенсibilізовані D 2 рецептори. У малих дозах активує ЦНС , у великих дозах надає антипсихотичну, протитревожну і анагетичну дію. Зменшує рухові розлади, обумовлені гіперфункцією D 2 -рецепторів. Показаний для корекції пізньої дискінезії пацієнтам, які тривалий час приймають інші антипсихотичні засоби, а також при хореї Гентингтона , хронічних больових синдромах, агресії, психомоторної нестійкості і вегетативних порушеннях в геріатричній практиці і у хворих на хронічний алкоголізм. При виборі традиційних антипсихотичних засобів слід враховувати, що приблизно у 30% хворих реєструється резистентність до терапії. При лікуванні цих пацієнтів необхідно використовувати нові препарати і комбінації різних антипсихотичних засобів, а також проводити спеціальні протирезистентні заходи. У 50% хворих на шизофренію протягом перших

двох років лікування відбувається загострення захворювання. Атипові антипсихотичні засоби Атипові антипсихотичні засоби в меншій мірі, ніж похідні фенотіазину і бутирофенони, блокують D<sub>2</sub> рецептори нігростріарної системи і гіпоталамуса, викликають блокаду цих рецепторів протягом нетривалого терміну, є антагоністами рецепторів дофаміну в лімбічній системі і префронтальної корі, а також блокують 5-HT<sub>2A</sub> рецептори. Засоби з мультирецепторною дією блокують D<sub>4</sub> - рецептори, α- адренорецептори, м- холінорецептори, Н<sub>1</sub> - рецептори. Атипові антипсихотичні засоби протягом декількох тижнів терапії ефективно пригнічують продуктивну симптоматику, зменшують суїцидальну і агресивну поведінку, коморбідні афективні розлади (дисфорію, депресію). Деякі препарати покращують комунікативні здібності, абстрактне мислення, когнітивні функції, увагу, пам'ять, мовну швидкість. Надають терапевтичну дію у пацієнтів, резистентних до лікування традиційними препаратами, застосовуються для протирецидивної і довічної терапії. Є засобами вибору при психозах, які розвинулися в підлітковому віці. Лікування атиповими антипсихотичними засобами починають відразу з прийому терапевтичної дози, минаючи період титрування дози. Застосування антипсихотичних засобів протипоказано при хворобі Паркінсона і симптоматичному паркінсонізмі, важкої депресії, епілепсії, вираженому церебральному склерозі, глаукомі, доброякісній гіперплазії передміхурової залози з розладом сечовипускання, гіперпролактинемії, цукровому діабеті, порфірії, агранулоцитозі, аритмії, гіпотензії, вагітності. Похідні бензаміди небезпечно призначати хворим феохромоцитомою. На час лікування антипсихотичними засобами слід припинити грудне вигодовування, утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають високої швидкості і точності психічних і рухових реакцій.

**ТРАНКВІЛІЗАТОРИ (АНКСІОЛІТИКІВ)** Анксиолітики (від лат. Anxius - «тривожний, повний страху, охоплений страхом»; від грец. Lysis - «розчинення») в результаті усуває тривогу (13 анксиолітична дія), зменшують страх, тривогу, агресію, емоційну насиченість переживань, мають також седативний або активуючий вплив на ЦНС. Їх застосовують

для лікування тривожних розладів, соматичних захворювань, що супроводжуються емоційними порушеннями, купірування судом, проведення потенціювання наркозу. Анксиолітики - один з найпопулярніших класів лікарських засобів. Обсяг використання анксиолітиків зростає з року в рік. Це обумовлено їх високою терапевтичною ефективністю і відносною безпекою при патологічних тривожних станах і у здорових людей в період сильних хвилювань і стресових ситуацій. Тривога знайома кожній людині, її оцінюють, як часту емоційну реакцію. Вона може бути рисою особистості, емоційним компонентом стресу і соматичної патології, симптомом в структурі психозів і розладів особистості (шизофренії, афективних порушень, деперсоналізації). Почуття тривоги у відповідь на невизначену або загрозову ситуацію, а також на дефіцит часу і інформації є нормальною пристосувальною реакцією, мобілізує організм при реальній загрозі або в скрутних обставинах. Якщо вираженість тривоги надмірна по відношенню до ситуації, що її викликала, або вона взагалі не пов'язана із зовнішніми факторами, діагностують патологічну тривожність. Така тривога викликає важкі суб'єктивні переживання, пригнічує активність, опановує свідомість хворого. Приступообразна тривога переживається як почуття безпосередньої загрози, переходить в незрозумілий страх, супроводжується різноманітними вегетативними порушеннями і неприємними тілесними відчуттями (панікою, фобією). Постійна тривога переживається як хвилювання перед майбутніми подіями, менш пов'язана з вегетативними проблемами (генералізований тривожний розлад, стресовий розлад, розлади адаптації). У тривожних людей і при патологічній тривожності зменшена активність ГАМК-ергічної гальмовної системи префронтальної кори і лімбічної системи, знижена щільність бензодіазепінових рецепторів або присутній їх генетично детермінована модифікація. При тривозі змінюється спосіб фільтрації інформації, що надходить до неї, - перевагу віддається інформації, пов'язаної з потенційною загрозою, все решта враження і спогади витісняються на периферію свідомості. Дефіцит цієї витісненої інформації ускладнює корекцію тривожних побоювань. Ризик мозкового інсульту та

інфаркту міокарда при тривожному розладі вдвічі вище, ніж при інших психічних порушеннях, ризик раптової смерті збільшується в 4,5 рази. Анксиолітики надають психотропну і нейровегетотропну дію. Їх прийнято розділяти на седативні і денні (активують) засоби. Психотропна дія Протитривожна дія Анксиолітики сприяють відновленню порушених механізмів психічної адаптації: зменшують хвилювання, занепокоєння, афективну насиченість переживань і захопленість ними, усувають страх, тривогу, агресію. 14 Ефективність анксиолітиків більш виражена, якщо перераховані стану образні і чуттєво забарвлені, супроводжуються вегетативними порушеннями. Анксиолітики підвищують стійкість до стресу, покращують адаптацію в конфліктних і екстремальних ситуаціях, надають витримку і самовладання, впорядковують поведінку. Анксиолітики бензодіазепінової структури і їх аналоги є агоністами бензодіазепінових рецепторів, асоційованих як аллостеричні центри з ГАМК А - рецепторами в нейронах кори великих півкуль, гіпокампу, амігдалі, стріатума, таламуса, гіпоталамуса, мозочка, ретикулярної формації, спинного мозку. Активуючи бензодіазепінові рецептори, анксиолітики виконують функцію модуляторів - підсилюють зв'язування ГАМК з ГАМК А -рецепторами. В результаті збільшується частота відкриття хлорних каналів в мембрані нейронів, відбувається гіперполяризація мембрани і розвивається гальмування. Ефекти анксиолітиків виникають тільки в присутності ГАМК і за умови, що ГАМК А -рецептори не блокуються (найбільш відомий антагоніст цих рецепторів - бікукуллін). Відмінності фармакологічних ефектів окремих анксиолітиків обумовлені варіабельною структурою бензодіазепінових і ГАМК А -рецепторів. Протитривожна дія анксиолітиків обумовлена активацією бензодіазепінових рецепторів префронтальної кори, лімбічної системи, стріатума і гіпоталамуса. Анксиолітики перешкоджають формуванню домінантного вогнища негативних емоцій, зменшують їх вегетативний і ендокринний супровід, викликають охоронне гальмування кори великих півкуль. Афобазол є агоністом  $\sigma_1$ -рецепторів. При їх активації переносяться фосфоліпідні рафти (від англ. Raft - «пліт»; ділянка мембрани з особливим ліпідним складом, служать місцем фіксації

деяких білків) з ЕПР на клітинну мембрану, завдяки чому відновлюються порушені в результаті стресу ліпідні мікроосередовище і функції ГАМК А-бензодіазепінового рецепторного комплексу. Афобазол ♠ нормалізує функції  $\sigma 1$ -рецепторів як шаперонів, а також є агоністом рецепторів мелатоніну типів МТ 1 і МТ 3 і оборотно інгібує MAO А, завдяки чому має м'яку антидепресивну дію. Відкриті в 1976 р  $\sigma 1$ -рецептори спочатку були прийняті за опіодні, але після розшифровки їх амінокислотної послідовності, відкриття лігандів і клонування виділені в самостійний тип.  $\sigma 1$ -рецепторів виявлені в головному і спинному мозку, легенях, печінці, підшлунковій залозі, надниркових залозах. В ЦНС найбільшу кількість  $\sigma 1$  рецепторів знаходиться в префронтальній корі, амігдалиті, гіпокампі, стріатумі, чорній субстанції і блакитній плямі середнього мозку.

Лігандами  $\sigma 1$ -рецепторів в ЦНС служать нейростероїди, нейропептиди, галоперидол, іміпрамін. Селективний ліганд кутамезін надає тимоаналептичну, антиамнестичну і нейропротективну дію.  $\sigma 1$ -рецепторів являють собою висококонсервативний білковий комплекс з двома трансмембранними доменами. Вони локалізовані на мембрані ЕПР, оточені фосфоліпідами і холестеринном. Транспорт  $\sigma 1$ -рецепторів в складі ліпідних мікродоменів на клітинну мембрану відновлює її ліпідний склад, 15 порушений при стресі в результаті переокисного окислення. Заміна пошкоджених ліпідів на нативні нормалізує функції іонних каналів і рецепторів, включаючи функції ГАМК А-бензодіазепінового рецепторного комплексу. Таким чином,  $\sigma 1$ -рецептори служать «ремонтним комплектом» клітин.  $\sigma 1$ -рецепторів здатні до білок-білкових взаємодій і функціонують як шаперони (білки стресу, контролюючи освіту тривимірної структури білків і підтримують їх стереоконформацію).  $\sigma 1$ -рецепторів зв'язуються з білком анкірином, асоційованим з рецептором ІФ 3, і регулюють виділення  $Ca^{2+}$  з ЕПР. Вони також взаємодіють в мітохондріях з білком ВіР і збільшують перехід  $Ca^{2+}$  з ЕПР в мітохондрії (максимальна щільність  $\sigma 1$  рецепторів визначається в області контакту ЕПР і мітохондрій). Локалізовані в інших структурах клітини  $\sigma 1$ -рецептори регулюють проникність іонних каналів і транспорт  $Ca^{2+}$  за



участю NMDA -рецепторів, пригнічують пресинаптичне виділення глутамінової кислоти, активують фосфоліпазу C і продукцію вторинних месенджерів - ІФ 3 і ДАГ .  $\sigma$  1 -рецепторів контролюють синаптогенез , мієлінізацію , продукцію нейротрофічних факторів, функції дофамін, серотонін і холінергічних синапсів, експресію генів, що беруть участь в апоптозі . Рецептори мелатоніну типу MT 1 асоційовані з G-білком і підвищують активність фосфоліпази C. Функції цих рецепторів пов'язані з формуванням циркадних ритмів і обумовлених ними поведінкових реакцій. Ліганди MT 1 - рецепторів надають протитревожну і антидепресивну дію. MT 3 -рецептори є регуляторним доменом хінонредуктази 2. Цей фермент каталізує нейтралізацію токсичних високореактивних хинонів і оберігає клітини від окисного стресу, а також впливає на біоенергетику. Ендогенними субстратами хінонредуктази 2 служать компоненти дихального ланцюга мітохондрій - убіхінон Q 0 і, можливо, убіхінон з ізопреноїдними бічними ланцюгами Q 1 -Q 10 .

Хінонредуктаза 2 виконує функцію оксидази токсичних катехолових хинонів - продуктів окислення дофаміну. Алельні варіанти хінонредуктази 2 можуть визначати схильність до хвороби Паркінсона. Гідроксізин в ЦНС блокує H 1 -рецептори і в меншій мірі - мхолінорецептори . Етифоксин активує ГАМК A -рецептори в результаті взаємодії з їх  $\beta$ -субодиницею, збільшує число місць зв'язування бензодіазепінів з рецепторами. Етифоксин збільшує в нейроглії продукцію нейростероїдів (найбільшою мірою - аллопрегнанолон ), що активують  $\sigma$  1 -рецептори і ГАМК A -рецептори. Седативна дія Седативні анксиолітики (транквілізатори) можуть знижувати увагу, швидкість і точність психічних і рухових реакцій, потенціюють наркозні, снодійні, протисудомні антипсихотичні засоби, етанол, анальгетики. У реалізації седативного ефекту беруть участь ГАМК-ергічні синапси таламуса і ретикулярної формації. Денні анксиолітики покращують увагу, критичну оцінку ситуацій, підсилюють спонукання, надають ініціативність, можливість довго і зосереджуватися на розумовій праці, ліквідують психастеничні розлади. Хворі легше приймають рішення, у них зменшується тривожна недовірливість. Активуючі анксиолітики не мають

нічого спільного з дією психостимуляторів . Анксиолітики покращують психічні функції, усуваючи сковуючий вплив страху, тривоги, невпевненості в собі. Нейровегетотропна дія Вплив на нейрофізіологічні процеси і вегетативну сферу найбільшою мірою виражено у седативних анксиолітиків . Засоби цієї групи: • полегшують засинання, зменшують кількість нічних пробуджень, подовжують сон; • знижують тонус і силу скелетних м'язів, обсяг активних рухів, так як потенціюють ГАМК-ергічні гальмування в спинному мозку і усувають підвищення продуктивності лікарських формації на спинний мозок (центральний міорелаксуючий ефект); • купірують судомні напади, посилюючи процеси гальмування в гіпокампі , мозочку і спинному мозку. Особливості дії і застосування Седативні анксиолітики (транквілізатори) До цієї групи належать такі засоби, як хлордіазепоксид , діазепам , алпразолам , феназепам . Вони викликають швидкий і надійний ефект, створюють найбільший душевний комфорт при важких тривожних станах, але через седативного дію знижують швидкість і точність психічних реакцій, погіршують тонку координацію рухів. Завдяки амнестичної дії седативні анксиолітики послаблюють негативні спогади, що викликають тривогу і депресію. При тривалому застосуванні седативних анксиолітиків розвивається звикання: спочатку до седативного і атаксичного (порушення швидкості рухових реакцій) ефектів, потім - до протисудомного, в останню чергу - до протитривожної дії. Денні анксиолітики Денні анксиолітики називають також анксиоселективними і стрессопротекторами . До них відносяться медазепам , тофізопам , афобазол , гідроксизин , Етифоксину . Анксиолітики цієї групи надають підвищення продуктивності, не порушують розумову і психічну працездатність, увагу, пам'ять, швидкість реакції. Термін « анксиоселективні » підкреслює селективну дію на синдромі страху і тривоги. Терапевтичний ефект більшості анксиолітиків настає через 2-4 години після прийому всередину або внутрішньом'язового введення і триває різний час в залежності від періоду напівелімінації . Анксиолітики застосовують за наступними показниками: • гостра реакція на стрес (лякає медична процедура, трагічна подія в житті); • тривожні розлади ( генералізований , змішаний

тривожно-депресивний, панічний, простий реактивний, посттравматичний стресовий, іпохондрія); 17 • фобічні тривожні (прості, соціальні фобії, агорафобія) і obsесивнокомпульсивні розлади; • напади сильної тривоги і агресії при шизофренії, деперсоналізації, тривожно-депресивний синдром, призначення антидепресантів з психостимулюючим ефектом в високих дозах; • соматоформні розлади (соматичні захворювання, викликані взаємодією соматичних і психічних факторів: кардіоневроз, ІХС, аритмія, артеріальна гіпертензія, головний біль, свербіж шкіри, виразкова хвороба, бронхіальна астма та ін.); • нейропатична біль.

Седативні анксиолітики знайшли застосування в лікуванні інсомнії, спастичності скелетних м'язів, гострих психозів (в комбінації з антипсихотичними засобами), епілептичного статусу і судом іншого походження, абстинентного синдрому, як коректори акатизії і пізньої дискінезії, що виникають при застосуванні антипсихотичних засобів, а також для атаралгезії, премедикації і потенціювання наркозу. Денні анксиолітики використовують при тривозі з явищами апатії і зниженої активності, а також при стресі у здорових людей. Гидроксизин вважають засобом вибору для премедикації перед електросудорожної терапією. Вживання анксиолітиків вийшло з-під контролю лікарів і набула загрозливих масштабів, при цьому їх застосування часто мотивовано не так медичними, скільки соціальними причинами. Депресія, втрата здатності до фізіологічної адаптації, психологічна залежність, інсомнія, пристрасть - ціна, яку платить людина за захоплення анксиолітиками. Вони не відносяться до засобів домашньої аптечки і повинні призначатися лікарем за суворими показаннями з урахуванням аналізу індивідуального психічного статусу. Тривалий прийом анксиолітиків, особливо седативною групи, супроводжується появою побічних ефектів. Виникають стомлюваність, сонливість, запаморочення, головний біль, м'язова слабкість, антероградна амнезія, обструктивний нічний апное-гіпноє, розлад акомодатії, підвищується внутрішньоочний тиск, порушуються концентрація уваги і координація рухів. Нерідко люди, що приймають анксиолітики, скаржаться на зниження апетиту, нудоту, діарею, жовтяницю, статеві дисфункції. Описана парадоксальна реакція

на анксиолітики : підвищена збудливість, агресія, інсомнія , галюцинації, амнезія, тремор, падіння. Парадоксальна реакція частіше виникає у осіб похилого віку та хворих на алкоголізм. Багато анксиолітиків мають тератогенні властивості - викликають ущелини губи, піднебіння, пригнічення дихання і артеріальна гіпотензія у плода. Анксиолітики відрізняються великою широтою терапевтичної дії і подібно снодійних засобів групи бензодіазепіну рідко викликають гостре отруєння з летальним результатом. При регулярному прийомі протягом 6 міс анксиолітиків групи бензодіазепіну з'являється серйозна небезпека психічної і фізичної залежності.

Наркоманія характеризується прагненням до прийому не визначеного засобу, а будь-якої речовини бензодіазепінової структури. Залежність від бензодіазепінів частіше виникає у людей, у яких майбутня відміна анксиолітика викликає побоювання погіршення стану. Страх призводить до появи соматичних симптомів тривоги. Анксиолітики представляються як єдиний шлях контролю вегетативного збудження, інші ж стратегії подолання стресу не розглядаються, увага сфокусована на тілесних симптомах. У цій групі осіб через 3-4 дні після припинення прийому анксиолітика бензодіазепінової групи розвивається абстинентний синдром внаслідок гіпофункції ГАМКергіческой системи. Його симптоми - дратівливість, тривога, психомоторне збудження, пригнічений настрій, інсомнія , нічні кошмари, запаморочення, анорексія, нудота, тахікардія, зниження артеріального тиску. У важких випадках, як правило, пов'язаних зі скасуванням засобів короткої дії, виникають підвищена чутливість до звуків і світла, марення, галюцинації, паніка, деперсоналізація, м'язова напруга, тремор, судоми. Анксиолітики групи бензодіазепіну призначають короткими курсами по 2-4 тижнів , хоча цей термін може бути недостатній для ефективної терапії тривоги. Афобазол , гидроксізин і буспірон не викликають залежності і менш небезпечні при тривалому застосуванні. При припиненні прийому бензодіазепінових анксиолітиків розвивається синдром віддачі (рикошету) з тривогою, інсомнією , тремором і вегетативними порушеннями (тахікардією, пітливістю, розладами травлення), можливий рецидив захворювання. Анксиолітики

протипоказані при наркоманії, дихальної недостатності, порушеннях дихання уві сні, міастенії, глаукомі, вагітності, грудному вигодовуванні, в дитячому віці. Їх призначають з обережністю при холестатичному гепатиті, нирковій недостатності, органічних ураженнях головного мозку, обструктивних захворюваннях легенів, депресії, схильності до лікарської залежності. Тофізопам, крім того, не застосовують при психомоторному збудженні, підвищеної дратівливості і агресивності.

**ПСИХОСЕДАТИВНІ ЗАСОБИ** Седативні засоби, надаючи загальну заспокійливу дію на центральну нервову систему, зменшують вираженість реакцій на зовнішні подразники і денну активність. Лікарські засоби цієї групи підсилюють процеси гальмування і послаблюють процеси збудження в корі великих півкуль, потенціюють снодійних, анальгетиків та інших нейротропних заспокійливих засобів, полегшують настання природного сну, не викликаючи міорелаксації, атаксії, психічної та фізичної залежності. Назва цієї групи лікарських засобів походить від латинського слова *sedatio* - «заспокоєння». Незважаючи на різноманітність сучасних анксиолітиків, лікарі продовжують призначати седативні засоби для терапії тривожних станів в амбулаторній практиці у зв'язку з їх доброю переносимістю і відсутністю виражених побічних ефектів. У нормі вища нервова діяльність протікає в умовах рівноваги процесів збудження і гальмування. Працездатність кори великих півкуль залежить від сили і рухливості цих процесів. Перевищення природної межі сили, врівноваженості і рухливості призводить до виникнення тривожних станів. Як правило, тривога з'являється на тлі ослаблення процесу гальмування або посилення процесу збудження. Броміди Натрію і калію броміди Солі броду є гігроскопічними порошками, при прийомі всередину викликають сильну подразнюючу дію на слизову оболонку кишечника, тому їх застосовують у формі розчинів або мікстур з крохмальної слизом. Відомо, що броміди прискорюють згасання умовних рефлексів, заснованих на процесі збудження, полегшують вироблення гальмуючих умовних рефлексів, покращують диференціювання збуджуючих і гальмуючих подразників.

Таким чином, броміди підсилюють гальмування в корі великих півкуль. Ймовірно, аніони бромиду витісняють аніони хлору з міжклітинної рідини в головному мозку. При насиченні крові бромідами приблизно на 60% загального вмісту хлоридів настає глибоке пригнічення дихального центру. Броміди у великих дозах, посилюючи гальмування в рухових зонах кори великих півкуль, надають протисудомну дію при епілепсії. У токсичних дозах солі бромиду викликають сон і кому.

Броміди значно кумулюють. При одноразовому введенні собакам натрію бромиду в середній дозі концентрація бромиду в крові через 12 діб залишалася збільшеною в 2,5-3 рази і знижувалася лише через 20 днів. Броміди виводяться нирками. Реабсорбція аніонів бромиду і хлору в ниркових каналцях відбувається за конкурентним принципом. Невелика частина дози бромідів виділяється з організму слізними, потовими, бронхіальними залозами, слинними залозами, при цьому через дратівну дію посилюється секреторна функція залоз. Натрію і калію броміди призначають при тривожних станах, істерії, інсомнії з порушенням засипання, артеріальної гіпертензії. Дозу підбирають індивідуально. При сильному типі вищої нервової діяльності броміди призначають в дозі 0,1-1 г, при слабкому - 0,01-0,1 г 3-4 рази на добу. Терапевтичний ефект бромідів з'являється тільки через 2-3 діб регулярного прийому і зберігається кілька днів після відміни. Тривалість курсу лікування становить 2-3 тижнів. Симптоми хронічного отруєння бромідами (бромізм): сонливість, погіршення пам'яті, зорові галюцинації, марення, тремор повік, язика, кистей рук, розлади мови, зниження апетиту, запор. Внаслідок дратівної дії бромідів виникають також кон'юнктивіт, нежить, бронхіт, вугреподібний шкірний висип (бромодерма).

При перших симптомах інтоксикації броміди скасовують. Елімінацію можна прискорити, вживаючи 3-4 л рідини з 5-10 г кухонної солі на добу. У 20 первинної сечі реабсорбція хлоридів переважає над реабсорбцією бромідів, що підвищує виведення останніх. Рослинні седативні засоби. Препарати валеріани Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis*, за назвою місцевості Валерія в Паннонії на території сучасної Угорщини) містить в коренях і кореневищах 0,5-2% ефірного масла (борнеоловий ефір

ізовалеріанової кислоти). У рослині присутні також алкалоїди, сапоніни, глікозиди валерозіди, валеріанова кислота. Препарати валеріани надають місцеву, рефлекторну і резорбтивну дію. Рефлекси викликаються смаком і запахом валеріани, збудливими закінчення чутливих нервів в ротової і носової порожнинах. Надають нейропротективну і ноотропну дію, полегшують засинання, подовжують сон, покращують його якість, потенціюють дію снодійних, антипсихотичних засобів і анксиолітиків. Препарати валеріани підсилюють в корі великих півкуль процеси гальмування і збудження, їх ефект можна порівняти з дією комбінації бромідів і психостимулятора кофеїну.

У великих дозах препарати валеріани пригнічують ретикулярну формацію середнього мозку. Вплив препаратів валеріани на ЦНС обумовлено посиленням функцій гальмовних нейромедіаторів. Біологічно активні речовини валеріани є агоністами А<sub>1</sub>-рецепторів аденозинових і бензодіазепінових рецепторів, стимулюють виділення і пригнічують нейрональне захоплення ГАМК. Клінічне значення має також вплив препаратів валеріани на серцевосудинну систему. Вони підсилюють серцеві скорочення, перешкоджають тахікардії, мають антиаритмічні властивостями, розширюють коронарні судини і покращують кровопостачання серця, знижують артеріальний тиск, надаючи міотропну спазмолітичну дію на артеріоли. Препарати валеріани лікарської кореневищ з корінням у вигляді настоянки, рідкого та густого екстрактів застосовують при короточасних субсиндромальних або м'яких тривожних розладах, неважкої інсомнії.

Препарати валеріани показані також при серцево-судинних захворюваннях (кардіоневрози, екстрасистолії, пароксизмальної тахікардії, стенокардії, артеріальної гіпертензії), клімактеричних розладах, захворюваннях органів травлення, що супроводжуються спастичним болем. Оптимальна лікарська форма - настій валеріани лікарської кореневищ з корінням, приготований з 6-10 г порошку на склянку води. Настій приймають по 1-2 столових ложки протягом дня. Дозу збільшують в той час доби, коли хворий відчуває найбільше хвилювання. Густий екстракт валеріани в таблетках зручний для

швидкого прийому. Седативний ефект препаратів валеріани виявляється через 15 - 20 хв, тривалість курсу - 10 днів. Препарати валеріани НЕ кумулюють. Препарати пустирника Собачий п'ятилопастний ( *Leonurus quinquelobatus* ) і серцевий ( *Leonurus cardiaca* ) містить алкалоїди ( леонурін ), флавоноїдний глікозид, сапоніни. 2

Седативну дію пустирника трави вдвічі сильніше, ніж ефекти валеріани.

Препарати пустирника не знімають судоми, підсилюють серцеві скорочення, перешкоджають розвитку тахікардії та аритмії, розширюють коронарні судини і периферичні артеріоли, знижують артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії. Препарати трави пустирника у вигляді настою, настоянки та рідкого екстракту призначають при тривожних станах, інсомнії, тиреотоксикозі, кардіоневрозі, міокардиті, стенокардії, на ранніх стадіях артеріальної гіпертензії. Препарати шоломниці Шоломниця байкальська ( *Scutellaria baicalensis* ) виростає в Забайкаллі і на Далекому Сході, офіційною частиною є коріння і кореневища, які протягом кількох років накопичують діючі речовини - флавоноїдні глікозиди байкалін і вогонін. Седативну дію препаратів шоломниці виражено в ще більшому ступені, ніж у пустирника.

Препарати шоломниці підсилюють серцеві скорочення, знижують їх частоту, розширюють судини, зменшують АТ. Гіпотензивну дію обумовлено заспокоєнням судинного центру, блокадою симпатичних гангліїв і  $\alpha$ - адренорецепторів, стимуляцією центральних і периферичних відділів блукаючого нерва. Настоянку шоломниці застосовують при тривожних станах, інсомнії, на ранніх стадіях артеріальної гіпертензії. Курс лікування не повинен перевищувати 2 тижнів, так як в разі тривалого застосування препарати шоломниці знижують кислотність шлункового соку. Препарати пассіфлори Пассіфлора, або пассіфлора м'ясо-червона ( *Passiflora incarnata* ), у вигляді рідкого екстракту і настойки, приготуваних з трави цієї рослини, виявляє седативну дію при тривожних станах і інсомнії.



**Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:**

Презентація, методичні розробки, аудіозапис лекції

**Питання для самоконтролю.**

Виберіть правильні відповіді.

1. Фармакологічними властивостями нейролептиків є:
  - A. Усувають психомоторне збудження
  - B. Антипсихотичне (усувають марення і галюцинації)
  - C. Проявляють гіпертензивну дію
  - D. Знижують температуру тіла тільки при гіпертермії
  - E. Антиеметичне (протиблювотне)
2. До небажаних ефектів аміназину відносять:
  - A. Порушення ендокринної функції
  - B. Місцевоподразнювальна дія
  - C. Пригнічення лейкопоезу (агранулоцитоз)
  - D. Ортостатичний колапс
  - E. Екстрапірамідні розлади
3. Додаткова седативна дія аміназину зумовлена:
  - A. Блокадою центральних D<sub>2</sub>-дофамінорецепторів
  - B. Центральним  $\alpha$ -адреноблокуючим ефектом
  - C. Блокадою центральних 5HT<sub>2</sub>-рецепторів
  - D. Блокадою центральних H<sub>1</sub>-гістамінорецепторів
  - E. Центральним ефектом M-холіноблокуючим ефектом
4. Ефектами транквілізаторів є:
  - A. Активація вегетативної системи
  - B. Протитривожна дія
  - C. Протисудомна дія
  - D. Стрес-протекторна дія
  - E. Пригнічення дії засобів, що депримують ЦНС
5. Небажані ефекти транквілізаторів:
  - A. Порушення координації рухів
  - B. Сонливість

С. Гіпертензія

. Лікарська залежність

Е. Тератогенність, ембріотоксичність

### **Список використаних джерел:**

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

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

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

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

### **Додаткова література**

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

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

3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с. 4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест.

завдань Крок-1) / 23 Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

## Лекція № 6

**Тема: "Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіотонічні та протиаритмічні засоби."**

**Актуальність теми.** Кардіотонічні засоби застосовують для лікування гострої і хронічної серцевої недостатності. Серцева недостатність супроводжує багато гострих і хронічних захворювань серця: ІХС, міокардит, клапанні пороки, міокардіодистрофія. На сьогодні багато в чому змінилася тактика ведення таких хворих. З'явилися кардіотоніки неглікозидної структури, нові класи кардіотропних засобів. Першими, класичними препаратами для лікування серцевої недостатності є серцеві глікозиди.

Серцеві глікозиди — безазотисті речовини рослинного походження, що складаються з цукристої і безцукристої частин, мають кардіотонічний ефект. Виняткове положення серцевих глікозидів у ряді інших кардіотоніків визначається їх фармакодинамічними особливостями, здатністю коригувати обмін і функції хворого серця, відновлювати ефективну роботу серця і покращувати кровообіг при його недостатності. Протиаритмічними (антиаритмічними) препаратами називають лікарські засоби, які нормалізують порушення ритму серцевих скорочень, усувають або запобігають виникненню аритмії. Аритмії, як правило, не є самостійними захворюваннями, а виникають як симптом порушення діяльності серця при ІХС, міокардиті, пневмонії, ендокринних захворюваннях, гормональних порушеннях та ін. Антиангінальні засоби — група лікарських препаратів, які вживають для попередження і купірування нападів стенокардії, інфаркту міокарда й інших проявів ішемічної хвороби серця (ІХС). У перелік антиангінальних входять периферичні вазодилататори (органічні нітрати — нітрогліцерин і його аналоги в різних лікарських формах), блокатори кальцієвих каналів, коронаролітики, засоби, що впливають на адренергічну систему іннервації серця та ін. Їх дія, так або інакше, зводиться до встановлення відповідності між потребою серця в кисні і його кровопостачанням (доставка кисню до серця). Це фізіологічне завдання (зниження

інтенсивності роботи серця і зменшення його потреби в кисні) може вирішуватися різними шляхами. Тому антиангінальні засоби часто застосовуються комбіновано, чим досягається одночасна дія на різні елементи серцево-судинної системи (зниження артеріального тиску, розширення коронарних судин, зменшення сили і частоти серцевих скорочень та ін.) і ланки метаболізму, регулюючі енергетичні потреби серця.

У комплексну терапію при ІХС часто включають препарати, що підвищують стійкість органів і тканин до функціонування в умовах недостатнього постачання киснем. При деяких видах стенокардії перспективні інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), препарати брадикардичної дії — селективні інгібітори If-каналів синусового вузла, що контролюють спонтанну діастолічну деполяризацію (івабрадин) та ін.

**Мета:** Знати: фармакологію лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, основні напрямки застосування кардіотонічних, протиаритмічних засобів. • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати кардіотонічні, протиаритмічні лікарські засоби в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. • Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань кардіотонічних, протиаритмічних ліків у практичній діяльності фармацевта.

**Основні поняття:** серцева недостатність, види серцевої недостатності, серцеві глікозиди, неглікозидні кардіотоніки, види аритмій, протиаритмічні засоби.

**План і організаційна структура лекції:** Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми, викладання основного матеріалу, висновки, відповіді на запитання.

**Зміст лекційного матеріалу:** Протиаритмічні лікарські засоби. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків. III. Заключний етап. Резюме. Висновки. 5% Відповідь на запитання. Завдання для самопідготовки. 4. Зміст лекційного матеріалу: "Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіотонічні та протиаритмічні засоби." Кардіотонічні засоби Класифікація: - прямої дії: стероїдні (серцеві глікозиди) і нестероїдні (дофамін, добутамін і ін.); - непрямой дії - інгібітори АПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів, блокатори кальцієвих каналів (амлодипін), діуретики, бета-блокатори (метопролол, бісопролол), периферичні вазодилататори (нітрати) і ін. Серцеві глікозиди (від грец. *Glykys* - «солодкий») - безазотисті сполуки рослинного походження, що володіють кардіотонічною дією. Завдяки цьому ефекту їх застосовують для лікування ХСН. ХСН - група різних за механізмом розвитку патологічних станів, при яких серце поступово втрачає здатність забезпечувати необхідний рівень кровопостачання органів і тканин. Найпоширеніша форма - серцева недостатність, зумовлена систолічною дисфункцією лівого шлуночка. При цьому зменшується серцевий викид, зростають переднавантаження, ЧСС, ОЦК, виникають артеріальна вазоконстрикція, гіпертрофія і ремоделювання міокарда.

Для ХСН характерний дисбаланс нейрогуморальних факторів: підвищується секреція вазопресину (АДГ), норадреналіну, адреналіну, ендотеліну, реніну, цитокінів, зменшується 5 секреція NO, простагліцину і ендотеліального гіперполяризуючого фактора. Компенсований стан хворих з початковими проявами ХСН підтримують натрійуретичні пептиди. У міру прогресування захворювання їх концентрація в крові збільшується (переважно мозкового натрійуретичного пептиду), що оцінюють як несприятливу прогностичну ознаку, що вказує на небезпеку гострої серцевої недостатності та фібриляції передсердь. Серцеві глікозиди в даний час отримують з наступних лікарських рослин: наперстянки пурпурової (*Digitalis purpurea*, Західна Європа), наперстянки крупноквіткової (*Digitalis grandiflora*), наперстянки шерстистої (*Digitalis*

lanata, Балканський півострів, Молдавія, Придністров'я) , строфанта Комбе (*Strophanthus kombe*, деревоподібна ліана Східної Африки).

Молекули серцевих глікозидів складаються з двох частин - цукристої (глікон) і несахаристої (аглікон), з'єднаних ефірним зв'язком. Глікон впливає переважно на фармакокінетику серцевих глікозидів.

Вони представлені цукрами, широко поширеними в природі (D-глюкозою, D-фруктозою, D-ксилозою, L-рамнозою), а також цукрами, що входять до складу тільки серцевих глікозидів (D-дігітоксозу, D-цімарозой, D-олеандрозою). Серцеві глікозиди зі специфічними цукрами повільніше метаболізуються в печінці, тому діють довше. У глікозидів наперстянки крупноквіткової, шерстистої і олеандра до цукру приєднані залишки оцтової кислоти. Серцеві глікозиди, що містяться в рослинах, називають первинними (генуїнний). У процесі сушіння і зберігання рослин від серцевих глікозидів відщеплюється одна молекула глюкози, при цьому утворюються вторинні серцеві глікозиди.

Аглікони серцевих глікозидів визначають в основному біологічну активність, але також впливають на фармакокінетику. Так, від кількості гідроксилів в агліконі залежить їх полярність і, відповідно, розчинність в ліпідах і воді. Аглікони мають стероїдну структуру з цісконфігурацією кілець. Метильні і альдегідні групи в стероїдному кільці підсилюють кардіотонічну дію. Важливе значення для фармакодинаміки серцевих глікозидів має ненасичене лактонове кільце, приєднане в положенні C17 стероїдного ядра. Серцеві глікозиди з п'ятичленним лактоновим кільцем отримали назву «карденоліди». Р

ечовини, що включають шестичленне лактонове кільце, відносять до класу буфадієноліди. Карденоліди є більшістю серцевих глікозидів. Буфадієноліди виявлені в морській цибулі, морознику і секреті шкірних залоз жаб і жаб (*Bufo* - рід жаб). Амфібії в еволюції стали синтезувати серцеві глікозиди як засіб захисту від хижаків і для регуляції водно-сольового обміну через шкіру. Буфадієноліди у великій кількості синтезуються в організмі амфібій, мігруючих між ареалами з різним вмістом натрію хлориду у воді, з посушливих місць проживання в райони з високою вологістю.

Попередник телоцінобуфагін - ідентифіковані в крові і сечі ссавців і людини. Ці речовини, блокуючи  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -залежну АТФазу серця, нирок і 6 гладких м'язів, посилюють серцеві скорочення, підтримують гомеостаз іонів натрію і натрійурез, звужують судини. Вони також активують шлях клітинної сигналізації, відповідальний за розвиток гіпертрофії і фіброзу міокарда. Убаїн є нейрогормон, активує центральну РАС, що супроводжується підвищенням функцій симпатoadреналової системи. Убаїн за участю РАС збільшує виділення марінобуфагеніна. Розробляються методи купірування прееклампсії і гіпертонічного кризу за допомогою високоочищених антитіл до марінобуфагеніну.

**ФАРМАКОДИНАМІКА** Дія на міокард Серцеві глікозиди роблять позитивну іно-і тонотропну дію і негативну хроно- і дромотропну дію. Позитивна іотропна (кардіотонічна, систолічна) дія При ХСН серцеві глікозиди нормалізують збільшений симпатичний тонус, перешкоджають надмірному утворенню реніну, ангіотензину II і катехоламінів, завдяки чому знижують ЧСС, сприяють розширенню артерій зі зменшенням їх опору. В результаті посилення скорочень декомпенсованого міокарда покращується кровопостачання органів. Під впливом серцевих глікозидів систола стає більш енергійною і короткою, крива Франка-Старлінга (залежність сили скорочень серця від тиску або об'єму крові в порожнині шлуночків) зсувається вгору і вліво. Таким чином, при лікуванні ХСН збільшення фракції викиду обумовлено не підвищеним розтягуванням м'язових волокон (тоногенною дилатацією), а збільшенням скоротливості міокарда. Це має терапевтичне значення, так як при вираженій дилатації лівого шлуночка (кінцевий діастолічний об'єм - більше 260 мл) або підвищенні кінцевого діастолічного тиску в його порожнині понад 18- 20 мм рт.ст. механізм Франка-Старлінг перестає діяти. Подальше переповнення шлуночків кров'ю викликає зменшення серцевого викиду, мітральній регургітації, збільшує потребу серця в кисні. Серцеві глікозиди підсилюють скорочення ізольованих папілярних м'язів, верхівки міокарда, серця ембріона, коли ще не сформувалися провідна система і нервовий апарат. Серцеві глікозиди підвищують в кардіоміоцитах зміст вільних іонів кальцію. Як відомо,  $\text{Ca}^{2+}$  надходить в кардіоміоцити по



потенціалозалежним каналах L-типу при деполяризації сарколемми під час систоли. Іони, які надійшли в саркоплазму, вивільняють іони кальцію з саркоплазматичного ретикулума (депо, в якому  $\text{Ca}^{2+}$  пов'язаний з білком кальсеквестрином). При досягненні концентрації іонів кальцію в саркоплазмі більш ніж  $10^{-6}$  М активується формування актоміозина в міофібрилах і АТФази міозину. Реполіаризацію сарколеми (відновлення потенціалу спокою) здійснює  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$ -залежна АТФаза. Цей фермент видаляє з кардіоміоцитів три іона натрію, що увійшли при деполяризації, в обмін на повернення в саркоплазму 7 двох іонів калію. Транспорт іонів відбувається активно, проти електрохімічного градієнта з використанням енергії АТФ. Під час реполіаризації іони кальцію повертаються в саркоплазматичний ретикулум і видаляються в позаклітинне середовище за участю  $\text{Ca}^{2+}$  залежної АТФази.

Додатковим механізмом регуляції концентрації іонів кальцію в кардіоміоцитах служить робота  $\text{Na}^{+} / \text{Ca}^{2+}$ -обмінника. Під час деполяризації він видаляє з кардіоміоцитів три іона натрію, які увійшли, і пропускає в цитоплазму іон кальцію. Під час реполіаризації інший  $\text{Na}^{+} / \text{Ca}^{2+}$ -обмінник сприяє надходженню в кардіоміоцити трьох іонів натрію і виводить іон кальцію. Транспорт іонів натрію відбувається за електрохімічним градієнтом. У терапевтичних дозах серцеві глікозиди оборотно і частково (приблизно на 35%) блокують фосфорильовану форму  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$  залежної АТФази, зв'язуючись з лактоновим кільцем з сульфгідрильними групами α-субодиниці ферменту на зовнішній поверхні сарколеми. Іони калію дефосфорилуються  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$ -залежною АТФазою, що послаблює блокуючий ефект серцевих глікозидів.

Блокада  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$  залежної АТФази серцевими глікозидами супроводжується накопиченням іонів натрію в кардіоміоцитах. Внаслідок цього під час реполіаризації порушується функціонування  $\text{Na}^{+}$ - /  $\text{Ca}^{2+}$ -обмінника, так як знижується електрохімічний градієнт для іонів натрію. Іони кальцію затримуються в кардіоміоцитах, компенсаторно збільшується їх вхід в саркоплазматичний ретикулум. При подальшій деполяризації цей додатковий фонд  $\text{Ca}^{2+}$  надходить з саркоплазматичного ретикулума в саркоплазму і підвищує формування

актоміозина.  $\text{Ca}^{2+}$  - залежна АТФаза резистентна до дії серцевих глікозидів в терапевтичних дозах. Серцеві глікозиди усувають дефіцит іонів калію в кардіоміоцитах, викликаний надмірною при ХСН секрецією мінералокортикоїдів альдостерону.

Серцеві глікозиди ліквідують гіперальдостеронізм: • зменшують секрецію реніну - стимулятора РАС; • покращують кровопостачання печінки, що сприяє прискоренню інактивації альдостерону; • пригнічують синтез альдостерону в надниркових залозах за принципом негативного зворотного зв'язку (мають структурну схожість з гормоном). Тільки при інтоксикації серцевими глікозидами виникає дефіцит іонів калію в міокарді (гіпокалігістія), так як порушується повернення цих іонів в кардіоміоцити через вираженої блокади  $\text{Na}^{+}$  -,  $\text{K}^{+}$  залежної АТФази. У більшості хворих ХСН серцеві глікозиди не підвищують кисневий запит міокарда, так як зменшують тахікардію і розтягнення лівого шлуночка залишковим об'ємом крові, покращують утилізацію глюкози, лактату, пірувату, підвищують спряженість окислення і фосфорилування, полегшують синтез макроергів і глікогену. Тільки при внутрішньовенному введенні у великих дозах хворим нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда з поширеною атеросклерозом аорти та її великих гілок серцеві глікозиди викликають спазм периферичних і коронарних судин, погіршують кровопостачання міокарда і підвищують потребу серця в кисні. Позитивна тонотропна дія Серцеві глікозиди перешкоджають міогенній дилатації шлуночків при ХСН. При їх застосуванні втрачається значення тоногенної дилатації в забезпеченні адекватного серцевого викиду, поліпшуються біоенергетика і синтез глікогену в міокарді. Негативна хронотропна (діастолічна) дія Серцеві глікозиди в терапевтичних дозах нормалізують ЧСС, усуваючи тахікардію. При ХСН тахікардія є другим після тоногенної дилатації адаптаційним механізмом, спрямованим на підтримку хвилинного обсягу крові. Однак вкорочення діастолі при тахікардії погіршує кровопостачання серця і виснажує його енергетичні ресурси. Тахікардія у хворих ХСН розвивається на тлі зниження парасимпатичного і збільшення симпатичного тону. Низький серцевий викид

супроводжується послабленням артеріального барорефлексу (барорецептори аорти і каротидного синуса підтримують нормальний тонус блукаючого нерва і пригнічують симпатичну активність).

Симпатичну активацію викликає роздратування барорецепторів правого передсердя і вен застійним об'ємом крові (рефлекс Бейнбріджа). У крові хворих ХСН збільшені концентрація вазопресину (АДГ), адреналіну, норадреналіну, активність реніну і ангіотензину II. Серцеві глікозиди при ХСН відновлюють нормальне співвідношення парасимпатичного і симпатичного впливів на серце: підвищують парасимпатичний тонус і знижують симпатичний. Кардіотонічний ефект серцевих глікозидів, створюючи потужну пульсову хвилю крові в період систоли лівого шлуночка, підсилює артеріальний барорефлексів. Нервові імпульси від артеріальних барорецепторів підвищують тонус блукаючого нерва. Крім того, серцеві глікозиди сенситизують барорецепторний механізм в каротидному синусі, збільшують виділення ацетилхоліну з холінергічних закінчень в серці. Вони також усувають рефлекс Бейнбріджа, збільшуючи венозне повернення. Серцеві глікозиди в еквівалентних дозах мають приблизно однакову кардіотонічну дію, але відрізняються по вираженості негативного хронотропного ефекту.

Найбільшою мірою ЧСС знижується під впливом глікозидів наперстянки - дигитоксину, дигоксину і ланатозід Ц. При тахікардії на тлі тампонади серця і перикардиту, коли відсутня дисфункція систоли, серцеві глікозиди не впливають на частоту серцевих скорочень. Негативна дромотропна дія 9 Серцеві глікозиди уповільнюють проведення потенціалів дії в атріовентрикулярному вузлі, так як підвищують вплив блукаючого нерва і прямо подовжують рефрактерний період. Навпаки, вони вкорочують рефрактерний період кардіоміоцитів передсердь і волокон Пуркінє в шлуночках. При фібриляції передсердь серцеві глікозиди викликають «дроблення» хвиль мерехтіння, що збільшує потік потенціалів дії крізь атріовентрикулярний вузол з подальшим зниженням провідності. Дія на гемодинаміку Серцеві глікозиди впливають на гемодинаміку у хворих ХСН. • Збільшують хвилиний обсяг крові завдяки посиленню серцевих скорочень і

незважаючи на ліквідацію тахікардії. • Нормалізують АТ. • Викликають розвантаження венозної частини великого кола кровообігу, знижують венозний тиск. • Зменшують залишковий обсяг крові, діастолічний тиск в лівому шлуночку і напруга його стінки. • Знижують тиск в судинах малого кола кровообігу, що зменшує ризик набряку легенів, покращує газообмін і збільшує насичення крові киснем (стають менш вираженими ціаноз, задишка, гіпоксія тканин, метаболічний ацидоз). • прискорюють кровообіг. Сечогінна дія Серцеві глікозиди зменшують ОЦК і ліквідують набряки у хворих ХСН, збільшуючи об'ємний кровотік в нирках і прискорюючи фільтрацію. Вони також пригнічують секрецію альдостерону і вазопресину (АДГ), внаслідок чого послаблюють реабсорбцію іонів натрію і води, зберігають в організмі іони калію.

Серцеві глікозиди не викликають сечогінну дію при набряках, не пов'язаних з ХСН. Дигоксин виводиться з сечею в незміненому вигляді, помірно кумулює, коефіцієнт його елімінації дорівнює 20%. Лікарські засоби дігоксин і ланатозид Ц приймають всередину (початок дії - через 40-60 хв) або вводять внутрішньовенно (початок дії - через 10-20 хв). Повна терапевтична доза виводиться протягом 5-7 діб. Дигоксин є найбільш широко застосовуваним препаратом серцевих глікозидів завдяки проведенню широкомасштабних контрольованих клінічних досліджень його ефективності, «зручною» фармакокінетики і доступною методикою визначення концентрації в крові. Ланатозид Ц має меншу біодоступність (40-60%) і слабким кардіотонічним ефектом. Полярні водорозчинні серцеві глікозиди Строфантин-К містить 2 гідроксили і альдегідну угруповання в Аглікон. При прийомі всередину строфантину-К практично не всмоктується 10 (біодоступність - 3-8%). У крові він незначно зв'язується з білками. Швидко проникає в міокард. Виводиться в незміненому вигляді з сечею і жовчю, слабо кумулює. Коефіцієнт елімінації строфантину-К - 40%. Строфантин-К вводять внутрішньовенно. Його кардіотонічну дію настає через 3-10 хв. Повна терапевтична доза виводиться протягом 2-3 діб.

**ЗАСТОСУВАННЯ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ** Показання до застосування та критерії ефективності В даний час єдиним серцевим

глікозидом для лікування ХСН є дігосин. Його призначають всередину або рідше внутрішньовенно наступним категоріям хворих.

- Хворим ХСН в поєднанні з постійною тахисistolічною формою фібриляції передсердь.
- Хворим ХСН III-IV функціонального класу, викликаній систолічною дисфункцією лівого шлуночка, якщо малоефективна терапія інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II,  $\beta$ -адреноблокаторами або сечогінними засобами.

Ефективність терапії дигоксином оцінюють за такими критеріями.

- Зменшується вираженість клінічних симптомів ХСН - задишки, ціанозу, периферичних набряків.
- Знижується ЧСС до 60-70 в хвилину (в спокої).
- Підвищується толерантність до фізичного навантаження (серцевий ритм частішає до 120 за хвилину на тлі помірного фізичного навантаження).
- На ЕКГ подовжується до норми інтервал P-P, помірно подовжується інтервал P-Q, скорочується комплекс QRS, знижується сегмент ST.
- Поліпшується внутрішньосерцева і системна гемодинаміка.
- Терапевтична концентрація в плазмі, яка визначається радіоімунним методом, становить 1-2 нг / мл (токсична концентрація - 2,0-2,5 нг / мл).

Зазвичай початкова доза дигоксину становлять 0,125-0,25 мг /добу. Хворим старше 70 років, пацієнтам із захворюваннями нирок або низькою масою тіла призначають 0,125 мг на добу або через добу.

Протипоказання до застосування Абсолютні протипоказання:

- отруєння серцевими глікозидами або підозра на нього;
- атріовентрикулярна блокада II-III ступеня;
- алергічні реакції (бувають рідко).

Відносні протипоказання:

- виражена синусова брадикардія (пульс менше 50 в хвилину);
- фібриляція передсердь з рідкісним ритмом (миготлива брадіаритмія);
- синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта (потенціали дії через зниженою атріовентрикулярної провідності поширюються за додатковим шляхом, створюючи небезпеку на пароксизмальну тахікардію);
- атріовентрикулярна блокада I ступеня;
- шлуночкові аритмії;
- синдром гіперчутливості барорецепторів аорти і каротидного синуса;
- ХСН з фракцією викиду більше 45%;
- хронічна недостатність правого шлуночка;
- диастолічна серцева недостатність;
- ІХС (особливо нестабільна стенокардія та стан після інфаркту міокарда);

обструктивна форма гіпертрофічної кардіоміопатії; • гіпокаліємія; • гіперкальціємія; • ниркова недостатність; • важкі захворювання легенів (дихальна недостатність II-III ступеня).

Нестероїдні кардіотонічні засоби Нестероїдний кардіотонічний засіб похідне піридазінона левосимендан підсилює серцеві скорочення. Він блокує фосфодіестеразу III і викликає накопичення в міокарді цАМФ, а також є сенситизатором кальцію. На початку систоли левосимендан зв'язується з тропонином і підвищує його спорідненість до іонів кальцію. Зв'язування з  $Ca^{2+}$  змінює конформацію тропонину. Цей білок відсуває нитку тропоміозина із звільненням головки міозину для взаємодії з актином. Під час діастоли зниження концентрації іонів кальцію сприяє розриву зв'язку левосимендану з тропонином.

Левосимендан має протизапальну дію в міокарді, перешкоджає апоптозу кардіоміоцитів. Левосимендан збільшує ударний і хвилинний об'єм серця, помірно підвищує ЧСС. Розширює коронарні і периферичні артерії, так як активує АТФ-залежні калієві канали гладких м'язів і гальмує виділення ендотеліну-1. Зменшує АТ, переднавантаження, післянавантаження і тиск в малому колі кровообігу, підвищує доставку кисню до міокарда, посилює нирковий кровообіг. При внутрішньовенному введенні левосимендану уповільнюється прогресування лівошлуночкової серцевої недостатності у хворих на інфаркт міокарда, покращується гемодинаміка при гострої серцевої недостатності з низьким серцевим викидом. Умовою для застосування левосимендану служить відсутність тяжкої гіпотензії (систоличний АТ вище 85 мм рт.ст.).

Побічні ефекти левосимендану відзначаються у 2-6% пацієнтів. Особливо вони виражені в перші 3 дні застосування. Левосимендан може викликати головний біль, запаморочення, нудоту, артеріальну гіпотензію, тахікардію, тріпотіння і фібриляцію передсердь, екстрасистолію, гіпокаліємію. Звикання і синдром віддачі не характерні. При ХСН застосовують також антагоністи цитокінів в зв'язку з доведеним участю цитокінів в патогенезі цього захворювання. Встановлено, що в крові хворих ХСН III-IV функціонального класу вміст фактора некрозу

пухлини- $\alpha$  зростає в 12 разів у порівнянні з його концентрацією у здорових людей. Найбільшою мірою зміст цього цитокіну збільшується у пацієнтів з 12 важкими клінічними проявами декомпенсації, вираженою кахексією і підвищеною активністю РАС. При ХСН інтенсивно утворюються також інші прозапальні цитокіни - інтерлейкіни-1 і -6.

Прозапальні цитокіни синтезуються в кардіоміоцитах при збільшенні кінцеводіастолічного тиску в лівому шлуночку, а також в скелетних м'язах у відповідь на гіпоксію і перекисне окислення, викликані зниженням серцевого викиду. Третім джерелом цитокінів служать імунокомпетентні клітини, що несуть рецептори CD4. У них цитокінів утворюються під впливом бактеріальних ендотоксинів, що надходять в системний кровотік через пошкоджену в результаті венозного застою стінку кишечника. Цитокіни надають негативну інотропну дію і порушують ендотеліозалежні розширенні артеріоли. Ще більш небезпечні їх довготривалі незворотні ефекти: руйнування позаклітинного генного матриксу міокарду, ремоделювання серця (необоротна дилатація шлуночків, гіпертрофія), посилення апоптозу кардіоміоцитів і скелетної мускулатури. Є перші повідомлення про клінічні дослідження при важкій ХСН у пацієнтів з кахексією інгібітора синтезу фактора некрозу пухлини- $\alpha$  пентоксифіліну і інгібітора активності цього цитокіну етанерцепта.

**ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ** Антиаритмічні засоби застосовують для ліквідації або попередження порушень ритму серцевих скорочень різної етіології. Їх поділяють на лікарські засоби, що усувають тахіаритмії, і засоби, ефективні при брадиаритміях. Порушення серцевого ритму нерідко служать життєвим показанням до невідкладної терапії за допомогою антиаритмічних засобів. В останні роки було встановлено парадоксальний факт, що антиаритмічні засоби можуть викликати небезпечні аритмії. Це обмежує їх застосування при аритміях з мінімальними клінічними проявами.

У нормальних умовах функцію водія серцевого ритму виконують Р-клітини (від першої літери англ. Словосполучення Pace maker - «водій ритму») синусового вузла, що володіють автоматизмом - здатністю спонтанно генерувати потенціали дії. Мембранний потенціал Р-клітини

постійно змінюється і проходить 4 фази. • Фаза 4 - повільна спонтанна діастолічна деполяризація в результаті іонних струмів: входу іонів кальцію, входу іонів натрію по f-каналів (від англ. Funny - «дивні»),  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$  -обміну. • Фаза 0 - позитивний потенціал дії 20-30 мВ після досягнення порогової деполяризації в фазі 4. 13 • Фаза 1 - рання швидка реполяризації: короткочасний вихід калієвого струму, вхід аніонів хлору. • Фаза 2 - плато реполяризації: спочатку входить деполяризуючий кальцієвий струм, врівноважується вихідним реполяризуючим калієвим струмом затриманого випрямлення, потім кальцієві канали швидко інактивуються і зберігається тільки вихід іонів калію. • Фаза 3 - завершальна реполяризація, обумовлена виходом іонів калію. У реполяризації беруть участь АТФази.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  -залежна АТФаза виводить в позаклітинне середовище три іона натрію і повертає клітини два іона калію.  $\text{Ca}^{2+}$  -залежна АТФаза видаляє іони кальцію в позаклітинне середовище і викликає їх депонування в саркоплазматичному ретикулумі і мітохондріях. Під час потенціалу спокою швидкі натрієві і повільні кальцієві канали закриті (закриті зовнішні активаційні і внутрішні інактиваційні ворота), при деполяризації канали відкриваються (відкриті обидва типи воріт), в період реполяризації іонні канали перебувають в інактивованому стані (зовнішні ворота відкриті, внутрішні - закриті). Потенціали дії від Р-клітин поширюються по провідній системі передсердь, атріовентрикулярному вузлу і внутрішньошлуночковій системі волокон Гіса-Пуркінє (в напрямку від ендокарда до епікарда).

У провідній системі серця клітини довгі і тонкі, мають рідкісні латеральні зв'язки. Потенціали дії проводяться в 2-3 рази швидше уздовж клітин, ніж в поперечному напрямку. Швидкість проведення потенціалів дії в передсердях становить 1 м / с, в шлуночках - 0,75-4,0 м / с. У провідній системі здорового серця дистальніше синусового вузла, спонтанна деполяризація протікає значно повільніше, ніж в синусному вузлі, і не супроводжується виникненням потенціалів дії. У скорочувальному міокарді спонтанна деполяризація не розвивається. Клітини провідної системи і скорочувального міокарда порушуються



потенціалами дії найбільш швидкого центру автоматизму - синусового вузла. В атріовентрикулярному вузлі потенціали дії обумовлені повільним входом іонів кальцію і швидким входом іонів натрію, в системі ГісаПуркінє шлуночків - швидким входом іонів натрію. Швидкість спонтанної деполяризації (фаза 4) залежить від тону вегетативної нервової системи. При посиленні симпатичних впливів підвищується вхід іонів кальцію і натрію в клітини, що прискорює спонтанну деполяризацію.

Провідність / -каналів підвищується під впливом цАМФ, утворення якого стимулює норадреналін. При збільшенні парасимпатичної активності інтенсивніше виходять іони калію. Це зміщує в негативну сторону максимальний діастолічний потенціал з уповільненням спонтанної деполяризації. Під час потенціалу дії міокард знаходиться в стані рефрактерності до подразнення. При абсолютної рефрактерності серце не здатне до збудження і 14 скорочення незалежно від сили подразнення (фази 0-2). Відносний рефрактерний період відповідає фазі 3 мембранного потенціалу. У його початку серце генерує потенціали дії у відповідь на сильний стимул, в кінці - потенціали дії супроводжуються скороченням. Для характеристики електрофізіологічних властивостей серця і дії антиаритмічних засобів використовують поняття ефективного рефрактерного періоду (ЕРП). Протягом ЕРП серце збуджується, але потенціали дії не поширюються по провідній системі.

Іони кальцію беруть участь у багатьох фізіологічних процесах: скороченні міокарда, гладких м'язів кровоносних судин і внутрішніх органів, скелетних м'язів, виділення медіаторів і гормонів, секреції продуктів екзокринних залоз, агрегації тромбоцитів, діленні клітин. Іони кальцію виконують функції вторинних месенджерів, регулюючи поєднання потенціалу дії і ефекту. Кальцієвий гомеостаз є необхідною умовою нормальної діяльності всіх клітин. Розрізняють рецепторо- і потенціалозалежні кальцієві канали мембрани цитоплазми. Рецепторозалежні канали відкриваються при активації рецепторів, наприклад  $\alpha 1$ -блокатори, н-холінорецепторів, NMDA-рецепторів. Потенціалозалежні кальцієві канали відкриваються при деполяризації

мембрани. Вхід в клітини іонів кальцію служить пусковим механізмом для виділення цих іонів з внутрішньоклітинних депо. Потенціалозалежні кальцієві канали мають білкову структуру і складаються з  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -субодиниць.

Потенціалозалежним сенсором служить  $\alpha 1$ -субодиниця. Дану субодиницю блокують лікарські засоби. У кардіології застосовують блокатори кальцієвих каналів L-типу (від англ. Long-lasting). Блокатор кальцієвих каналів серця похідне фенілалкіламіну верапаміл надає антиаритмічний, антиангінальний і антигіпертензивний ефекти. Блокатори кальцієвих каналів артерій і блокатор кальцієвих каналів серця і артерій дилтіазем застосовують як антиангінальний та гіпотензивний засоби. Верапаміл блокує відкриті кальцієві канали міокарда (в міокарді висока частота потенціалів дії і тривалий відкритий стан кальцієвих каналів). Він володіє наступними механізмами антиаритмічної дії. • Уповільнює розвиток потенціалів дії в синусному і атріовентрикулярному вузлах (фаза 0). • Подовжує ЕРП, порушуючи вхід іонів кальцію в фазі 2 реполяризації. • Підвищує поріг пізньої слідової деполяризації. • Перешкоджає циркуляції хвилі збудження в атріовентрикулярному вузлі.

Переважає вплив верапамілу на синусний вузол, передсердя і атріовентрикулярний вузол обумовлено електрофізіологічними властивостями 27 цих відділів серця. У синусному вузлі і передсердях потенціали дії обумовлені входом іонів кальцію, в атріовентрикулярному вузлі - входом іонів кальцію і натрію, в системі Гіса-Пуркінє шлуночків виникають натрієві потенціали. Верапаміл зменшує частоту серцевих скорочень, гальмує проведення потенціалів дії, ліквідує гіпоксію міокарда, так як знижує його потребу в кисні і покращує коронарний кровотік. Верапаміл призначають при фібриляції передсердь і пароксизмальній реципрокній атріовентрикулярній тахікардії, а також при стабільній стенокардії та артеріальній гіпертензії.

Побічна дія верапамілу незначна. Іноді він викликає запаморочення, відчуття втоми, алергічні реакції, запор атонічного характеру. У великих дозах верапаміл викликає брадикардію, істотно порушує атріовентрикулярну провідність, знижує артеріальний тиск. Верапаміл

протипоказаний при брадикардії, синдромі слабкості синусового вузла, кардіогенному шоці, вираженій гіпотензії, інфаркті міокарда з атріовентрикулярною блокадою, синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта з антидромною шлуночковою тахікардією, в перші 3 міс вагітності і при годуванні грудним молоком.

#### Інші антиаритмічні засоби

Аденозин - природний нуклеозид, медіатор пуринергічних синапсів. У серці активує метаботропні А1-рецептори, асоційовані через G-білки аденілатциклази, кальцієвими і калієвими каналами. Знижує активність аденілатциклази і синтез цАМФ, гальмує вхід іонів кальцію і підвищує вихід іонів калію в передсердях, синусному і атріовентрикулярному вузлах. Викликає гіперполяризацію і пригнічує автоматизм ектопічних вогнищ. Зменшення кальцієвої провідності подовжує рефрактерний період атріовентрикулярного вузла і пригнічує пізні слідові потенціали. Аденозин зменшує частоту серцевих скорочень і атріовентрикулярну провідність. Розширює аорту і каротидний синус, що може викликати минушу симпатичну активацію через ослаблення барорефлексу. Антиаритмічний засіб аденозину фосфат швидко надходить в еритроцити і ендотелій судин, де інактивується аденозіндезамінази. Період напівелімінації - менше 10 с.

Необхідно швидко вливання болюса в центральну вену, щоб аденозину фосфат встиг вчинити в серці ефект перш, ніж піддається елімінації. Показаний при пароксизмах суправентрикулярної тахікардії, яка викликана кругової хвилею збудження, для купірування шлуночкової тахікардії, яка обумовлена пізньою слідовою деполяризацією. Аденозину фосфат використовують для діагностики коронарних синдромів, керованої гіпотензії під час хірургічних операцій. Дія аденозину фосфату підсилюється при одночасному прийомі диліпідамолу (інгібітора аденозіндезамінази і захоплення аденозину клітинами), у пацієнтів з пересадженим серцем (внаслідок денерваційної 28 гіперчутливості). Метилксантини (кофеїн, теofilін, теобромін), блокуючи А1- рецептори, послаблюють антиаритмічний ефект аденозину фосфату. Це необхідно враховувати при терапії хворих, які вживають чай і кава.

Перевага аденозину фосфату перед іншими антиаритмічними засобами - короточасні побічні ефекти через швидкої елімінації. Можлива асистолія протягом 5 с, фібриляція передсердь, шлуночкова тахікардія типу «піруета», артеріальна гіпотензія, почервоніння обличчя, запаморочення, відчуття здавлення і печіння в грудній клітці, задишка, бронхоспазм. Аденозину фосфат протипоказаний при слабкості синусового вузла, атріовентрикулярній блокаді II-III ступеня. Його введення не рекомендується хворим на інфаркт міокарда, так як виникає небезпека синдрому коронарного обкрадання.

Магній блокує кальцієві канали, контролює внутрішньоклітинний вміст іонів калію, активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  залежної АТФази і  $\text{Ca}^{2+}$  залежної АТФази, процеси біоенергетики. Послаблює аритмогенну дію серцевих глікозидів. Покращує коронарний кровотік, надає кардіопротективний вплив, знижує постнавантаження, АТ і агрегацію тромбоцитів. Магнію сульфат вводять внутрішньовенно в дозі 1-2 г для купірування епізодів шлуночкової тахікардії типу «піруета» з подовженим інтервалом Q-T, аритмії при глікозидній інтоксикації. Антиаритмічна дія проявляється у пацієнтів з нормальним вмістом іонів магнію в крові.

Внутрішньовенне введення магнію сульфату може викликати пригнічення дихання і шок внаслідок гіпермагніємію (антидот - кальцію хлорид). Протипоказання до застосування - синоатріальна і атріовентрикулярна блокада.

**Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:** Презентації, методичні розробки лекцій, аудіозапис лекції.

**Питання для самоконтролю:**

Виберіть правильні відповіді.

1. З чим пов'язаний кардіотонічний ефект серцевих глікозидів?

- A. Рефлекторним впливом на серце
- B. Стимулювання  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази
- C. Блокада  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази
- D. Блокада бета-адренорецепторів

Е. Непрямою активацією бета-адренорецепторів

2. До некардіальних ефектів серцевих глікозидів відносять:

А. Посилення ударного і хвилинного об'єму крові

В. Посилення венозного тиску

С. Зменшення тиску в судинах малого кола

Д. Посилення діастолічного тиску в шлуночках

Е. Діуретичний ефект

3. На фоні введення серцевих глікозидів на ЕКГ зниження зубця Т, інтервалу ST нижче за ізоелектричну лінію, зменшення комплексу QRST і збільшення зубця R будуть проявами ефекту :

А. «+» тонотропного

В. «+» інотропного

С. «-» хронотропного

Д. «-» дромотропного

Е. «+» батмотропного

4. У хворого з хронічною серцевою недостатністю, який отримує дигітоксин, з'явився головний біль, нудота, ксантопісія. Який засіб застосувати для зменшення симптомів інтоксикації?

А. Налоксон

В. Дипіроксим

С. Бемегрид

Д. Унітіол

Е. Атропіну сульфат

5. Хворому з кардіогенним шоком ввели кардіотонік з групи неселективних адреноміметиків непрямої дії. Вкажіть препарат:

А. Добутамін

В. Дофамін

С. Мілринон

Д. Веснаринон

Е. Рибоксин

6. Укажіть препарат з місцевоанестезуючою активністю для купірування постінфарктної шлуночкової аритмії:

А. Лідокаїн

В. Анестезин

С. Верапаміл

Д. Панангін

Е. Анаприлін

7. Хворому на миготливу аритмію, в анамнезі якого бронхіальна астма, треба призначити протиаритмічний засіб. Який препарат з цієї групи протипоказаний хворому?

А. Лідокаїн

В. Анаприлін

С. Верапаміл

Д. Ніфедипін

Е. Новокаїнамід

8. Який БКК показаний при тахіаритмії?

А. Верапаміл

В. Ніфедипін

С. Цинаризин

Д. Німодипін

Е. Амлодипін

9. Хворий страждає на синусову брадіаритмію. Який з лікарських засобів йому доцільно призначити?

А. Аміодарон

В. Атропіну сульфат

С. Новокаїнамід

Д. Дизопірамід

Е. Панангін

10. Укажіть антиаритмічний препарат, що має М-холіноблокуючу, α-адреноблокуючу, жарознижуючу, анальгезуючу дію:

А. Новокаїнамід

В. Хінідин

С. Аймалін

Д. Дифенін

Е. Етмозин

### **Список використаних джерел:**

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.

## Лекція № 7

### Тема: Антиангінальні засоби. Комплексна терапія інфаркту міокарду

**Актуальність теми:** Антиангінальні засоби — група лікарських препаратів, які вживають для попередження і купірування нападів стенокардії, інфаркту міокарда й інших проявів ішемічної хвороби серця (ІХС). У перелік антиангінальних входять периферичні вазодилататори (органічні нітрати — нітрогліцерин і його аналоги в різних лікарських формах), блокатори кальцієвих каналів, коронаролітики, засоби, що впливають на адренергічну систему іннервації серця та ін. Їх дія, так або інакше, зводиться до встановлення відповідності між потребою серця в кисні і його кровопостачанням (доставка кисню до серця). Це фізіологічне завдання (зниження інтенсивності роботи серця і зменшення його потреби в кисні) може вирішуватися різними шляхами. Тому антиангінальні засоби часто застосовуються комбіновано, чим досягається одночасна дія на різні елементи серцево-судинної системи (зниження артеріального тиску, розширення коронарних судин, зменшення сили і частоти серцевих скорочень та ін.) і ланки метаболізму, регулюючі енергетичні потреби серця. У комплексну терапію при ІХС часто включають препарати, що підвищують стійкість органів і тканин до функціонування в умовах недостатнього постачання киснем. При деяких видах стенокардії перспективні інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), препарати брадикардичної дії — селективні інгібітори І<sub>f</sub>-каналів синусового вузла, що контролюють спонтанну діастолічну деполяризацію (івабрадин) та ін.

**Мета:** Знати: фармакологію лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, основні напрямки застосування антиангінальних засобів. Розуміти основні напрямки комплексної терапії інфаркту міокарду. • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати антиангінальні лікарські засоби в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного



професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань антиангінальних ліків у практичній діяльності лікаря.

**Основні поняття:** Ішемічна хвороба серця, антиангінальні засоби, інфаркт міокарда, принципи лікування інфаркту міокарда.

**План і організаційна структура лекції:** Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми, викладання основного матеріалу, висновки, відповіді на запитання.

### **Зміст лекційного матеріалу:**

Терапевтична дія антиангінальних засобів (від грец. Anti - «проти», лат. Angina pectoris - «грудна жаба», від angere - «душити») направлено на зменшення потреби серця в кисні і поліпшення коронарного кровообігу. Перший механізм має переважне значення, так як у хворих на стенокардію коронарні артерії склерозировані і не здатні до розширення. Кисневий запит міокарда можна обмежити, знижуючи ЧСС, перед- і постнавантаження.  $\beta$ -адреноблокатори і івабрадін зменшують потребу міокарда в кисні. Нітрати, молсидомін, нікорандил і блокатори кальцієвих каналів обмежують кисневий запит міокарда і розширюють коронарні судини.

НІТРАТИ Ефіри азотної кислоти мають групу  $-\text{CO}-\text{NO}_2$ , ефіри азотистої кислоти - групу  $-\text{CON}=\text{O}$ . Нітрогліцерин - помірно летюча масляниста рідина, вибухонебезпечна. До складу таблеток включена мікрокристалічна целюлоза для підвищення стабільності. Термін зберігання таблеток нітрогліцерину становить 2 міс після того, як хворий відкрив скляну пляшечку з гумовою пробкою. Високомолекулярні нітрати тривалої дії - ізосорбід динітрат і ізосорбід мононітрат - стабільні тверді речовини.

У гладких м'язах група  $-\text{NO}$  активує гемвмісні лігази - цитозольну гуанілатциклазу, що каталізує продукцію цГМФ. Під його впливом активізується  $\text{Ca}^{2+}$ -залежна АТФаза саркоплазматичного ретикулула з

подальшим депонуванням іонів кальцію; цГМФ також підвищує проникність калієвих каналів клітинної мембрани, що супроводжується гіперполяризацією і зниженням входу  $Ca^{2+}$  з потенціалозалежних каналів L-типу. Нітрати в найбільшій мірі розширюють венозні об'ємні судини кінцівок і черевної порожнини, так як в гладких м'язах вен вони інтенсивніше відновлюються з утворенням групи -NO. L-аргінін надходить в ендотелій судин за допомогою спеціального транспортного механізму. Ендотеліальний металлоферментів NO-синтаза окисляє аміногрупу в гуанідиновому залишку аргініну з виділенням NO, при цьому аргінін перетворюється в L-цитрулін. NO-синтаза утворена двома ідентичними білковими субодинаціями, кожна з них містить редуктазні і оксидазні центри. Редуктазний центр забирає електрони від НАДФН і передає його на оксидазний центр іншої субодинаці.

Відомі три форми NO : NO • (вільний радикал з неспареним електроном), NO - (нітросільний радикал) і NO + (нітросонієвий радикал). Ці радикали зв'язуються в еритроцитах з залізом гема, залишком цистеїну в  $\beta$ -ланцюга глобіну і відновленим глутатіоном з утворенням нітритів і нітратів. Газоподібний NO перетворюється в NO<sub>2</sub>. Період напівелімінації NO становить всього 0,05-1,8 мс. Розрізняють постійні (ендотеліальні, нейрональні) і індуковані ізоферменти NO-синтази. Постійні конституціональні кальцій кальмодулінзалежні ізоферменти 1, 3, 4 (nNOS) виявляють дуже низьку активність в ендотелії, тромбоцитах, нейронах, ниркових клубочках, остеобластів і остеокластів. Виділення раніше синтезованого NO підвищують ацетилхолін, катехоламіни, серотонін, глутамінова кислота (за участю NMDA - рецепторів), аденілові нуклеотиди, брадикінін, тромбін, субстанція P. Індукований кальційнезалежний ізофермент 2 NO-синтази (iNOS) утворюється під впливом імуногенних і прозапальних факторів (ліпополісахаридів бактерій, інтерферону  $\gamma$ , інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ). При цьому синтез і секреція NO тривають протягом декількох годин і навіть діб, перевищуючи вихідний рівень в тисячі разів.

NO бере участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах. Він

розширює судини, покращує кровопостачання органів, знижує артеріальний

тиск, гальмує адгезію і агрегацію тромбоцитів. В судинах NO перешкоджає

проліферації гладких м'язів і фібробластів і утворенню атеросклеротичних

бляшок. Протиатеросклерозний ефект обумовлений зниженням експресії генів,

відповідальних за синтез молекул клітинної адгезії (ICAM-1, VCAM-1),

селектина E і моноцитарного хемоаттрактанта . NO захищає від окислення ЛНП

. У міокарді NO гальмує розвиток гіпертрофії і фіброзу, в нирках зменшує

секрецію реніну.

В периферичній та центральній нервовій системі NO виконує функції медіатора. Нітрегичні нейрони розслаблюють гладкі м'язи судин (таким

чином, NO надходить в гладкі м'язи не тільки з ендотелію, але і з нервових

закінчень адвентиції ), регулюють моторику і секреторну діяльність травного

тракту. Нітрегичні нейрони кори великих півкуль, гіпокампу , стриатуму і

мозочка поєднують політику активності нейронів з локальним мозковим

кровотоком, беруть участь в процесах довготривалої пам'яті і пізнання.

Радикал NO • самостійно і в комплексі з радикалом кисню ( пероксинітрильним радикалом - ONOO -):

- викликає деструкцію ДНК;
- гальмує синтез нуклеїнових кислот і АТФ;
- інактивує ферменти дихального ланцюга мітохондрій;

- окисляє сульфгідрильні групи білків;
- надає токсичний вплив на бактерії, віруси і пухлинні клітини;
- порушує проліферацію лімфоцитів;
- необхідний для хемотаксису нейтрофілів у вогнищі запалення.

Радикали NO захищають печінку і легені від мікроорганізмів, що надходять відповідно з травного тракту і повітря. Дефіцит NO при дисфункції ендотелію і гіперліпідемії супроводжується підвищеною продукцією судинозвужувальних чинників - ендотеліну-1 і ангіотензину II . Під їх впливом в ендотелії активується ядерний фактор κB , що стимулює експресію прозапальних молекул клітинної адгезії і продукцію цитокінів з розвитком запалення. В результаті виникають артеріальна і легенева гіпертензія, спазм коронарних, мозкових і периферичних судин, атеросклероз, підвищується ризик тромбозу. Надмірний синтез NO виникає при септичному шоці (супроводжується гіпотензією і серцевою недостатністю, рефрактерних до адреноміметиків ), енцефаліт, пневмонії, гломерулонефриті , гепатиті, ентериті, коліті. Останнім часом розроблені способи інгаляції NO для невідкладної терапії легеневої гіпертензії і респіраторного дистрес -синдрому. Інгаляція NO в післяопераційному періоді знижує летальність після трансплантації серця і легенів, хоча створюється небезпека метгемоглобінемії , бронхоспазму і токсичного набряку легенів. Продукцію NO можна підвищувати за допомогою L-аргініну, але при внутрішньовенному введенні у великих дозах він знижує артеріальний тиск.

При станах з підвищеним утворенням NO лікувальний ефект можуть надавати інгібітори NO-синтази - преднізолон, метильні похідні аргініну і аміногуанетідину . Останній селективно знижує активність індукованої форми ферменту. За відкриття ролі NO як сигнальної молекули в серцево-судинній системі американські вчені Роберт Ф. Ферчготт , Луїс Дж. Ігнарро і Ферид Мурад в 1998 р отримали Нобелівську премію. При ІХС нітрати в терапевтичних дозах розширюють вени ( «безкровне кровопускання») і підвищують венозний депонування крові. В результаті цих ефектів нітрати зменшують переднавантаження на серце і викликають зміни гемодинаміки, спрямовані на обмеження потреби серця в кисні і

поліпшення кровопостачання постраждалих зон міокарда. Під впливом нітратів знижуються розтягнення порожнини лівого шлуночка, кінцево-діастолічний тиск і напругу міокарду. Зменшується кисневий запит серця, розкриваються колатеральні судини, відновлюється кровообіг в субендокардіальних зонах міокарда, скорочується розмір зони ішемії. Нітрати також розширюють периферичні артерії зі зниженням постнавантаження на серце, незначно зменшують системний артеріальний тиск, не змінюють ЧСС або викликають помірну рефлекторну тахікардію, покращують скоротність міокарда, особливо при ХСН .

Нітрати розширюють великі епікардіальні коронарні судини в місці ексцентричних стенозів, де частково збережена гладка мускулатура. При розширенні коронарних артерій зростає градієнт тиску в стенозованих судинах, що забезпечує кровопостачання зон ішемії міокарда. Нітрати не розширюють коронарні судини з концентрично розташованими атеросклеротичними бляшками. Нітрати в великих дозах викликають значне венозне депонування крові, тахікардію, зменшують серцевий викид, систолічний та діастолічний тиск. При вираженому зниженні артеріального тиску і серцевого викиду коронарний кровотік погіршується. Таким чином, нітрати надають антиангінальну дію в результаті наступних механізмів: • знижують потребу серця в кисні, зменшуючи переднавантаження (розширення вен) і постнавантаження (розширення артерій); • розширюють епікардіальні відділи коронарних артерій; • підвищують еластичність аорти і уповільнюють поширення відбитої пульсової хвилі до кореня аорти, що збільшує в ній діастолічний тиск; • покращують колатеральний кровообіг в міокарді; • відновлюють кровотік в зонах ішемії міокарда під ендокардом; • зменшують в ендотелії синтез молекул клітинної адгезії (ICAM-1, VCAM-1), селектина-3, моноцитарного хемоаттрактанта , тромбоксану А<sub>2</sub> , гальмують агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення в коронарних судинах; • підвищують еластичність еритроцитів. Нітрати розслаблюють гладкі м'язи бронхів, стравоходу, шлунка, кишечника, матки, желче - і сечовивідних шляхів.

Ізосорбїду динітрат і мононітрат менше нітрогліцерину викликають рефлекторну тахікардію, значно покращують систолічну функцію

міокарда, знижують опір в легеневій артерії. Нітрати, володіючи високою ліпофільністю, швидко і повністю всмоктуються в порожнині рота і кишечнику. Нітрогліцерин при призначенні всередину в дозах, призначених для прийому під язик (0,5 і 1,0 мг), повністю піддається пресистемній елімінації і не надає фармакологічної дії. Біодоступність нітрогліцерину (5-9 мг) в лікарських формах для прийому всередину становить 10%, ізосорбїду динітрату - 20-25%, ізосорбїду мононітрату - 100%. Біодоступність нітрогліцерину в пластирах і дисках коливається від 7 до 58% в залежності від індивідуальних особливостей шкіри і температури навколишнього середовища. Продукти біотрансформації нітрогліцерину - ді - і мононітрати і їх кон'югати з глюкуроною кислотою. Динітрат гліцерину надає гемодинамічний вплив в 10 разів слабкіше, ніж нітрогліцерин. Метаболіти нітрогліцерину виводяться з організму з сечею. Період напівелімінації нітрогліцерину становить 1-4,4 хв, його метаболітів - 4 ч.

Ізосорбїду динітрат за участю цитохрому Р-450 перетворюється в більш активний продукт - ізосорбїду-5-мононітрат (60%) і менш активну похідне - ізосорбїду-2-мононітрату (25%). У нирках ізосорбїда мононітрати приєднують глюкуронову кислоту. Період напівелімінації ізосорбїду динітрат становить 1,1- 1,3 год, ізосорбїду-5-мононітрату - 4,2 ч, ізосорбїду-2-мононітрату - 1,8 ч. Нітрати застосовують при вазоспастичній стенокардії, безболевої ішемії міокарда, стабільній і рідше нестабільній стенокардії. Препарати приймають в положенні сидячи. У вертикальному положенні вони викликають запаморочення внаслідок ортостатичної гіпотензії, в горизонтальному положенні дію послаблюється через збільшене повернення венозної крові в серце. Препарати нітрогліцерину, ізосорбїду динітрату і мононітрату випускають в багатьох лікарських формах - таблетках, спансулах, букальний пластинках, аерозолях, ТТС (пластирі). При інфаркті міокарду лівого шлуночка (особливо передньої стінки), нестабільної стенокардії, гострої серцевої недостатності і гіпертонічного кризу нітрати вводять внутрішньовенно в перші 24-48 год 1 . Застосовують прями препарати, що не містять етанол, нітрогліцерину ізокет, нітрокардін, перлінганіт,

препарат ізосорбїду динїтрату ізокет . Препарати нїтрогліцерину як засоби короткого дії мають переваги при інфаркті міокарда у хворих з нестабільною гемодинамікою.

Пацієнтам, які потребують тривалого (понад 24 год) внутрішньовенному вливанні нїтратів, швидкість введення збільшують кожні кілька годин з метою підтримки ефекту. При інфаркті міокарда правого шлуночка нїтрати не застосовують, так як зменшення припливу крові до правих відділів серця за рахунок венозного депонування може різко знижувати викид крові з лівого шлуночка з розвитком вираженої гіпотензії.

Критерії ефективності нїтратів: • зменшення частоти і кількості нападів стенокардії; • зростання толерантності до фізичного навантаження; • зникнення епізодів ішемії за даними монїторної реєстрації ЕКГ; • легкий головний біль; • збільшення ЧСС на 7-10 в хвилину. Нормальний систолічний АТ неприпустимо знижувати менше 90 мм рт.ст . При артеріальній гіпертензії АТ знижують не більше ніж на 20-25% вихідного. Дози нїтратів титрують для визначення ефективної терапевтичної дози (подвоюють кожні 3-7 діб ). Обмеження для внутрішньовенного вливання нїтратів при інфаркті міокарда: • виражена брадикардія ( 100 за хвилину); • тампонада серця; • асиметрична гіпертрофічна кардіоміопатія ; • церебральна ішемія. Приблизно 1/4 хворих на стенокардію спочатку рефрактерні до лікування нїтратами.

При регулярному лікуванні у 50-60% хворих розвивається толерантність (звикання) до нїтратів, у 10-15% антиангінальний ефект повністю відсутен. Спочатку толерантність формується до гемодинамічних ефектів, потім - до антиангінального і протиішемічного впливу. Найбільшою мірою толерантність викликають препарати нїтрогліцерину тривалої дії. Наприклад, через 8 годин після накладення пластиру з нїтрогліцерином ( « депонїт 10 ♠ ») виникає перехресна толерантність до нїтрогліцерину, що приймається під язик. При призначенні ізосорбїду динїтрату по 80 мг 1 раз на добу толерантність не розвивається, застосування цього засобу 2 рази на добу викликає її через 2 тижні . У разі прийому 4 рази на добу толерантність настає через 1

тиждень . Постійне внутрішньовенне вливання нітрогліцерину в блоках інтенсивної терапії супроводжується толерантністю у 65% хворих.

Механізми толерантності до нітратів: • порушується відновлення нітратів внаслідок виснаження ресурсів відновлених тиолів в ендотелії судин (в процесі перетворення групи -NO<sub>2</sub> в -NO сульфгідрильні групи тиолів окислюються в дисульфідні ); • при дефіциті відновлених тиолів накопичується супероксидний аніон, інактивуючий NO і гуанілатциклазу ; • знижується активність NO-синтази під впливом надлишку екзогенних нітритів; • знижується чутливість гуанілатциклази до дії NO , прискорюється інактивація цГМФ фосфодіестеразою V; • з ендотелію виділяється судинозвужувальний фактор - ендотелін-1; • рефлекторно активується симпатична нервова система (підвищується концентрація судинозвужувальних речовин - реніну, ангіотензину II , альдостерону, катехоламінів);

• зменшується синтез простацикліну внаслідок інактивації простаціклінсинтази супероксидний аніоном; • погіршується нирковий кровообіг з ростом ОЦК і венозного повернення в серце. Методи попередження толерантності. • Збільшують дозу нітратів, що забезпечує тимчасовий ефект. • При стенокардії напруги: - I функціонального класу, коли напади виникають передбачувано, призначають нітрати короткої дії безпосередньо перед фізичним навантаженням; - функціонального класу застосовують нітрати середньої тривалості дії протягом дня з інтервалом 8-12 год і скасуванням на ніч; - IV функціонального класу призначають нітрати з пролонгованою дією 2 рази (вранці і на ніч), препарати із середньою тривалістю ефекту - 3-4 рази на добу. • При стабільній стенокардії чергують прийом нітратів і блокаторів кальцієвих каналів протягом доби. • Застосовують коректори - донатори сульфгідрильних груп ( ацетилцистеїн , метіонін), інгібітори АПФ ( каптоприл , зофеноприл , еналаприл , периндоприл ), блокатори рецепторів ангіотензину II ( кандесартан ) 1 , сечогінні засоби, антиоксиданти (вітамін E, аскорбінову кислоту). При прийомі ізосорбиду мононітрату 1 раз на добу залишається інтервал 6-8 ч, вільний від нітрату.



Після закінчення антиангінальної дії разової дози нітратів може виникати синдром ранньої негативної післядії : • загострення клінічно вираженою або безсимптомною ішемії міокарда; • підвищення артеріального тиску; • збільшення ударного і хвилинного обсягу крові; • подовження періоду вигнання. Раптове припинення прийому нітрогліцерину короткої дії створює небезпеку синдрому віддачі (синдрому рикошету, withdrawal , rebound ). У хворих значно збільшується артеріальний тиск, виникають часті напади стенокардії, епізоди безбольової ішемії міокарда та інфаркт навіть з летальним результатом (швидко активуються судинозвужувальні фактори). Синдром віддачі рідше виникає при використанні нітрогліцерину і ізосорбїду динітрату в лікарських формах тривалої дії. Ізосорбїду мононітрат синдрому віддачі не викликає, тому що його концентрація в крові знижується плавно. Побічні ефекти нітратів мають гемодинамічну і метаболічну природу (краще за інших препаратів хворі переносять ізосорбїда мононітрат ). Нітрати викликають головний біль, збільшуючи внутрішньочерепний тиск. Це зумовлено розширенням вен мозкових оболонок і підвищенням їх проникності. Як коректори застосовують венотонізуючу засоби - левоментол (входить до складу валідолу), нікетамід (кордіамін), кофеїн, циннарізін , а також НПЗЗ . Лікування нітратами супроводжується у деяких пацієнтів значною ортостатичною гіпотензією, запамороченням і рефлекторною тахікардією.

Нітрати рідко викликають синдром коронарного обкрадання, утворення метгемоглобіну, не підвищують внутрішньоочного тиску у хворих глаукомою. Препарати для прийому під язик і трансдермального введення можуть надавати місцеву подразнюючу дію. Антиангінальний ефект нітрогліцерину для прийому під язик іноді не збігається з ліквідацією ішемії міокарда. У таких хворих виникає безболісна форма ішемії міокарда. Відома небезпечна парадоксальна реакція на нітрати у вигляді нападів стенокардії, ішемії міокарда і раптової смерті.

Нітрати протипоказані при поганій індивідуальній переносимості (сильний головний біль, артеріальна гіпотензія, тахікардія), алергічних реакціях, шоці, систолічному АТ менше 90 мм рт.ст. ., інфаркті міокарда

правого шлуночка, крововиливі в головний мозок, травмах голови, підвищеному внутрішньочерепному тиску, токсичному набряку легенів, важкої анемії. При гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії, пролабуванні мітрального клапану і аортальному стенозі нітрати підсилюють обструкцію вихідного тракту лівого шлуночка і мітральну регургітацію. Препарати нітрогліцерину пролонгованої дії, ізосорбїду динітрат і мононітрат не призначають в перші 3 міс вагітності і при годуванні грудним молоком. Неприпустимо одночасне призначення нітратів з препаратами, застосовуваними при еректильній дисфункції, - силденафілом, варденафілом і тадалафілом. Стимулятори ерекції інгібують фосфодіестеразу V - фермент, інактивуючи цГМФ. При комбінації з нітратами різко зростає кількість цГМФ. Це небезпечно через значне зниження артеріального тиску і посилення ішемії міокарда. Нітрати можна застосовувати через 24 годин після відміни силденафілу і варденафілу і через 48 години після припинення прийому тадалафілу за умови, що у хворого не знижено артеріальний тиск.

МОЛСИДОМІН, НІКОРАНДИЛ Молсидомін - не володіє властивостями психостимулятора (на відміну від засобу аналогічної хімічної структури мезокарб). Гемодинамічну дію молсидоміну таке ж, як у нітратів, оскільки його активний метаболіт SIN-1A має функціонально активну групу - NO. Молсидомін знижує потребу серця в кисні, зменшуючи переднавантаження (розширює вени) і постнавантаження (збільшує еластичність великих артерій). Покращує колатеральний кровообіг в міокарді, гальмує внутрішньокоронарну агрегацію тромбоцитів (порушує синтез тромбоксану  $\alpha_2$ , підвищує освіту простагліцину), знижує легеневу гіпертензію, усуває спазм бронхів, у великих дозах розширює периферичні артерії і великі епікардіальні гілки коронарних судин. Має виражену протиатеросклерозну дію. Вона зумовлена антиоксидантним ефектом, гальмуванням адгезії тромбоцитів і міграції макрофагів з посиленням їх апоптозу за участю протеїну p53. Молсидомін застосовують в таблетках під язик для купірування нападу стабільної стенокардії (при толерантності до нітратів), а також всередину для курсового лікування

ранньої постінфарктної і стабільної стенокардії напруги, легеневої, артеріальній (у літніх) і портальній (на ґрунті цирозу печінки) гіпертензії. При інфаркті міокарда і балонної ангіопластики молсидомін вводять внутрішньовенно. Побічні ефекти молсидоміну - головний біль і артеріальна гіпотензія - виражені слабше, ніж при лікуванні нітратами. До молсидоміну не виникає толерантності. Препарат протипоказаний при тяжкій гіпотензії, кардіогенному шоці, геморагічному інсульті, в перші 3 міс вагітності, індивідуальної непереносимості. Нікорандил містить групу - NO і залишок ніотинової кислоти. Він є замовником групи - NO і додатково активує АТФ-залежні калієві канали гладких м'язів судин, що супроводжується розвитком гіперполяризації, зменшенням входу іонів кальцію і, в кінцевому підсумку, розширенням судин. Нікорандил розширює коронарні, мозкові і периферичні судини, знижує переді постнавантаження на серце, має виражену ендотелій- і кардіопротективну дію. Останній ефект обумовлений поліпшенням біоенергетики міокарда, зменшенням його перевантаження іонами кальцію і захистом міофібрил, мітохондрій і саркоплазматичного ретикулула від шкідливої дії  $Ca^{2+}$ . Нікорандил не викликає тахікардії, не підвищує потреби серця в кисні, знижує артеріальний тиск менше ніж на 10%.

Нікорандил застосовують в таблетках всередину для курсового лікування стабільної стенокардії напруги, в тому числі перед майбутнім черезшкірним коронарним втручанням. Побічна дія обмежується поодинокими випадками нудоти і головного болю. **БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ** Іони кальцію відіграють важливу роль в регуляції діяльності серцевосудинної системи: • в синусному і атріовентрикулярному вузлі викликають потенціал дії; • в кардіоміоцитах, пов'язуючи тропонін в тропонін-тропоміозинового комплексі, полегшують взаємодію актину і міозину, активують АТФазу міофібрил; • в гладких м'язах артерій в комплексі з кальмодуліном активують киназу легких ланцюгів міозину, що збільшує фосфорилування легких ланцюгів міозину, що вступають в реакцію з актином. В результаті цих ефектів іони кальцію викликають тахікардію, полегшують атріовентрикулярну провідність, підсилюють скоротливу функцію міокарда, підвищують його

потребу в кисні, звужують артерії. Характеристика кальцієвих каналів приведена в лекції 34. Блокатори кальцієвих каналів з антиангінальним ефектом знижують провідність потенціалозалежних кальцієвих каналів L-типу в серці і гладких м'язах артеріол і великих артерій. Їх малий вплив на вени обумовлено особливостями будови кальцієвих каналів вен і низьким базальним тонусом цього відділу судинного русла.

Для клініцистів має значення класифікація препаратів в залежності від переважного впливу на кальцієві канали серця і гладких м'язів артерій:

- блокатори відкритих кальцієвих каналів серця - похідні фенілалкіламіну
- ; • блокатори інактивованих кальцієвих каналів гладких м'язів - похідні 1,4- дигідропіридину;
- блокатори кальцієвих каналів обох локалізацій - похідні бензотіазепіну .

Таким чином, в основу класифікації блокаторів кальцієвих каналів належить їх селективну дію на кальцієві канали провідної системи серця і скорочувального міокарда або артерій. Блокатори кальцієвих каналів артерій, в свою чергу, поділяють на три генерації в залежності від швидкості розвитку ефекту, тривалості дії і здатності викликати симпатичну активацію. Блокатори кальцієвих каналів як антиангінальні засоби надають такі ефекти:

- підвищують доставку кисню до міокарда, так як розширюють коронарні артерії, усувають коронароспазм , покращують функції колатералей;
- зменшують потребу серця в кисні, знижуючи ЧСС ( верапаміл , дилтіазем ) і постнавантаження (всі засоби);
- послаблюють вплив, що активує іони кальцію на лізосомальні протеолітичні ферменти і АТФазу в зоні ішемії міокарда, зберігають макроергічні фосфати, покращують функції міофібрил, мітохондрій і саркоплазматичного ретикулума ( кардиопротективна дія);

- відновлюють локальну скоротність міокарда у вогнищі ішемії в період реперфузії ;
- прискорюють процеси репарації після інфаркту міокарда;
- володіють антиагрегантними і протиатеросклеротичними властивостями. Антиагрегантний ефект блокаторів кальцієвих каналів розвивається тільки при їх введенні у великих дозах. Верапаміл і дилтіазем порушують кінетику іонів кальцію, блокують  $\alpha$  - адренорецептори , фосфодіестеразу цАМФ , продукцію тромбоксану  $\alpha$  2 в

тромбоцитах, стимулюють утворення простагліцину в ендотелії судин. Ніфедипін, пригнічуючи фосфоліпазу  $\alpha$  2 тромбоцитів, порушує вивільнення арахідонової кислоти, є антагоністом тромбоксанових рецепторів, підвищує освіту NO. Блокатори кальцієвих каналів надають протиатеросклерозну вплив. Вони гальмують продукцію факторів росту, проліферацію гладких м'язів і їх міграцію в субендотеліальні тканини, нормалізує порушений в місцях формування атеросклеротичних бляшок транспорт іонів кальцію в клітини гладеньких м'язів. Препарати також знижують надходження ЛНЩ в стінку артерій, перешкоджають перекисного окислення ліпідів в судинній стінці, стимулюють синтез ЛВЩ і продукцію NO. Блокатори кальцієвих каналів уповільнюють зростання атеросклеротичних бляшок, підвищують їх стабільність, але не сприяють розсмоктуванню.

Блокатори кальцієвих каналів підвищують продукцію NO, в результаті покращують ендотелійзалежну вазодилатацію, зменшують запалення судинної стінки, сприяють регенерації ендотелію. Верапаміл уповільнює в кальцієвих каналах відновлення потенціалу спокою після попередньої деполяризації. При внутрішньовенному введенні викликає брадикардію і знижує атріовентрикулярну провідність, при прийомі всередину змінює ці функції серця в меншій мірі. У хворих без ХСН верапаміл, зменшуючи навантаження поста на лівий шлуночок, може покращувати скоротливу функцію міокарда, при ХСН виникає небезпека ослаблення серцевої діяльності. Похідні дигідропіридину активують дигідропіридинові рецептори в кальцієвих каналах артерій. Вони не порушують відновлення провідності кальцієвих каналів після деполяризації. При прямому впливі на серце мало змінюють частоту і силу скорочень, не уповільнюють проведення потенціалів дії в атріовентрикулярному вузлі. В цілому організмі під впливом похідних дигідропіридину, особливо засоби I генерації - ніфедипіну короткої дії, виникає рефлекторна тахікардія, підвищується вміст ангіотензину II, альдостерону і вазопресину в крові. Ці ефекти обумовлені зростанням симпатичної активності через ослаблення артеріального барорефлекса.

Дилтіазем за впливом на тонус артерій займає проміжну позицію між верапамілом і похідними дигідропіридину . При дії дилтіазему провідність кальцієвих каналів після деполяризації відновлюється швидше, ніж під впливом верапамілу . Дилтіазем викликає помірну брадикардію, знижує атріовентрикулярну провідність, що не порушує скоротливості міокарда. Блокатори кальцієвих каналів як антиангінальні засоби застосовують при вазоспастичній і стабільній стенокардії. Вони добре переносяться хворими, хоча і не позбавлені побічних ефектів. При лікуванні верапамілом виникає брадикардія, порушується атріовентрикулярна провідність, погіршується протягом ХСН . Верапаміл , збільшуючи венозне повернення крові в серце, може підвищувати кінцеводіастолічний тиск у лівому шлуночку. Дилтіазем пригнічує серце менше верапамілу . Похідні дигідропіридину (особливо ніфедипін короткої дії) викликають тахікардію, відчуття жару, гіперемію обличчя та верхньої частини плечового пояса ( flashing ). У 20-30% хворих діагностують значну гіпотензію, ускладнену ішемією міокарда. При вираженому атеросклерозі коронарних судин може розвинути синдром коронарного обкрадання - розширення артерій в інтактних зонах міокарда зі зменшенням струму крові, що спрямовується в уражені атеросклерозом, нездатні до розширення судини зони ішемії.

Інші небажані ефекти блокаторів кальцієвих каналів: головний біль, запаморочення, погіршення зору, гіперплазія слизової оболонки ясен, нудота, оборотне порушення функцій печінки, кашель, задишка, набряки на гомілках і щиколотках. Периферичні набряки зумовлені розширенням прекапілярних артеріол і локальним порушенням ауторегуляції гідростатичного тиску в капілярах. Сечогінні засоби при таких набряках неефективні. Блокатори кальцієвих каналів зрідка викликають гіперглікемію, усуваючи стимулюючий вплив іонів кальцію на секрецію інсуліну. Верапаміл може викликати гіпоглікемію, так як гальмує глікогеноліз в печінці. Під час лікування необхідний систематичний контроль концентрації глюкози в крові. При застосуванні німодипіну в великих дозах описано розвиток судом, аритмії, кровотеч. Похідні дигідропіридину тривалої дії надають побічні ефекти в 2-3 рази рідше,

ніж ніфедипін в звичайних таблетках і капсулах. Через 2 міс курсового лікування ніфедипіном формується толерантність до його антиангінальної, протиішемічної і гіпотензивної дії. Раптова відміна блокаторів кальцієвих каналів у хворих на вазоспастичну стенокардію супроводжується спазмом коронарних судин через 2-7 ч. Коронарний вазоспазм протікає найбільш важко при внутрішньовенному вливанні кальцію хлориду. Блокатори кальцієвих каналів протипоказані при кардіогенному шоці, вираженої гіпотензії, в перші 8 діб після інфаркту міокарда, клінічно значущому субаортальному стенозі, обструктивній гіпертрофічній кардіоміопатії, синдромі Вольфа -Паркінсона-Уайта з антидромної шлуночкової тахікардією, мозковому інсульті з підвищеним внутрішньочерепним тиском, індивідуальної непереносимості, в перші 3 міс вагітності і при годуванні грудним молоком. Верапаміл і дилтіазем, крім того, не призначають при брадикардії, синдромі слабкості синусового вузла, синоатріальній блокаді, атріовентрикулярній блокаді II-III ступеня, в комбінації з  $\beta$ -адреноблокаторами у хворих на декомпенсовану ХСН. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗМЕНШУЮТЬ ПОТРЕБУ МІОКАРДУ В КИСНІ (БРАДИКАРДИЧНІ ЗАСОБИ) Висока ЧСС служить предиктором захворюваності та летальності при ІХС, артеріальної гіпертензії, ХСН. Тахікардія призводить до збільшення скорочувальної здатності міокарда, але ефективність скорочень знижується, так як значно зростає потреба серця в кисні. Зниження ЧСС:

- обмежує потребу серця в кисні;
- подовжує діастолічну перфузію міокарда кров'ю;
- перешкоджає розвитку аритмій і формуванню атеросклеротичних бляшок у коронарній системі;
- обмежує потребу серця в кисні;
- подовжує діастолічну перфузію міокарда кров'ю;
- перешкоджає розвитку аритмій і формуванню атеросклеротичних бляшок у коронарній системі;
- стимулює новоутворення колатеральних артеріол і капілярів в міокарді;
- покращує субендокардіальний кровотік.

Для зниження ЧСС застосовують  $\beta$ -адреноблокатори та блокатори кальцієвих каналів недигідропіридинового ряду. Препарати цих груп знижують атріовентрикулярну провідність і артеріальний тиск, при ХСН послаблюють серцеві скорочення, надають

інші побічні ефекти. Перспективно застосування антиангінальних засобів, які селективно знижують ЧСС і знижують потребу міокарда в кисні при стенокардії без змін роботи серця, коронарної та системної гемодинаміки. Таким препаратом є івабрадін - специфічний блокатор іонного струму  $I_f$  в синусному вузлі серця. Івабрадін складається з двох циклічних структур - бензодіазепіну і бензоціклобутану, з'єднаних азапентановим ланцюжком. Синусний вузол - єдиний водій ритму в нормально працюючому серці. Він спонтанно, під час діастолі, генерує потенціали дії за участю різних іонних струмів, включаючи вхід іонів натрію по  $f$ -каналів (див. Лекцію 34). Назва « $f$ - канали» походить від англійського слова funny («дивні»), що відображає їх специфічні, незвичайні властивості. Формування  $f$ -каналів кодують гени сімейства HCN 1.  $f$ -каналів активуються при гіперполяризації і під впливом цАМФ.

Івабрадін блокує тільки відкриті  $f$ -канали синусового вузла, взаємодіючи з білком на внутрішній стороні мембрани. Його ефективність вище при тахікардії, коли частота відкриття  $f$ -каналів зростає. В результаті порушення провідності  $f$ -каналів послаблюється ток  $I_f$  з уповільненням спонтанної діастолічної деполяризації і зниженням ЧСС. Івабрадін не впливає на реполяризацію і тривалість потенціалу дії, що не подовжує інтервали PQ, ST і комплекс QRS на ЕКГ.

Івабрадін застосовують при стабільній стенокардії напруги, ХСН, синусової тахікардії. ЧСС рекомендують зменшувати до 55-60 в хвилину. Раціонально комбіноване лікування івабрадином і кардіоселективним β-адреноблокатором. При стабільній стенокардії івабрадін має виражену антиангінальну та протиішемічну дію. Він знижує потребу серця в кисні з одночасним поліпшенням скоротливості і кровопостачання, особливо глибоких субендокардіальних шарів міокарда, не викликає атріовентрикулярну блокаду, що не звужує коронарні артерії, не викликає гіпотензивної дії. При ХСН івабрадін перешкоджає розвитку фіброзу міокарда, зменшує ремоделювання лівого шлуночка. Тривалий прийом цього препарату не супроводжується розвитком толерантності. Після припинення лікування не виникає синдрому віддачі. Івабрадін добре переноситься хворими. Зрідка він викликає мінущі спалахи світла в



обмежених полях зору ( фотопсії). Цей побічний ефект обумовлений блокадою f -каналів в фоторецепторах сітківки ока і зникає при зниженні доз

**ЗАСОБИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ** Засобом метаболічної кардіопротективної терапії є похідне піперазину триметазидин . В кардіоміоцитах він пригнічує мітохондріальний фермент β-окислення жирних кислот - ацетилтрансферазою КоА ( тіолазу ). Це перемикає енергопродукцію від β-окислення жирних кислот на окислення глюкози. В результаті значно знижується потреба серця в кисні, краще використовується залишковий кисень, зростає утворення АТФ і креатинфосфату . При ішемії триметазидин затримує активацію анаеробного гліколізу, дозволяючи серцю працювати так, як ніби кисню досить; ліквідує внутрішньоклітинний ацидоз, проявляє властивості антиоксиданту і підвищує захоплення іонів кальцію мітохондріями. Препарат також надає плейотропну дію, не пов'язану з пригніченням β-окислення жирних кислот. Він нормалізує функції фосфоліпідів в мембранах кардіоміоцитів , зменшує запалення в серці і агрегацію тромбоцитів, збільшує в крові активність глутатіонпероксидази , що перешкоджає перекисному окисленню ліпідів в складі ліпопротеїнів. Важливо, що триметазидин не робить прямих гемодинамічних ефектів, але збільшує загальну працездатність серця і тривалість навантаження без депресії сегмента ST на ЕКГ

Біодоступність триметазидину становить близько 90%, з білками плазми пов'язане 16% дози. Препарат перетворюється у вісім неактивних метаболітів, 62% дози виводиться нирками в незміненому вигляді. Період напівелімінації триметазидину становить 6 ч. Його стаціонарна концентрація в крові зберігається протягом 24 год. Триметазидин МВ ♠ в лікарській формі з модифікованим вивільненням діє ще довше. Триметазидин призначають всередину хворим стабільною стенокардією напруги, для лікування яких через низький артеріальний тиск і брадикардії можна використовувати β- адреноблокатори , верапаміл і дилтіазем . Доведено клінічну ефективність триметазидина при ХСН , включаючи постінфарктної серцеву недостатність. Особливу категорію

кардіологічних хворих, яким необхідно призначати триметазидин , складають літні люди і пацієнти з супутнім цукровим діабетом. Триметазидин не робить терапевтичного впливу при синдромі перенапруги міокарда і клімактеричній міокардіодистрофії у жінок.

**ПРИНЦИПИ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДУ:** - попередження і лікування тромбоутворення ( реперфузійна терапія) - фібринолітики ( стрептокіназа , альтеплаза ), прямі антикоагулянти (гепарин і низькомолекулярні гепарини), антиагреганти ( АСК , клопідогрель ); - усунення больового синдрому - наркотичні аналгетики (морфін, промедол ); при неефективності: в / в  $\beta$  - адреноблокатори ( пропранолол , метопролол ), нітрати; - усунення страху, емоційного збудження - транквілізатори ( діазепам ), нейролептики ( галоперидол ); - попередження блювоти - протиблювотні (метоклопрамід); - боротьба з гемодинамічними порушеннями : при гіпотонії - адреноміметики (дофамін, мезатон ), глюкокортикоїди ; при гіповолемії - кровозамінники ; при гіпертензії -  $\beta$  - адреноблокатори , інгібітори АПФ ; - боротьба із серцевою недостатністю ( СН ), кардіогенним шоком - інтраназально кисень; в залежності від тяжкості СН , стану гемодинаміки і ін. чинників: нітрати, інгібітори АПФ , петльові діуретики (фуросемід), антагоністи альдостерону ( спіронолактон , еплеренон ), кардіотоніки ( левосимендан , мілринон , добутамін , дофамін); - усунення порушень ритму - при тахіаритмії : лідокаїн , аміодарон ,  $\beta$  - адреноблокатори , дігосин ; при брадиаритмії : атропін; - обмеження некрозу - нітрати, перорально  $\beta$  - адреноблокатори ; - усунення порушень електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги - гідрокарбонат натрію, панангін і ін.

**Загальне матеріальне та навальньо-методичне забезпечення лекції:** Презентації, методичні рекомендації, аудіозапис лекції.

**Питання для самоконтролю:**

1. Укажіть антиангінальний препарат — донатор оксиду азоту:

А. Молсидомін

- В. Папаверин
- С. Триметазидин
- Д. Верапаміл
- Е. Нітрогліцерин

2. Укажіть те, що властиве нітратам:

- А. Вибірково розширюють гладенькі м'язи судин
- В. Знижують перед- і постнавантаження на серці
- С. Викликають синдром «обкрадання»
- Д. Покращують коронарний кровотік
- Е. Мають антиагрегаційну активність

3. Які небажані ефекти можуть викликати нітрати?

- А. Рефлекторна брадикардія
- В. Ортостатична гіпотензія
- С. Толерантність
- Д. Зниження внутрішньочерепного тиску
- Е. Синдром «відміни»

4. Який антиангінальний препарат одночасно має антиаритмічні властивості засобів I, II, III, IV класів?

- А. Атенолол
- В. Верапаміл
- С. Панангін
- Д. Аміодарон
- Е. Нікорандил

5. Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів застосовуються як антиангінальні тому, що:

- А. Розширюють судини, знижуючи перед- і постнавантаження на серці
- В. Селективно розширюють артерії, знижуючи постнавантаження на серці
- С. Селективно розширюють вени, знижуючи переднавантаження на серці
- Д. Зменшують потребу міокарда в кисні
- Е. Усувають коронарспазм

### **Список використаних джерел:**

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с

## Лекція № 8

**Тема: Антигіпертензивні та гіпертензивні лікарські засоби. Сучасні принципи лікування гіпертонічної хвороби Діуретичні засоби. Комплексна терапія хронічної серцевої недостатності.**

**Актуальність теми:** Діуретичні засоби — це лікарські препарати рослинного походження, неорганічної природи і синтетичні речовини, що мають здатність збільшувати діурез: 1) посилення процесів фільтрації (утворення первинної сечі); 2) гальмування процесів реабсорбції електролітів (передусім  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$ ) і води в канальцях нирок (утворення вторинної сечі). Можливість медикаментозного управління видільною здатністю нирок базується на знанні механізмів нейрогуморальної регуляції водно-сольового обміну і визначенні ролі нирок в утворенні і виведенні сечі. Нейрогуморальна регуляція водно-сольового обміну значною мірою здійснюється завдяки функціонуванню двох основних гомеостатичних процесів — що зберігає натрій і воду в організмі. Знання раціонального і безпечного застосування діуретичних засобів сприяє успішному лікуванню захворювань різної патології, у тому числі серцевої недостатності. До ліків, що регулюють АКТ, відносять цілу групу фармакотерапевтичних засобів з різними механізмами дії (від центрального до периферичного). Їх дуже умовно можна поділити на 2 групи: гіпертензивні (що підвищують АКТ) і гіпотензивні (що знижують АКТ). Гіпертензивні підрозділяють на дві групи, що застосовуються при: а) гострому зниженні АКТ (прямі і непрямі адреноміметики); б) так званих нейроциркуляторних дистоніях за гіпотонічним типом (адаптогени, ГАМК-ергічні засоби, психостимулятори). Гіпотензивні, у свою чергу, підрозділяють на засоби, що діють системно, і тому застосовуються для лікування як первинної (єсенціальної гіпертонічної хвороби), так і вторинної (симптоматичної), і тих, що регулюють локальний кровообіг (мозковий, коронарний, периферичний). Найбільше практичне значення для лікаря мають гіпотензивні засоби. Величина АКТ залежить від динамічної роботи серця (хвилинного, ударного об'єму), периферичного опору судин току крові, в'язкості крові, її електролітного

балансу та еластичності артерій. Велике значення має об'єм циркулюючої крові. Регулюються ці чинники нервовою й ендокринною системами, станом обміну речовин, кількістю рідини і солей у судинах. Дія гіпотензивних засобів може бути спрямована на різні ланки фізіологічної і біохімічної регуляції кров'яного тиску (нейротропні, міотропні, впливаючі на активність ренін-ангіотензивної системи та ін.).

**Мета:** Знати: фармакологію лікарських засобів, що впливають на діурез та кров'яний тиск. • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати діуретики, антигіпертензивні 3 та гіпертензивні препарати в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань діуретиків та ліків, які впливають на кров'яний тиск у практичній діяльності лікаря.

**Основні поняття:** поняття фармакокінетики, фармакодинаміки та фармакотоксикодинаміки лікарських засобів.\_

**План і організаційна структура лекції:** Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми, викладання основного матеріалу, висновки, відповіді на запитання.

#### **Зміст лекційного матеріалу:**

Сечогінні засоби (діуретики) надають прямий вплив на функціональний стан нефронів і підвищують натрійурез і діурез. Їх застосовують для лікування набрякового синдрому і артеріальної гіпертензії, прискорення елімінації отрут при отруєннях. Затримка солей і води в організмі із збільшенням гідратації тканин, утворенням набряків і скупчень рідини в порожнинах супроводжує багато захворювання нирок, печінки, серцево-судинну недостатність, гормональні дисфункції. Солі та вода швидко переміщуються з судинного русла в інтерстиціальну рідину

(загальна поверхня капілярних стінок становить  $20\ 000\ \text{м}^2$ ) і потім в клітини. Далеко НЕ всі лікарські засоби, що збільшують діурез, відносяться до групи сечогінних засобів. Наприклад, сечогінний ефект викликають лікарські засоби, що поліпшують кровопостачання нирок в результаті посилення серцевих скорочень (серцеві глікозиди) або розширення ниркової артерії (вазодилатори). Ці засоби застосовують для усунення набряків при серцевій недостатності. У нирках знаходиться близько 1 млн нефронів, в яких відбуваються фільтрація, реабсорбція і секреція. У судинних клубочках плазма крові фільтрується через мембрани капілярів і капсули нефрона з швидкістю 120 мл / хв. Через пори мембран проходять майже всі компоненти плазми, за винятком білків з великою молекулярною масою, речовин, пов'язаних з білками, і високомолекулярних ліпідів. У проксимальних звивистих каналцях з фільтрату реабсорбується 65%  $\text{Na}^+$ , також повертаються в кров  $\text{K}^+$ , 70%  $\text{Ca}^{2+}$ , 20-25%  $\text{Mg}^{2+}$ , іони хлору, бікарбонату, 80% фосфатів, амінокислоти, глюкоза, вітаміни, по осмотичному градієнту всмоктується вода. Первинна сеча в кінцевому відділі проксимальних каналців нагадує простий розчин натрію хлориду, ізоосмотичної інтерстиціальної рідини і плазмі крові. В середньому сегменті проксимальних каналців розташовані системи секреції органічних кислот (сечова, паміногіппурова кислоти, тіазиди, споріднені, сильнодіючі сечогінні засоби, антибіотики групи  $\beta$ -лактамів). У початковому і кінцевому сегментах секретуються органічні основи (креатинін, холін, прокаїнамід). У механізмах секреції беруть участь білки-транспортери органічних аніонів (кислот) і катіонів (основ). У низхідному коліні петлі нефрона вода по осмотичному градієнту реабсорбується в гіперосмотичному мозковому шарі нирки. Первинна сеча стає гіперосмотичною. У тонкому сегменті висхідного коліна петлі реабсорбується  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  і сечовина. У товстому сегменті висхідного коліна петлі реабсорбується 25%  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , 25%  $\text{Ca}^{2+}$ , 70-75%  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ . Первинна сеча стає спочатку ізоосмотичною, а потім, по мірі просування по висхідному коліну і всмоктування іонів, набуває гіпоосмотичного характеру. При цьому інтерстиціальна рідина мозкового шару стає гіперосмотичною, що

необхідно для реабсорбції води в низхідному коліні. У дистальних звивистих каналцях реабсорбується  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , 5%  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  без надходження в кровоносне русло води, секретуються  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$ . Первинна сеча зберігає гіпоосмотичність, яка встановилася в коліні петлі. У реабсорбції іонів в дистальних звивистих каналцях беруть участь гормони: • мінералокортикоїд альдостерон - підвищує реабсорбцію  $\text{Na}^+$  і стимулює секрецію  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$ ; • паратиреоїдін - збільшує реабсорбцію  $\text{Ca}^{2+}$  через канали апікальної мембрани і обмін  $\text{Na}^+$  /  $\text{Ca}^{2+}$  в базолатеральній мембрані. У збірних трубочках під впливом вазопресину (АДГ) реабсорбується вода в гіперосмотичній середі мозкового шару нирки, в кірковому сегменті тривають залежні від альдостерону реабсорбція  $\text{Na}^+$ , секреція  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$ , у внутрішньому мозковому відділі реабсорбується сечовина. Сеча стає гіперосмотичною.

Формування сечі регулюється каналцево-клубочковим зворотнім зв'язком при участі щільної плями. Вона розташоване в місці контакту товстого сегмента висхідного коліна петлі нефрона з приносних артеріол клубочка і складається з епітеліальних клітин, чутливих до концентрації  $\text{NaCl}$  в первинній сечі. Підвищена концентрація  $\text{NaCl}$  стимулює секрецію аденозину. Цей медіатор, звужуючи приносні артеріоли клубочків при участі  $\text{A}_1$ -рецепторів, обмежує фільтрацію. Крім того, щільна пляма регулює секрецію реніну юкстагломерулярними клітинами, також розташованими в стінці приносних артеріол. Мембрани нефроцитів виконують різні функції. • Апікальна (люменальна) мембрана - звернена в просвіт каналців і контактує з первинною сечею. • Базальна мембрана - звернена до міжклітинного простору і контактує з інтерстиціальною рідиною. • Латеральні мембрани - створюють міжклітинні щілини в ниркових каналцях.

**ТИПИ ТРАНСПОРТУ РЕЧОВИН В НИРКАХ ПАСИВНИЙ ТРАНСПОРТ** З допомогою пасивного транспорту в нефронах відбуваються: • фільтрація води через пори клітин і по міжклітинних щілинах в середу з більш високим осмотичним тиском; • проста дифузія ліпофільних молекул через клітинні мембрани за градієнтом концентрації; • дифузія іонів через іонні канали за електрохімічним градієнтом; •



полегшена дифузія (уніпорт) іонів за електрохімічним градієнтом з участю білків-транспортів; • симпорт (котранспорт) - полегшена дифузія катіона і аніона в одному напрямку при участі загального білка-транспортера (сімпортера); • антипорт (протитранспорта) - полегшена дифузія іонів з однаковим зарядом в протилежних напрямках при участі загального білка-транспортера (антипортера). Системи симпорта і антипорта функціонують в апікальній і базолатеральній мембранах нефроцитів. В процесі симпорта катіони  $\text{Na}^+$  проходять через апікальну мембрану за електрохімічним градієнтом і, нейтралізуючи негативний заряд всередині клітин, створюють умови для входу  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , амінокислот, глюкози. Аніони надходять за електрохімічним градієнтом через базолатеральну мембрану в інтерстиціальну рідину, знижують її позитивний заряд, що полегшує вихід  $\text{Na}^+$ .

Для антипорта необхідно зниження позитивного заряду первинної сечі після надходження  $\text{Na}^+$  до Нейроцитів через апікальну мембрану. В результаті утворюється електрохімічний градієнт для виходу  $\text{H}^+$  в просвіт каналців. У базолатеральній мембрані відбувається первинний транспорт аніонів  $\text{HCO}_3^-$  -- за електрохімічним градієнтом в інтерстиціальну рідину, пов'язаний з входом до Нейроцитів  $\text{Cl}^-$ .

**КЛАСИФІКАЦІЯ** За характером сечогінного ефекту розрізняють: • гідруретики, що викликають переважно водний діурез, - осмотичні діуретики; • салуретики, первинно пригнічують реабсорбцію іонів, - інгібітори карбоангідрози, сильнодіючі діуретики, тіазиди, тiazидоподібні і калійзберігаючі діуретики. За локалізацією сечогінної дії в нефроні розрізняють: • діуретики, переважно збільшують фільтрацію в клубочках, - диметилксантин; • діуретики, що пригнічують реабсорбцію: - в проксимальних звивистих каналцях - інгібітори карбоангідрози; - в петлі нефрона - осмотичні діуретики; - в товстому сегменті висхідного коліна петлі нефрона - сильнодіючі діуретики (інгібітори симпорта  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ ); - в дистальних звивистих каналцях - тіазиди, тiazидоподібні діуретики (інгібітори симпорта  $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ ); - в дистальних звивистих каналцях і кірковому сегменті збірних трубочок - калійзберігаючі діуретики. За силою сечогінної дії (в дужках вказана фракція іонів натрію,

яка екскретується) діуретики поділяють: • на сильні діуретики - сильнодіючі діуретики (15-25%);

• діуретики середньої сили - осмотичні діуретики (5-8%), тiazиди, тiazидоподібні діуретики (5-10%); • слабкі діуретики - диметилксантин, інгібітори карбоангідрази, калійзберігаючі діуретики (3-5%). За швидкістю настання і тривалості сечогінного дії виділяють: • діуретики, що викликають швидкий і нетривалий сечогінний ефект, - осмотичні і сильнодіючі діуретики; • діуретики з середньої швидкістю і тривалістю дії - диметилксантин, інгібітори карбоангідрази, тiazиди, калій-зберігаючі діуретики (триамтерен); • діуретики з відстроченим і тривалим сечогінним ефектом - тiazидоподібні діуретики, калійзберігаючі діуретики (антагоністи альдостерону). За впливом на кислотно-лужну рівновагу крові розрізняють: • діуретики, що викликають виражений метаболічний ацидоз, - інгібітори карбоангідрази; • діуретики, що викликають помірний метаболічний ацидоз, - калійзберігаючі діуретики; • діуретики, що викликають помірний метаболічний алкалоз, - сильнодіючі діуретики, тiazиди, тiazидоподібні діуретики.

За впливом на екскрецію іонів калію виділяють: • сильні калійуретики (діурез / калійурез = 1/1) - інгібітори карбоангідрази, тiazиди, тiazидоподібні діуретики; • середні калійуретики (діурез / калійурез = 1 / 0,75) - сильнодіючі діуретики (крім торасеміду); • малі калійуретики (діурез / калійурез = 1 / 0,25) - осмотичні діуретики; • калійзберігаючі діуретики. За впливом на екскрецію іонів кальцію розрізняють: • діуретики, що підвищують екскрецію  $Ca^{2+}$ , - сильнодіючі діуретики; • діуретики, що знижують екскрецію  $Ca^{2+}$ , - тiazиди, тiazидоподібні діуретики

**СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗБІЛЬШУЮТЬ ФІЛЬТРАЦІЮ ДИМЕТИЛКСАНТИНИ** До диметилксантинів відносять: • теофілін - 1,3-диметилксантин; • амінофілін - розчинна форма теофіліну, в склад входить 80% теофіліну і 20% етілендіаміна; • теобромін - 3,7-диметилксантин. В якості сечогінного засобу застосовують препарат теофіліну амінофілін. Теофілін, блокуючи  $A_1$ -рецептори аденозину, усуває їх гнітючий вплив на активність аденілатциклази і синтез цАМФ.

У великих дозах теофілін інгібує ізоферменти фосфодіестерази III, IV, V і затримує інактивацію

циклічних нуклеотидів. Таким чином під впливом амінофіліна в клітинах накопичується цАМФ. Амінофілін надає слабку сечогінну дію (підвищує екскрецію  $\text{NaCl}$  до 3- 5%) з допомогою декількох механізмів. • Підвищує кровопостачання нирок, оскільки посилює серцеву діяльність і розширює ниркову артерію. • Збільшує нирковий кровотік, в більшій мірі розширює приносні артеріоли, ніж виносні, в результаті стимулює клубочкову фільтрацію. • Укорочує контакт нефроцитів з сечею, прискорюючи її просування по каналцях. • Зменшує реабсорбцію води в низхідному коліні петлі нефрона, так як сприяє видаленню іонів і сечовини з мозкового шару нирок через розширені судини в кровотік з зменшенням осмотичного градієнта між первинною сечею і інтерстиціальною рідиною. • Пригнічує реабсорбцію  $\text{Na}^+$  в проксимальних каналцях в результаті інгібування під впливом цАМФ симпорта  $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$  через базолатеральну мембрану. Амінофілін приймають всередину і вводять внутрішньовенно при недостатності лівого шлуночка, артеріальною гіпертензії, порушеннях мозкового кровообігу, а також комбінують з сечогінними засобами, що погіршують нирковий кровотік. Сечогінний ефект після введення в вену розвивається через 15-30 хв і триває 2-3 ч. При прийомі всередину амінофілін може викликати диспепсичні розлади. При його швидкому внутрішньовенному введенні іноді виникають запаморочення, головний біль, серцебиття, нудота, блювота, судоми, артеріальна гіпотензія. При сенсibiliзації до етилендіаміну можливі розвиток ексфолиативного дерматиту і поява лихоманки. Амінофілін протипоказаний при значній артеріальній гіпотензії, пароксизмальній тахікардії, екстрасистолії, стенокардії, інфаркті міокарда, епілепсії.

**СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ПОДАВЛЯЮТЬ РЕАБСОРБЦІЮ В ПРОКСИМАЛЬНИХ ЗВИВИСТІСТИХ КАНАЛЬЦЯХ ІНГІБІТОРИ КАРБОАНГІДРАЗИ** Ацетазоламід ( діакарб ) за допомогою сульфонамідної групи блокує цінквмісний активний центр карбоангидрази різних тканин. На відміну від протимікробних сульфаніламідів у

ацетазоламідну сульфонамідну групу приєднано до ароматичного кільця, а до гетероциклу тіадіазіна. Карбоангідраза прискорює в 1000 разів реакції гідратації і дегідратації вугільної кислоти. У щітковій облямівці апікальної мембрани проксимальних каналців функціонує ізофермент карбоангідрази II, в цитоплазмі локалізована карбоангідраза IV. При блокаді карбоангідрази ацетазоламідом порушуються дегідратація вугільної кислоти в первинній сечі і її утворення в цитоплазмі нефроцитів, тому знижуються реабсорбція  $\text{Na}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$  і вихід в сечу  $\text{H}^+$ . Реакція сечі зміщується в лужну сторону ( $\text{pH} = 8,0$ ). Ацетазоламід підвищує екскрецію  $\text{Na}^+$  до 3-5%,  $\text{K}^+$  - до 70%,  $\text{HCO}_3^-$  - до 35%, значно збільшує виведення фосфатів (в лужному середовищі утворюються поганореабсорбуючі двоамінені фосфати), слабо підвищує виведення  $\text{Cl}^-$ , НЕ впливає на екскрецію  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , при тривалому застосуванні порушує секрецію сечової кислоти, погіршує кровотік в нирках. Ацетазоламід надає слабкий сечогінний ефект, так як в дистальних відділах нефрона компенсаторно зростає реабсорбція  $\text{NaHCO}_3$ . Невелика частина бікарбонату реабсорбується без участі карбоангідрази.  $\text{HCO}_3^-$ , збільшуючи негативний електричний заряд на апікальній мембрані дистальних відділів нефрона, стимулює секрецію  $\text{K}^+$ . Ацетазоламід підсилює екскрецію  $\text{HCO}_3^-$  в більшій мірі, ніж виведення  $\text{Cl}^-$ . Резерви бікарбонату поступово виснажуються, що викликає метаболічний гіперхлоремічний ацидоз. Через кілька днів терапії настає звикання до гіперхлоремічного ацидозу і посилення каналцево-клубочкового зворотного зв'язку.

Ацетазоламід блокує карбоангідразу НЕ тільки в нирках, але і в інших тканинах. • У війчастому (ціліарному) тілі очі гальмує секрецію внутрішньоочної рідини. • У м'якій мозковій оболонці пригнічує продукцію ліквору, що призводить до зниження внутрішньочерепного тиску і зменшення збудливості нейронів. • В парієтальних клітинах залоз шлунка порушує формування соляної кислоти. Ацетазоламід також розширює судини головного мозку і покращує мозковий кровотік, зменшує нейропатичний біль. Він добре всмоктується з кишечника. Сечогінна дія настає через 2 год після прийому, досягає максимуму через

6 год і триває 12 год. Зв'язок з білками плазми - 90-95%. Виводиться нирками в незміненому вигляді. Період напівелімінації становить 6-9 год. Ацетазоламід призначають всередину курсами по 3-5 днів з перервою на 2-3 дня. Перерва необхідна, щоб заповнити лужні резерви крові і компенсувати гіперхлоремічний ацидоз.

Ацетазоламід застосовують для курсового лікування відкритокутової глаукоми і купірування глаукоматозного кризу, терапії внутрішньочерепної гіпертензії, гідроцефалії, дисциркуляторної енцефалопатії, парціальних припадків і абсансів при епілепсії, посттравматичного головного болю, гострої гірської хвороби. Його призначають також при серцево-легеневої недостатності, емфіземі легенів, для корекції гіпохлоремічного алкалозу, гіперкаліємії і гіперфосфатемії. Ацетазоламід, створює лужну реакцію сечі, можна використовувати для розчинення цистинових каменів в нирках і для лікування неважких отруєнь ліками-кислотами (саліцилатами, барбітуратами), оскільки в лужному середовищі органічні кислоти дисоціюють, втрачають розчинність в ліпідах і здатність реабсорбуватись простою дифузією.

В останній час ацетазоламід застосовують при центральній формі синдрому нічного апное, включаючи апное новонароджених. Ця форма апное характеризується порушенням дихання та зменшенням насичення крові киснем без змін механічних властивостей легень і прохідності дихальних шляхів. Центральне нічне апное виникає в результаті пошкодження дихального центру і хеморецепторних зон при неврологічних захворюваннях, вегетативних і альвеолярних гіповентиляційних розладах, серцевої недостатності. У новонароджених причиною нічного апное є знижена чутливість дихального центру до вуглекислого газу, епізоди апное провокуються різким закидання голови, блювотою, болем, перегріванням. Лікувальна дія ацетазоламідів при центральному нічному апное засноване на розвитку гіперхлоремічного ацидозу, підвищує збудливість дихального центру. При застосуванні ацетазоламідів можливий ряд побічних ефектів. • Виражена гіпокаліємія. • гіперхлоремічний ацидоз. • формування в нирках каменів через осадження

фосфату кальцію в лужному середовищі. • Зниження кислотності шлункового соку. • Лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія. • Алергічні реакції, в рідкісних випадках - алергічний (еозинофільний) міокардит.

Гіпокаліємія проявляється сонливістю, порушенням орієнтації, парестезіями, паралітичною непрохідністю кишечника, нефропатією, порушеннями серцевого ритму. Для корекції гіпокаліємії обмежують вживання кухонної солі (2,0-2,5 г / добу), призначають дієту, збагачену калієм, застосовують калію і магнію аспарагінат. При важкому гіперхлоремічному ацидозі внутрішньовенно вводять натрію гідрокарбонат. Ацетазоламід протипоказаний при тяжкій дихальній недостатності (через неможливість компенсації метаболічного ацидозу збільшенням вентиляції легенів), уремії, цукровому діабеті, недостатності надниркових залоз, гіпокаліємії, схильності до ацидозу, в перші 3 міс вагітності. У хворих на цироз печінки терапія ацетазоламідом, посилюючи гіпокаліємію, створює небезпеку печінкової енцефалопатії (збільшується реабсорбція аміаку).

**ОСМОТИЧНІ СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ** Осмотичні діуретики є високополярними речовинами (манітол, сечовина). Шестиатомний спирт манітол НЕ проникає через гістогематичні бар'єри (за винятком гломерулярного фільтра), сечовина має слабку здатність надходити з кровоносного русла в інтерстиціальну рідину. При внутрішньовенному введенні манітолу і сечовини значно зростає осмотичний тиск крові, що викликає перехід води з клітин і міжклітинної простору в кров. ОЦК спочатку збільшується, але потім по мірі розвитку сечогінного ефекту зменшується. Осмотичні діуретики знижують в'язкість крові, стимулюють секрецію предсердного натрійуретичного пептиду, пригнічують продукцію реніну. В якості сечогінного засобу використовують гідруретик маннітол. Він покращує кровопостачання нирок, стимулюючи утворення судинорозширювальних факторів - простагландину E<sub>2</sub> і простацикліну в ендотелії ниркової артерії. Добре фільтрується в клубочках, але як полярна речовина НЕ реабсорбується. Підвищує осмотичний тиск первинної сечі, сприяє видаленню іонів і сечовини з

мозкового шару нирок через розширені судини в кровотік. В результаті ліквідується осмотичний градієнт, необхідний для реабсорбції води з спадного коліна петлі нефрона. У висхідне коліно надходить розбавлена сеча з низькою концентрацією NaCl, що знижує градієнт реабсорбції іонів. Маннітол збільшує екскрецію Na + до 5-8%, помірно збільшує екскрецію K + , H + , Ca 2+ , Mg 2+ , Cl - , HCO 3 - і фосфатів, варіабельно змінює кислотнолужну рівновагу крові - може викликати як ацидоз, так і алкалоз. Маннітол вводять внутрішньовенно в вигляді 10-20% розчинів. Діурез посилюється через 15-20 хв і зберігається на підвищеному рівні в протягом 4-5 ч. Період напівелімінації маннітола становить 0,25-1,7 год.

Маннітол застосовують в якості дегідратуючого і сечогінного засобу по наступним показаннями. • Гострий приступ глаукоми і підготовка хворих глаукомою до хірургічного лікування. • набряк мозку у пацієнтів з неушкодженим ГЕБ. Маннітол знижує внутрішньочерепний тиск на 60-80% і зменшує набухання нейронів, стабілізує лізосоми, пригнічує перекисне окислення ліпідів. • Гострий канальцевий некроз при шоці, сепсисі, гемолітичній реакції і інтоксикаціях. Маннітол покращує кровопостачання нирок і збільшує фільтрацію, видаляє детрит з канальців, знижує концентрацію нефротоксинів в первинній сечі, протидіє набуханню нефроцитів. • Гіпоосмолярний діалізний синдром. Маннітол перешкоджає швидкому зниженню осмотичного тиску позаклітинної рідини і набухання клітин, падіння артеріального тиску і розвитку набряку головного мозку. • Профілактика ішемії нирок при операціях з екстракорпоральним кровообігом. • Необхідність гемодилуції і форсованого діурезу при отруєннях (до настання стадії анурії). Передозування осмотичними діуретиками супроводжується сильною дегідратацією, артеріальної гіпотензією, тромбозом, спрагою, диспепсичними розладами і галюцинаціями. При травматичному набряку мозку осмотичні діуретики, проникаючи через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр, залучаючи за собою воду.

**СИЛЬНОДІЮЧІ ДІУРЕТИКИ (ІНГІБІТОРИ СИМПОРТА Na<sup>+</sup> -K<sup>+</sup> - 2Cl)** Сильнодіючі діуретики надають найбільш потужну сечогінну дію. За силою сечогінної дії їх можна розташувати в спадному порядку:

буметанід > торасемід > фуросемід > етакринова кислота. Сильнодіючі діуретики є органічними кислотами. Фуросемід і буметанід мають сульфонамідну групу, торасемід є похідним сульфонілсечовини, етакринова кислота - проліка, похідне діхлорфеноксисукусної кислоти. Активне з'єднання утворюється після зв'язування метиленової групи етакриновою кислоти з сульфгідрильною групою цистеїну. Сильнодіючі діуретики секретуються в проксимальних звивистих каналцях при участі транспортера органічних аніонів 3-го типу, надходять в первинну сечу і з її струмом досягають товстого сегмента висхідного коліна петлі нефрона. Тут, в апікальній мембрані нефроцитів, вони інгібують симпорт  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ , блокуючи ділянку зв'язування  $\text{Cl}^-$  на білці-сінпортері. Сильнодіючі діуретики підвищують синтез простагландинів групи E і простагланіну з арахідонової кислоти жирових депо. Ці речовини розширюють ниркові артерії і покращують кровопостачання нирок. У нефроцитах діуретики інактивують  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -залежну АТФазу базолатеральної мембрани, мікосомальну  $\text{Ca}^{2+}$ -залежну АТФазу, аденилатциклазу, фосфодіестеразу, дегідрогеназу простагландинів, порушують тканинне дихання. Під впливом сильнодіючих діуретиків фракція  $\text{Na}^+$ , яка екскретується, збільшується до 15-25%, зростає екскреція  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ . Діуретики з сульфонамідною групою, пригнічуючи карбоангідразу в проксимальних звивистих каналцях, стимулюють екскрецію  $\text{HCO}_3^-$  і фосфатів. Етакринова кислота послаблює дію вазопресину (АДГ) в збірних трубочках. В просвіті висхідного коліна петлі зменшується позитивний заряд, що викликається в нормі циклічним транспортом  $\text{K}^+$ . Це зменшує реабсорбцію  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$ , розвивається виражена гіпомагніємія. Втрату  $\text{Ca}^{2+}$  компенсує його реабсорбція в дистальних звивистих каналцях. У дистальних каналцях і кірковому сегменті збірних трубочок у відповідь на надходження великої кількості  $\text{NaCl}$  і води відбувається надлишкова секреція  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$ . Гіпокаліємія в найменшій мірі розвивається при 14 прийомі торасеміду внаслідок його антагонізму з альдостероном. Торасемід пригнічує секрецію альдостерону корою наднирників і порушує його зв'язування з рецептором в нефроцитах дистальних



звивистих каналців. Сильнодіючі діуретики викликають метаболічний гіпохлоремічний алкалоз, так як збільшують секрецію в сечу  $H^+$ , в більшій мірі підвищують екскрецію  $Cl^-$ , ніж  $HCO_3^-$ . Сечогінна дія фуросеміду і торасеміду зберігається при зниженні клубочкової фільтрації до 5-10 мл / хв, інші діуретики ефективні при клубочкової фільтрації НЕ менш 30 мл / хв. Сильнодіючі діуретики послаблюють Канальцево-клубочковий зворотний зв'язок, перешкоджаючи входу  $NaCl$  в клітини щільної плями, а також гальмують секрецію реніну. Сильнодіючі діуретики розширюють артерії і вени. Розширення артерій викликає гіпотензію. Венозне депонування крові знижує переднавантаження на серце. Позаклітинна вода видаляється з тканин через розширені вени в кров. У гладких м'язах судин сильнодіючі діуретики блокують симпорт  $Na^+ - K^+ - Cl^-$  із зменшенням в цитоплазмі змісту  $Na^+$  і активацією функції  $Na^+ / Ca^{2+}$  - обмінника. Цей обмінник повертає в гладкі м'язи іони натрію в обмін на видалення у позаклітинне середовище іонів кальцію. Як відомо, збільшення ОЦК і вмісту  $Na^+$  в крові необхідно в початковому періоді ХСН для підтримки серцевого викиду і достатнього кровопостачання органів. При збільшенні діастолічного обсягу і тиску крові в лівому шлуночку посилюються серцеві скорочення по механізму Франка-Старлінга. В подальшому, по мірі прогресування захворювання, виникає міогенна дилатація зі зменшенням сили серцевих скорочень. Діуретики підвищують венозне депонування крові (вже в перші 10 хв після внутрішньовенного введення), зменшують ОЦК і тиск наповнення лівого шлуночка (переднавантаження), створюючи умови для відновлення механізму Франка-Старлінга і посилення скорочувальної функції міокарда. Хворим з систолічною дисфункцією лівого шлуночка і застоєм крові (III функціональний клас ХСН) сильнодіючі діуретики, а також гідрохлоротіазід і споріднені діуретики призначають як можна пізніше протягом захворювання: при недостатній ефективності інгібіторів АПФ і обмеження вживання кухонної солі (до 5 г / добу) і рідини (до 1,5 л / добу). Діуретики призначають в малих дозах, комбінують з інгібіторами АПФ, блокаторами АТ<sub>1</sub>-рецепторів, β-адреноблокаторами. Калійзберігаючі діуретики додають, якщо інгібітори АПФ НЕ усувають

гіпокаліємію. Торасемід в малих дозах (2,5-5,0 мг / добу) знижує АТ і перешкоджає ремоделюванню серця без впливу на добову екскрецію іонів і води. Показання до застосування сильнодіючих діуретиків наступні. • Гостра та хронічна серцева недостатність (II-III функціонального класу). • набряк легень, серцева астма. • Цироз печінки з портальною гіпертензією і асцитом. • набряки при нефротичному синдромі. • Гіпертонічний криз, еклампсія. • Артеріальна гіпертензія (застосовують торасемід). 15 • Необхідність форсованого діурезу при отруєннях водорозчинними токсинами. • Гіперкальціємічний криз при тривалому постільному режимі, грубої пальпації паращитовидних залоз, прийомі антацидних засобів. При лікуванні сильнодіючими діуретиками можливий ряд побічних ефектів. • Гіпокаліємія і гіпомагніємія (рідше - гіпокальціємія). • Гіпохлоремічний алкалоз. • Дегідратація, що раптово виникає профузний діурез (за добу виділяється до 6-10 л води). • Погіршення екскреції сечовини і креатиніну. • Ортостатична гіпотензія. • Неврит слухового нерва з оборотною нейросенсорною приглухуватістю (порушуються електролітний гомеостаз ендолімфи внутрішнього вуха і постачання киснем клітин спірального органу). • Гіперурікемія з загостренням подагри (знижується секреція сечової кислоти в проксимальних звивистих каналцях через конкуренцію з діуретиками за зв'язок з білками-транспортерами, зростає реабсорбція сечової кислоти у відповідь на значну втрату рідини). • Гіперглікемія (порушуються транспорт глюкози через мембрани клітин печінки і скелетних м'язів і її внутрішньоклітинна утилізація, зменшуються секреція інсуліну і активність рецепторів цього гормону). • Збільшення концентрації в плазмі крові холестерину атерогенних ЛНЩ, тригліцеридів, зниження вмісту холестерину ЛВЩ (в перші 3-6 міс терапії). • Інтерстиціальний нефрит. • Формування в нирках оксалатних і фосфатних каменів. • Гострий панкреатит (дуже рідко). • Шкірна висипка, фотодерматоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, диспепсичні розлади. Специфічні побічні ефекти етакринової кислоти: шлункові кровотечі у хворих на виразкову хворобу, біль по ходу вени і тромбофлебіт при внутрішньовенному введенні. Етакринова кислота володіє вираженою ото і вестібুলотоксичністю. Як правило, етакринову

кислоту призначають при непереносимості діуретиків з сульфонамідною групою. Торасемід лише незначно змінює концентрацію сечової кислоти, глюкози і холестерину в крові, НЕ викликає гіпокаліємії, гіпомагніємії і гіпокальціємії. При раптовому припиненні терапії сильнодіючими діуретиками іноді виникає синдром віддачі зі значним зниженням сечоформування і вираженим калійурезом. Виняток становить припинення прийому діуретика тривалої дії торасеміду, НЕ супроводжується затримкою іонів натрію і води і екскрецією іонів калію. Сильнодіючі діуретики протипоказані при гіпокаліємії, дегідратації, алкалозі, печінкової недостатності (підсилюють печінкову енцефалопатію), важкої ниркової недостатності, механічної непрохідності сечовивідних шляхів, цукровому діабеті, панкреатиті, підвищеної чутливості, терапії 16 аміноглікозидними антибіотиками (посилюється вестибуло- і ототоксичність), в першій половині вагітності (погіршують плацентарний кровотік), у час грудного вигодовування. Етакринову кислоту НЕ призначають при виразковій хворобі і дітям до двох років.

**СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ПОДАВЛЯЮТЬ РЕАБСОРБЦІЮ У ДИСТАЛЬНИХ ЗВИТИХ КАНАЛЬЦЯХ ТІАЗИДИ Й ТІАЗИДОПОДІБНІ ДІУРЕТИКИ (ІНГІБІТОРИ СИМПОРТА  $Na^+ - Cl^-$ )** Найбільш популярний засіб групи тіазидів - похідне бензотіадіазина з сульфонамідною групою гідрохлортіазид. Гідрохлортіазид є слабкою кислотою і, подібно до сильнодіючих діуретиків, піддається секреції в проксимальних звивистих каналцях (за допомогою транспортера органічних аніонів 1-го типу). Із струмом первинної сечі він досягає початкових відділів дистальних звивистих каналців. Пригнічує їх в апікальній мембрані симпорт  $Na^+ + Cl^-$  - , приєднуючись до ділянки зв'язування  $Cl^-$  - на білці-симпортері. Помірно інгібує карбоангідразу в проксимальних звивистих каналців, порушує біоенергетику нирок, пригнічує транспорт жирних кислот з крові до Нефроцитів. Гідрохлортіазид НЕ змінює або погіршує кровопостачання нирок. Його сечогінний ефект припиняється у пацієнтів з клубочкової фільтрацією нижче 30 мл / хв. При важких формах серцевої і ниркової недостатності сечогінна дію відсутня. Під впливом гідрохлортіазиду збільшується екскреція  $Na^+$  (до 5-10%),  $K^+$ ,  $H^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cl^-$ , незначно

зростає виведення  $\text{HCO}_3^-$  і фосфатів, затримується в крові  $\text{Ca}^{2+}$ . Реабсорбція  $\text{Ca}^{2+}$  посилюється в проксимальних звивистих каналцях і петлі нефрона за механізмом обміну  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ . Гіперкальціємія пригнічує секрецію паратиреоїдних парациотовидними залозами, що порушує реабсорбцію  $\text{Mg}^{2+}$  в товстому сегменті висхідного коліна петлі.  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$  секретується в дистальних звивистих каналцях і кірковому сегменті збірних трубочок далі місця дії гідрохлоротіазиду. Помірний сечогінний ефект гідрохлоротіазиду обумовлений скромною роллю дистальних звивистих каналців в реабсорбції  $\text{Na}^+$ . Гідрохлортіазид НЕ порушує Канальцево-клубочкового зворотного зв'язку. Аналогічно сильнодіючим діуретикам він викликає гіпохлоремічний алкалоз. Гідрохлортіазид значно знижує артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії, так як зменшує ОЦК і розширює судини. У гладких м'язах артерій і вен він порушує вхід  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  і води, зменшує щільність і чутливість циторецепторів, що реагують на судинозвужувальні речовини. Гіпотензивний вплив гідрохлортіазиду втрачається після видалення нирок і при негативному балансі  $\text{Na}^+$  у експериментальних тварин. Гідрохлортіазид НЕ розширює судини в експериментах *in vitro*. 17 Гідрохлортіазид призначають хворим на артеріальну гіпертензію, особливо він ефективний при ізольованій систолічній і низькоренівової об'ємзалежній артеріальній гіпертензії у літніх хворих. Ефективність гідрохлортіазиду вище у жінок. Лікувальний ефект настає через 2-4 тижнів курсового прийому, при цьому значно знижується ризик мозкового інсульту, інфаркту міокарда і ХСН. Гідрохлортіазид зазвичай призначають в добовій дозі 12,5 мг. Максимальна добова доза становить 25 мг. При відсутності гіпотензивної дії в цій дозі терапію доповнюють калійзберігаючим діуретиком, інгібітором АПФ, блокатором АТ 1 - рецепторів або  $\beta$ -адреноблокатором (Не доведена ефективність комбінації з блокаторами кальцієвих каналів). Перевагою гідрохлортіазиду є кальційзберігаюча дія, яка перешкоджає прогресуванню остеопорозу у літніх хворих і розвитку сечокам'яної хвороби. Більш того, при остеопорозі гідрохлортіазид підвищує концентрацію в крові маркерів новоутворення кістки - N-телопептиду і остеокальцину, знижує

концентрацію маркерів резорбції кісткової тканини - оксипроліна і лужної фосфатази. Гідрохлортіазид всмоктується з кишечника (65-75%), надає сечогінну дію через 1-2 год після прийому і протягом 10-12 ч. Виводиться з організму в незміненому вигляді, має період напівелімінації 2,5 ч. Гідрохлортіазид призначають всередину в протягом 3-7 днів з перервою на 3-4 дні або при тривалій терапії - 2-3 рази на тиждень. Показання до застосування гідрохлортіазиду наступні: • ХСН (II-III функціонального класу); • артеріальна гіпертензія (самостійно і в комбінації з антигіпертензивними засобами); • цироз печінки з портальною гіпертензією і асцитом; • набряки при нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, за винятком важких форм з порушенням клубочкової фільтрації; • нефрогенний нецукровий діабет; • набряки, викликані терапією АКТГ і глюкокортикоїдами; • гіпокальціємія, остеопороз, гіпервітаміноз D; • бромізм (перешкоджає зв'язуванню Br із симпортером Na + -Cl - ). Побічні ефекти гідрохлортіазиду є дозозалежними і частково збігаються з небажаною дією сильнодіючих діуретиків. У ряду хворих при терапії з'являються: • гіпокаліємія, гіпомагніємія (небезпека шлуночкової тахікардії типу «піруета» і фібриляції шлуночків, некрозу і фіброзу міокарда, збільшення ризику раптової серцевої смерті); • гіперкальціємія; • гіпохлоремічний алкалоз (частіше при безсолевої дієті, втрати хлоридів в зв'язку з блювотою або діареєю); • посилення гіперурикемії у хворих на подагру; • ортостатична гіпотензія; 18 • підвищення концентрації в плазмі крові тригліцеридів і холестерину ЛНЩ; • гіперглікемія, інсулінорезистентність (виникає в результаті гіпокаліємії); • запаморочення, головний біль, ксантопісія, слабкість; • анорексія, диспепсичні розлади, загострення панкреатиту і холециститу; • зниження лібідо, еректильна дисфункція; • шкірна висипка, фотодерматоз, тромбоцитопенія. Гідрохлортіазид незначно збільшує ризик розвитку карциноми нирок, хоча відомо, що на 1 випадок карциноми доводиться запобігання 20-40 інсультів і 4-18 смертей. Гідрохлортіазид протипоказаний при гіпокаліємії, важкій нирковій і печінковій недостатності, порушеннях мозкового кровообігу, подагрі, підвищеної чутливості до сульфаніламідів, в першій половині вагітності і

під час грудного вигодовування. Призначення гідрохлортіазиду хворим на цукровий діабет 2-го типу оцінюється неоднозначно: з одного боку, він викликає гіперглікемію, з іншого - небажані метаболічні ефекти компенсуються профілактикою серцево-судинних ускладнень цукрового діабету. Тіазидоподібні діуретики мають сульфонамідну групу, по механізму дії близькі до гідрохлортіазиду, відрізняються повільним виведенням нирками і більшою тривалістю сечогінного ефекту. До засобам цієї групи відносяться: • хлорталідон; • клопамід; • індапамід. Тіазидоподібні діуретики приймають всередину. Показання до призначення хлорталідону і Клопаміду такі ж, як для гідрохлортіазиду. Індапамід застосовують при артеріальній гіпертензії. У дозі 2,5 мг він надає тільки гіпотензивний вплив, так як 80% молекул накопичуються в стінці артерій. Індапамід стимулює синтез простагландину E<sub>2</sub> і простагліну в ендотелії, послаблює реакцію гладких м'язів на пресорні фактори, перешкоджає входу в гладкі м'язи Ca<sup>2+</sup> по потенціалозалежним каналам L-типу, викликає регрес гіпертрофії лівого шлуночка, проявляє властивості антиагреганта, зменшує мікроальбумінурію. Знижує АТ у 80% хворих, резистентних до терапії інгібіторами АПФ. Помірна сечогінна дія індапаміду розвивається до кінця 1-го тижня курсової терапії і стає максимальним через 3 міс. Споріднені діуретики переносяться краще, ніж гідрохлортіазид. Вони в меншій мірі порушують метаболізм ліпідів і вуглеводів. Більш того, індапамід збільшує в крові хворих на артеріальну гіпертензію концентрацію ЛВЩ, знижує концентрацію ЛНЩ і тригліцеридів, підвищує толерантність до глюкози. При ХСН лікування індапамідом проводять з обережністю внаслідок подовження інтервалу Q-T з небезпекою виникнення порушень серцевого ритму.

**СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ПОДАВЛЯЮТЬ РЕАБСОРБЦІЮ У ДИСТАЛЬНИХ ЗВИТИХ КАНАЛЬЦЯХ І ЗБІРНИХ ТРУБОЧКАХ**

**КАЛІЙЗБЕРІГАЮЧИ ДІУРЕТИКИ** У головних нефроцитах кінцевої ділянки дистальних звивистих каналців і коркового сегмента збірних трубочок Na<sup>+</sup> реабсорбується через іонні канали апікальної мембрани без участі білків-транспортів. Вхід Na<sup>+</sup> по іонним каналам в Нефроцитах, викликаючи деполяризацію апікальної мембрани, відкриває АТФ-залежні

канали для виходу  $K^+$  в первинну сечу. Систему обміну  $Na^+ / K^+$  активує мінералокортикоїд альдостерон. У вставних нефроцитах секретується  $H^+$  за допомогою протонної АТФази апікальної мембрани. Калійзберігаючі діуретики, порушуючи реабсорбцію  $Na^+$ , перешкоджають деполяризації апікальної мембрани головних нефроцитів, що веде до затримки  $K^+$  в крові. Діуретики також зменшують секрецію  $H^+$  протонної АТФази вставних нефроцитів. Сечогінний ефект калійзберігаючих засобів слабкий, так як в дистальних відділах нефрона реабсорбується невелика кількість  $Na^+$ . Діуретики збільшують фракцію  $Na^+$ , яка екскретується, тільки до 3-5%, помірно підвищують виведення  $Cl^-$ , зберігають в організмі  $K^+$ ,  $H^+$  і  $Mg^{2+}$ , мало змінюють нирковий кровотік і фільтрацію. Калійзберігаючі діуретики при призначенні одночасно з сильнодіючими діуретиками і тіазидами усувають компенсаторне посилення реабсорбції  $Na^+$  в дистальних відділах нефрона, а також зменшують гіпокаліємію. Засоби цієї групи поділяють на антагоністи альдостерону і блокатори натрієвих каналів.

**АНТАГОНІСТИ АЛЬДОСТЕРОНУ**

Альдостерон надходить з крові до нефроцитів кінцевої ділянки дистальних звивистих каналців і коркового сегмента збірних трубочок через базолатеральну мембрану. У цитоплазмі він зв'язується з рецептором мінералокортикоїдів. Комплекс «альдостерон-рецептор» транспортується в ядро, де взаємодіє з ДНК і збільшує експресію генів, відповідальних за синтез сигнальних альдостероніндукованих білків (АІБ). Ці білки мають такі ефекти.

- Сприяють новоутворення і підвищують проникність натрієвих каналів апікальної мембрани.
- Активують  $Na^+$ ,  $K^+$ -залежну АТФазу базолатеральної мембрани.
- Підвищують синтез АТФ в мітохондріях.

В результаті альдостерон збільшує реабсорбцію  $Na^+$  і секрецію  $K^+$ . Рецептори мінералокортикоїдів локалізовані також на плазматичній мембрані нервових клітин, кардіоміоцитів, ендотелію і гладких м'язів судин, мезангіальних клітин нирок, фібробластів, моноцитів. Активація мембранних рецепторів супроводжується відкриттям кальцієвих каналів і експресією протеїнкінази С. Альдостерон викликає гіпертрофію і фіброз міокарда, гіпертрофію і гіперплазію гладких м'язів судин, послаблює

продукцію NO в ендотелії, погіршує нирковий кровотік, підвищує формування інгібітору активатора плазміногену 1-го типу з небезпекою мікротромбозів і фіброзу ниркових каналців.

**АНТАГОНІСТИ АЛЬДОСТЕРОНУ** Альдостерон надходить з крові до нефроцитів кінцевої ділянки дистальних звивистих каналців і коркового сегмента збірних трубочок через базолатеральну мембрану. У цитоплазмі він зв'язується з рецептором мінералокортикоїдів. Комплекс «альдостерон-рецептор» транспортується в ядро, де взаємодіє з ДНК і збільшує експресію генів, відповідальних за синтез сигнальних альдостероніндукованих білків (АІБ). Ці білки мають такі ефекти. • Сприяють новоутворення і підвищують проникність натрієвих каналів апікальної мембрани. • Активують  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -залежну АТФазу базолатеральної мембрани. • Підвищують синтез АТФ в мітохондріях. В результаті альдостерон збільшує реабсорбцію  $\text{Na}^+$  і секрецію  $\text{K}^+$ . Рецептори мінералокортикоїдів локалізовані також на плазматичній мембрані нервових клітин, кардіоміоцитів, ендотелію і гладких м'язів судин, мезангіальних клітин нирок, фібробластів, моноцитів. Активація мембранних рецепторів супроводжується відкриттям кальцієвих каналів і експресією протеїнкінази С. Альдостерон викликає гіпертрофію і фіброз міокарда, гіпертрофію і гіперплазію гладких м'язів судин, послаблює продукцію NO в ендотелії, погіршує нирковий кровотік, підвищує формування інгібітору активатора плазміногену 1-го типу з небезпекою мікротромбозів і фіброзу ниркових каналців. 20 Альдостерон як ліпофільна речовина добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр і, крім того, синтезується в ЦНС. Антагоністом альдостерону стероїдної структури (17-спіролактон) є спіронолактон. Цей діуретик по конкурентному принципу зв'язується з рецепторами мінералокортикоїдів в нефроцитах. Комплекс «спіронолактонрецептор» НЕ володіє біологічною активністю і НЕ стимулює синтезу АІБ. На тлі дії спіронолактона через дефіциту АІБ знижуються кількість і проникність натрієвих каналів, активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  залежної АТФази і енергозабезпечення її функції. Сечогінний ефект спіронолактону виражений при високій концентрації альдостерону в крові і розвивається



тільки через 2-3 днів після початку курсової терапії. Тривалий латентний період необхідний для руйнування раніше синтезованих АІВ. Спіронолактон також пригнічує альдостеронсинтазу і пригнічує синтез альдостерону, блокує  $5\alpha$ -редуктазу, каталізує формування більш активної  $\alpha$ -ізомера альдостерону. Спіронолактон, послаблюючи активуючий вплив альдостерону на розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів і проліферацію фіброзної тканини в серце, підсилює серцеві скорочення, полегшує діастолічне розслаблення серця, перешкоджає шлуночковій аритмії, викликаній круговою хвилею збудження. Спіронолактон пригнічує продукцію предиктора ремоделювання міокарду - мозкового натрійуретичного пептиду. Помірно знижує артеріальний тиск і постнавантаження на серце, надає ендотелійпротективну дію із збільшенням формування NO і простагліну, перешкоджає розвитку гіпертрофії і гіперплазії гладких м'язів артерій і розвитку атеросклерозу. Спіронолактон володіє низькою біодоступністю при прийомі всередину (30%), так як піддається пресистемній елімінації. Бере участь в ентерогепатичній циркуляції, в значній мірі (90%) зв'язується з білками плазми, виводиться з сечею в незміненому вигляді (20-35%). Утворює активні метаболіти - канренон і  $7\alpha$ -тіометилспіронолактон. Вони відрізняються від спіронолактону великим аффінітетом до рецепторів мінералокортикоїдів і в меншій мірі зв'язуються з рецепторами андрогенів і прогестерону. Період напівелімінації спіронолактону становить 1,6 год, канренону - 16,5 ч. При ХСН період напівелімінації збільшується. Показання до застосування спіронолактону наступні. • Первинний гіперальдостеронізм, або синдром Конна, - пухлина або двостороння гіперплазія кори надниркових залоз з низькореніною гіпокаліємічною артеріальною гіпертензією і переважним підвищенням діастолічного АТ. • Систолічна і діастолічна серцева недостатність III-IV функціонального класу: при ХСН збільшується секреція альдостерону на тлі гіперактивності РАС і порушується інактивація альдостерону в печінці. • Артеріальна гіпертензія (в дозах, що перевищують 100 мг / добу, в комбінації з тiazидами і тiazидоподібними діуретиками). • Гіпокаліємія. • гіперандрогенемія у жінок. Спіронолактон може викликати ряд побічних

ефектів. 21 • Гіперкаліємію. • Метаболічний ацидоз (високий ризик при цирозі печінки). • гінекомастія і імпотенцію у чоловіків, огрубіння голосу і порушення менструацій у жінок (блокує рецептори андрогенів і активує рецептори прогестерону). • Діарею, гастрит, пептичну виразку шлунка, ускладнену кровотечею (порушуються процеси репарації в слизовій оболонці шлунка). • Головний біль, тремор, атаксія, сонливість. • Шкірний висип, тромбоцитопенія. Спіронолактон, ліквідуючи гіпокалігестію, підсилює терапевтичну дію серцевих глікозидів, хоча прискорює біотрансформацію дигитоксину і зменшує поглинання серцевих глікозидів міокардом. При тривалому лікуванні спіронолактоном в великих дозах описані випадки раку молочної залози.

**БЛОКАТОРИ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ** Прямий блокатор натрієвих каналів апікальної мембрани і протонної АТФази кінцевого ділянки дистальних звивистих каналців і коркового сегмента збірних трубочок триамтерен має нестероїдні структуру. Це похідне птеридина, аналог ксантоптеріна (пігменту крил метеликів). Як органічна основа триамтерен секретується в проксимальних звивистих каналцях, із струмом сечі досягає апікальної мембрани епітелію дистальних звивистих каналців і коркового сегмента збірних трубочок. Триамтерен викликає сечогінний ефект незалежно від концентрації альдостерону в крові. Після його прийому всередину збільшення діурезу настає через 2-4 год і триває 7-9 ч. Триамтерен помірно (50-70%) всмоктується в кишечнику. Близько 50-80% його молекул пов'язані з білками плазми, 90% дози метаболізується в печінці, в тому числі утворюється активне похідне - 4-гідроксітриамтерену. Метаболіти триамтерена виводяться з сечею і жовчю. Період напівелімінації становить 4,2 год. Триамтерен призначають при: • гіпокаліємії; • отруєнні літієм (літій транспортується до нефроцитів по натрієвих каналах апікальної мембрани); • синдромі Лиддла, або псевдогіперальдостеронізмі (в дистальних звивистих каналцях і збірних трубочках посилюються реабсорбція  $\text{Na}^+$  і секреція  $\text{K}^+$ , як при надлишку альдостерону, хоча його концентрація в крові нормальна, виникає гіпоренінова артеріальна гіпертензія із збільшенням ОЦК). Для профілактики гіпокаліємії при тривалій терапії

гідрохлоротіазидом застосовують комбіновані засоби: • триампур композитум, триамтезід (містять 25 мг триамтерена і 12,5 мг гідрохлоротіазиду); • апотріазід (містить 50 мг триамтерена і 25 мг гідрохлоротіазиду); Побічні ефекти триамтерена: гіперкаліємія, затримка екскреції сечовини, нудота, блювота, інтерстиціальний нефрит, фотодерматоз, хворобливі спазми литкових м'язів, зниження толерантності до глюкози. У хворих на цироз 22 печінки триамтерен підвищує ризик розвитку макроцитарної анемії (блокує дигідрофолатредуктазу). При терапії триамтереном в сечі з'являються коричневі (рідше блакитні і зелені) кристали. Калійзберігаючі діуретики протипоказані при гіперкаліємії, гострій нирковій недостатності, нефротичної стадії хронічного нефриту, уремії (небезпека гіперкаліємії), цукровому діабеті, вагітності, а також їх застосовують з обережністю при неповній атріовентрикулярній блокаді. Спіронолактон протипоказаний при епілепсії. Триамтерен небезпечний у хворих на макроцитарну анемію. Його НЕ комбінують з НПЗЗ та інгібіторами АПФ. Більшість сечогінних засобів НЕ призначають амбулаторно особам, професія яких пов'язана з високою психічною і руховою активністю, а також перед хірургічними втручаннями, включаючи екстракцію зуба.

**КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ:**

- ♣ основна : – інгібітори АПФ; – діуретики, а також селективні антагоністи альдостеронових рецепторів: еплеренон (Інспра); – серцеві глікозиди; – -адреноблокатори (з інгібіторами АПФ): бісопролол, карведілол, метопролол-ретард.
- ♣ допоміжна : антагоністи рецепторів до ангіотензину II, БКК (амлодипін);
- ♣ додаткова (при певних клінічних ситуаціях): вазодилататори (нітрати, БКК), антиаритмічні, Неглікозидні кардіотоники, антиагреганти, непрямі антикоагулянти, глюкокортикоїди, синергисти серцевих глікозидів - Вітамінопрепарати (тіамін, кокарбоксілаза, піридоксин, нікотинова кислота, токоферол), кардіотрофічні засоби (глюкоза, стероїдні і нестероїдні анаболічні засоб.

**Загальне матеріальне та навальньо-методичне забезпечення лекції:** Презентації, методичні розробки, аудіозапис лекції.

### Питання для самоконтролю:

1. Ксантинові діуретики мають такі ефекти:
  - A. Кардіостимулюючий
  - B. Бронхоспазмуючий
  - C. Вазодилататорний
  - D. Спазмолітичний
  - E. Токолітичний
2. Атерогенну дію мають:
  - A. Фуросемід
  - B. Діакарб
  - C. Гідрохлортіазид
  - D. Тріамтерен
  - E. Амінофілін
3. Виражений метаболічний ацидоз викликає:
  - A. Буфенокс
  - B. Оксодолін
  - C. Фуросемід
  - D. Діакарб
  - E. Гідрохлортіазид
4. У хворої на гіпертонічну хворобу на фоні застосування гідрохлортіазиду з'явилася сонливість, втрата апетиту, екстрасистолія, болі в м'язах. Що може бути причиною?
  - A. Гіпонатріємія
  - B. Гіперурикемія
  - C. Гіпокаліємія
  - D. Гіперкаліємія
  - E. Гіперкальціємія
5. У хворого подагричний артрит. Який препарат необхідно призначити для пригнічення синтезу і посилення виведення сечової кислоти?
  - A. Алопуринол
  - B. Уролесан
  - C. Бензбромарон

Д. Ураліт

Е. Фітолізин

**Список використаних джерел:**

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с. 51
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с. 4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с

## Лекція № 9

### Тема: "Гормональні засоби, їх синтетичні замінники і антагоністи."

**Актуальність теми:** Гормони є інкреторними речовинами залоз внутрішньої секреції. Вони контролюють процеси росту і розвитку організму, репродуктивні процеси, моделюють захисні реакції, впливаючи на обмін речовин. Вони високо біологічно активні та специфічно активні. Гормональні препарати широко використовуються не тільки в клінічній ендокринології, але і в інших галузях медицини (замісна, стимулююча та неспецифічна терапія). Гормональні препарати разом з антигормональними препаратами можуть застосовуватися для пригнічення функції залоз внутрішньої секреції.

Препарати стероїдних гормонів та антигормональні препарати широко використовуються в медицині для специфічної терапії (лікування захворювань, що виникають внаслідок дефіциту або надлишку певних гормонів), і як засоби неспецифічної терапії для лікування неендокринної патології. Більше того, розвиток сучасних контрацептивів є одним із важливих напрямків фармакології та медицини. Однак оральні контрацептиви не є безпечними препаратами. Їх призначення повинно бути суворо обґрунтованим і базуватися на клінічних та лабораторних дослідженнях гормонального фону жінок. Анаболічні засоби також відіграють важливу роль у метаболічній фармакології та терапевтичній практиці. Однак анаболічні речовини зі структурою стероїдів мають багато небажаних ефектів у разі нераціонального використання.

**Мета:** Знати: фармакологію гормонів, їх синтетичних замінників і антагоністів • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати гормонів, їх синтетичних замінників і антагоністів в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань гормонів, їх синтетичних замінників і антагоністів у практичній діяльності лікаря.

**Основні поняття:** ендокринна система, механізми регуляції продукції гормонів, класифікація гормональних препаратів, види гормонотерапії, побічні ефекти гормональних препаратів.

**План та організаційна структура лекції:** Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми, викладання основного матеріалу, висновки, відповіді на запитання.

**Зміст лекційного матеріалу:** "Гормональні засоби, їх синтетичні замінники і антагоністи." Ендокринна система виконує функцію регулювання та координації діяльності внутрішніх органів і системи, забезпечує свою дію на органи та систему організації за рахунок синтезу та впливу на клітини-мішені специфічних речовин, які отримали назвами «гормони».

Гормони - це хімічні субстанції, що представляють собою БАР, які продукуються залозами внутрішньої секреції, що діють на кров і діють на органи та тканини-мішені. Термін «гормон» походить від грец. «*hormao*» - збуджують, примушують, спонукають до активності. У сучасному розумінні гормони - це біологічно активні речовини, що регулюють обмін речовин та функції організму. Гормони - це високоспеціалізовані сигнальні молекули, що контролюють ряд важливих процесів, які протікають в периферичних органах і тканинах, у тому числі, які розташовані далеко від ендокринних залоз (І. А. Држевецька). Для гормонів характерно: • дистантність дій; • висока біологічна активність; • специфічність; • вплив через специфічні рецептори; • здійснення ефектів через посередники. Розрізняють наступні види гормональної фармакотерапії: 1. сумісна терапія (наприклад, введення інсуліну хворим на СД, призначення естрогенів жінкам після резекції яєчників); 2.інгібіруюча терапія з метою пригнічення продукції власних гормонів при їх надлишку (наприклад, при тиреотоксикозі); 3.симптоматична терапія, коли у хворих ніяких гормональних порушень немає, а гормони призначаються за іншими показаннями - наприклад, преднізолон у якості

протизапального засобу для лікування тяжких хворих на БА або як протизапальні засоби при щоді будь-якої етіології для забезпечення системної гемодинаміки та ін.

Гормони функціонують як хімічні посередники, переносячи інформацію про ці зміни в різні органи та тканини. Відкрита реакція клітин на дію гормони визначається як хімічною будовою гормону, так і типом клітин, на яку спрямована його дія. Гормони присутні в крові в дуже низькій концентрації та їх дія зазвичай короткочасна. Це обумовлено, по перше, регулюванням їх синтезу та секреції і, по друге, висока швидкість інактивації циркулюючих гормонів. Основні зв'язки між нервовою та ендокринною системами регулювання здійснюються за допомогою спеціальних відділів мозку - гіпоталамуса та гіпофізу. У системі нейрогуморальної регуляції існує своя ієрархія, вершиною якої є ЦНС і чітка послідовність протікання процесів. В інших системах гормональної регуляції можна представити наступним чином (слайд 2).

Системи регулювання обсягу речовин та функцій організму формують три ієрархічних рівня: 5 Перший рівень - центральна нервова система. Нервові клітини отримують сигнали, що поступають із зовнішніх і внутрішніх середовищ, перетворюють їх у форму нервового імпульсу, який у синапсі викликає звільнення медіатора. Медіатори визивають зміни метаболізму в ефекторних клітках через внутрішньоклітинні механізми регулювання. Другий рівень - ендокринна система - включає гіпоталамус, гіпофіз, периферичні ендокринні залози, а також спеціалізовані клітини деяких органів та тканин (ЖКТ, адипоцити), синтезуючі гормони та вивільняючі їх у кров при діючих відповідних стимулах. Третій рівень - внутрішньоклітинний - представляє зміни метаболізму в межах клітин або окремого метаболічного шляху, що відбуваються в результаті: • зміни активності ферментів шляхом активації або інгібування; • зміни кількості ферментів за механізмом індукції або репресії синтезу білків або зміни швидкості їх деградації; • зміни швидкості транспорту речовин через мембрани клітин. Синтез і секреція гормонів стимулюється зовнішніми і внутрішніми сигналами, які надходять в центральну нервову систему. Ці сигнали по нервових зв'язкам



надходять в гіпоталамус, де стимулюють синтез пептидних гормонів (так званих рилізінг-гормонів) - ліберинів і статинів. Ліберини і статини транспортуються в передню частку гіпофіза, де стимулюють або гальмують синтез тропних гормонів.

Тропні гормони гіпофіза стимулюють синтез і секрецію гормонів периферичних ендокринних залоз, які надходять в загальний кровотік. Деякі гіпоталамічні гормони зберігаються в задній частині гіпофізу, звідки секретуються в кров (вазопресин, окситоцин). Зміна концентрації метаболітів в клітинах-мішенях за механізмом негативного зворотного зв'язку пригнічує синтез гормонів, діючи або на ендокринні залози, або на гіпоталамус; синтез і секреція тропних гормонів пригнічується гормонами периферичних залоз.

**МЕХАНІЗМИ ПЕРЕДАЧІ ГОРМОНАЛЬНИХ СИГНАЛІВ У КЛІТИНИ** Біологічна дія гормонів проявляється через їх взаємодію з клітинами, що мають рецептори до даного гормону (клітинами-мішенями). Для прояву біологічної активності зв'язування гормону з рецептором повинно призводити до утворення хімічного сигналу всередині клітини, який викликає специфічну біологічну відповідь, наприклад, зміна швидкості синтезу ферментів та інших білків або зміна їх активності. Мішенню для гормону можуть служити клітини однієї або декількох тканин. Впливаючи на клітину-мішень, гормон викликає специфічну реакцію, прояв якої залежить від того, які метаболічні шляхи активуються або гальмуються в цій клітці. Наприклад, щитовидна залоза - специфічна мішень для тиреотропіна, під дією якого збільшується кількість ацінарних клітин щитовидної залози, підвищується швидкість біосинтезу тиреоїдних гормонів. Глюкагон, впливаючи на адипоцити, активує ліполіз, в печінці стимулює мобілізацію глікогену і глюконеогенез. • Рецептори гормонів можуть бути розташовані або в плазматичній мембрані або всередині клітини (в цитоплазмі або ядрі). • По механізму дії гормони можна розділити на дві групи: - до першої групи належать гормони, які взаємодіють з мембранними рецепторами (пептидні гормони, адреналін, а також гормони місцевої дії - цитокіни, ейкозаноїди); - друга група включає гормони, які взаємодіють з

внутрішньоклітинними рецепторами - стероїдні гормони, тироксин. Зв'язування гормону (первинного месенджера) з рецептором призводить до зміни конформації рецептора. Ці зміни вловлюються іншими макромолекулами, тобто зв'язування гормону з рецептором призводить до об'єднання в пару одних молекул з іншими (трансдукція сигналу). Таким чином, генерується сигнал, який регулює клітинну відповідь. Залежно від способу передачі гормонального сигналу швидкість реакцій метаболізму в клітинах змінюється: • в результаті зміни активності ферментів; • в результаті зміни кількості ферментів.

Порушення ендокринної регуляції призводять до ендокринних захворювань. Гіперфункція - надмірне утворення гормонів. Гіпофункція - недостатнє утворення гормонів. При недостатності залоз внутрішньої секреції зазвичай призначають гормональні препарати. В даному випадку потрібно замісна терапія, крім того, використовуються засоби, що стимулюють вироблення гормонів. При гіперфункції використовують антагоністи гормонів, що блокують відповідні рецептори або інгібують синтез гормонів. Отримують гормональні препарати синтетичним шляхом, а також з органів і сечі тварин (активність ряду гормонів виражається в одиницях дії - ОД). Також використовують метод генної інженерії. Сл.3.

Гормони класифікують за залозами, якими вони секретуються, або хімічною структурою: 1. гормони білкової та пептидної структури (препарати гормонів гіпоталамуса, гіпофіза, паращитовидної та підшлункової залоз, кальцитонін), 2. похідні амінокислот (йодовмісні похідні тироніна -препарати гормонів щитовидної залози, мозкового шару надниркових залоз), 3. стероїдні сполуки (препарати гормонів кори надниркових і статевих залоз). Отримують гормони і гормональні препарати або з відповідних ендокринних залоз тварин, або шляхом хімічного синтезу. Дозу підбирають індивідуально, з урахуванням фізіологічної секреції відповідної залози. Тривале застосування гормону може сприяти зниженню функції однойменної залози і раптове припинення його введення може призвести до так званого 7 "синдрому відміни", що виникає внаслідок гормональної недостатності. Для

профілактики цього стану дозу в кінці курсу лікування знижують поступово. Слайд 4.

Гормони гіпофіза Гіпофіз - головна залоза внутрішньої секреції, що виробляє ряд пептидних гормонів, безпосередньо регулюють функцію периферичних залоз. Гіпофіз складається з трьох частин: передньої, задньої і середньої. Передню і середню частки об'єднують під назвою аденогіпофіз. Задню частку, називають нейрогіпофізом. У нейрогіпофізі гормонів не утворюється, це лише депо нейрогормонів супраоптичного паравентрикулярного ядра гіпоталамуса - окситоцину і вазопресину. В передній долі гіпофіза виробляються гормони, регулюючі функції інших залоз внутрішньої секреції: аденокортикотропний, тиреотропний, гонадотропний і ін. Їх синтез і виділення здійснюється за принципом зворотного зв'язку: при зниженні вмісту гормонів в крові збільшується вироблення відповідного тропного гормону гіпофіза, а при збільшенні гормону в крові вироблення тропного гормону зменшується. Аденокортикотропний гормон (АКТГ) стимулює вироблення глюкокортикоїдів корою наднирників і використовується за тими ж показниками, що і глюкокортикоїди.

Оскільки дія АКТГ опосередкована, вона залежить від вихідного функціонального стану надниркових залоз, при атрофії кори надниркових залоз активність цього гормону не проявляється. Соматотропний гормон надає анаболізуючу дію, сприяє синтезу білка, стимулює зростання; сприяє збільшенню розмірів тіла; координує обмінні процеси; позитивно впливає на мінеральний обмін. Застосовується для замісної терапії при гіпофізарній недостатності - карликовості, а також для стимуляції процесів регенерації. Препаратами задньої долі гіпофіза, що впливають на тонус гладких м'язів, є вазопресин, він регулює реабсорбцію води в дистальній частині нефрона і в збірних трубочках; ↑ тонус гладком'язових органів, і окситоцин, що підвищує скоротливу здатність міометрія; підвищує вироблення пролактину і секрецію молока. Показання стимуляція родової діяльності; гіпотонічна маткова кровотеча.

Слайд 5. Гормональні препарати щитовидної залози Щитовидна залоза відіграє важливу роль в організмі, виділяючи гормони

трийодтиронін і тироксин, які  $\uparrow$  окислювальні процеси (катаболічна дія) в організмі,  $\uparrow$  основний обмін, регулюють жировий і водний обмін. Тиреоїдні гормони беруть участь у регуляції росту і розвитку організму. Вони впливають на формування мозку, кісткової тканини та інших органів і систем. Робота щитовидної залози знаходиться під контролем гіпоталамуса і гіпофіза. Гіпоталамічні нейрони виробляють тиреоліберин, який зв'язується з рецепторами на поверхні аденогіпофізу і через аденилатциклазу (цАМФзалежний шлях) стимулює синтез і секрецію ТТГ. ТТГ впливає на специфічні 8 рецептори, які розташовані на поверхні клітин фолікулів щитовидної залози і через фосфоліпазу С стимулює зростання фолікулів, резорбцію колоїду, виділення Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub>, підсилює васкуляризацію залози. Секреція щитовидною залозою Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> призводить до того, що ці гормони зв'язуються з рецепторами гіпофіза і гіпоталамуса і за механізмом негативного зворотного зв'язку гальмують синтез і секрецію тиреоліберина і ТТГ. Слайд 6. При недостатній функції щитовидної залози у дітей порушується зростання, сповільнюється обмін речовин і розумовий розвиток. У дорослих гіпофункція щитовидної залози проявляється зниженням основного обміну і температури тіла, набряком шкіри, ожирінням тощо. (Мікседема).

Проблема фармакологічної корекції зниженої функції щитовидної залози в даний час вирішується 2 принциповими шляхами: 1. Якщо гормонсекретуючі властивості залози збережені, то дефіцит Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> можна заповнити вводячи в організм малі дози іодидів. При цьому вони будуть стимулювати продукцію власних тиреоїдних гормонів. 2. Якщо гормонсекретуюча функція щитовидної залози втрачена, внаслідок її аутоімунного, радіаційного, інфекційного, механічного або іншого ушкодження, то вдаються до замісної гормональної терапії штучними гормонами щитовидної залози. Для лікування гіпофункції щитовидної залози застосовують тиреоїдин, її гормони - трийодтиронін, тироксин і комбіновані препарати (тіреотом і ін.).

Дозу препаратів збільшують поступово до досягнення еутиреоїдного стану. При передозуванні може з'явитися тахікардія, пітливість. Гіперфункція щитовидної залози викликає у людини розвиток базедової

хвороби, яка проявляється схудненням, витрішкуватість, тремтіння кінцівок, підвищення температури тіла та ін. В таких випадках лікування спрямоване на пригнічення функції щитовидної залози. Слайд 7. Застосовують препарати антитиреоїдної дії: тіамазол (мерказоліл), калію перхлорат. Механізм їх дії різний. Для формування тироксину необхідно йодувати амінокислоту тирозин. Антитиреоїдні засоби можуть порушувати цей процес (мерказоліл), гальмувати синтез тиреотропного гормону передньої долі гіпофіза (препарати йоду). Слайд 8. При лікуванні антитиреоїдними засобами можливе пригнічення кровотворення. Слайд 9. В С-клітинах щитовидної залози утворюється тирокальцитонін - гормон, що знижує рівень кальцію в крові і сприяє фіксації його в кістках з одночасним ослабленням розробці останніх.

Слайд 10. Паращитоподібні залози секретують паратгормон. Його продукція залежить від рівня Са в крові. Основна дія паратгормону - вплив на обмін Са і Р: ↑ зміст Са в крові за рахунок ↑ його реабсорбції в каналцях нирок і всмоктування в кишечнику, ↓ рівень фосфату. При гіперпродукції, передозуванні або тривалому застосуванні паратгормона кальцій відкладається в м'яких тканинах і вимивається з кісток, сприяючи розвитку 9 остеопорозу; можливе виникнення патологічних переломів. Паратгормон у вигляді паратиреоїдину призначають при гіпопаратиреозі, а також для купірування гострого нападу тетанії, при обов'язковому поєднанні з внутрішньовенним повільним введенням 10% розчину кальцію хлориду.

Слайд 11. Гормони підшлункової залози і їх синтетичні замінники Підшлункова залоза має ендो- та екзокринної функціями. Ендокринна функція здійснюється острівцями Лангерганса - Соболева: А-клітини - синтезують глюкагон; В-клітини - синтезують інсулін; Д-клітини - соматостатин. Ряд інших острівцевих клітин продукують- вазоактивний інтестинальний поліпептид (ВІП), гастроінтестинальний пептид (ГІП), панкреатичний поліпептид. Підшлункова залоза виділяє два гормони: інсулін і глюкагон, які надають різноспрямовану дію на рівень глюкози в крові. Інсулін знижує вміст глюкози в крові, забезпечуючи її транспорт через клітинні мембрани і утилізацію в тканинах, стимулює утворення

глюкозо-6-фосфату, активує процеси енергоутворення, стимулює синтез білків і жирних кислот. Недостатньою продукцією інсуліну обумовлений цукровий діабет слайд 12. - захворювання, що виявляється ↑ рівня цукру в крові і появою його в сечі, порушенням окислювальних процесів (з накопиченням кетонів тіл), порушенням ліпідного обміну та розвитком судинної патології (діабетичні ангіопатії). Вуглеводний голод клітин (інсулін-залежних тканин), порушення електролітного балансу і кетоацидоз викликає розвиток важкого прояви цукрового діабету - діабетичної коми.

Слайд 13. Інсулін - білок, що складається з двох поліпептидних ланцюгів, з'єднаних дисульфідними містками. Механізм дії: Інсулін зв'язується зі специфічними рецепторами клітинних мембран, обумовлює просування сигналу на фермент аденілатциклазу, яка включає другий посередник - циклічну АМФ, останній, за участю іонів кальцію і магнію, регулює синтез білків і утилізацію глюкози. Слайд 14. Фармакологічні ефекти: Інсулін надає множинні ефекти на інсулінозалежні тканини (печінка, м'язи, жирова тканина). Інсулін є анаболічним гормоном, що підсилює синтез білків, вуглеводів, нуклеїнових кислот, жиру. 1. Вплив на вуглеводний обмін: - Знижує рівень цукру в крові внаслідок посилення утилізації глюкози в периферичних тканинах, в яких вона перетворюється в глікоген і жир; -Зменшує вивільнення глюкози з печінки (пригнічує розпад глікогену і глюконеогенез); - Стимулює апетит при рівні глюкози нижче норми. 2. Вплив на ліпідний обмін: - Знижує концентрацію НЕЖК, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, холестерину і кетонів тіл, за рахунок активації синтезу жирних кислот; - Стимулює ліпогенез, гальмує ліполіз і окислення жирних кислот; - Пригнічує кетогенез. 10

Слайд 15. 3. Вплив на білковий обмін: - Стимулює синтез і пригнічує розпад білків, в результаті цього знижує рівень залишкового азоту; - Активує секрецію шлункового соку; - Збільшує проникність мембран для амінокислот, що сприяє переходу їх в клітину і спільно з ними іонів калію. 4. Вплив на окислювальні процеси: - Підтримує активність ЦТК (геномний ефект). 5. Інші ефекти: - Підвищує проникність мембран для

іонів калію; - Стимулює проліферацію через ІФР (інсуліновий фактор росту).

В даний час здійснено синтез інсуліну людини і тварин, вдосконалений біотехнологічний спосіб його отримання (генно-інженерний інсулін). Інсулін використовують при інсулінзалежному цукровому діабеті зі схильністю до кетоацидозу. Введення інсуліну хворим на цукровий діабет призводить до падіння рівня цукру в крові та накопиченню в тканинах глікогену. Зменшується глюкозурія і зумовлені нею поліурія і полідипсія. Нормалізується білковий і ліпідний обмін, що призводить до зниження вмісту азотистих основ в сечі. У медичній практиці застосовують препарати інсуліну з різною тривалістю дії (короткого, середнього, тривалого). Дозу розраховують індивідуально, враховуючи тяжкість процесу.

З метою зменшення кількості ін'єкцій, після досягнення компенсації, хворих переводять на інсулін пролонгованої дії: суспензія цинк-інсуліну кристалічного, суспензія інсулінуультралонг, протамін-цинк - інсулін. Часто для лікування використовують комбінації різних (по тривалості дії) видів інсуліну. Препарати інсуліну не позбавлені недоліків. Інсулін інактивується в печінці інсуліназой, що обумовлює недостатню тривалість його дії (4-6 год). Ін'єкції інсуліну дуже болючі, на місці введення можливе виникнення інфільтратів. Інсулін і його пролонговані форми можуть викликати алергічні реакції. При передозуванні інсуліну можливий розвиток гіпоглікемічної коми. При легкому ступені гіпоглікемії її можна компенсувати прийомом цукру або їжі, багатой вуглеводами; при комі необхідно парентерально вводити глюкозу.

Слайд 16. Крім інсуліну, як цукрознижуючих засобів, використовують синтетичні гіпоглікемічні засоби. До них відносять похідні сульфонілсечовини: бутамід, глібенкламід; бігуаніди: буформін, метформін (глюкофаг, гліформін). Похідні сульфонілсечовини призначають при середній тяжкості діабету на додаток до дієтотерапії. Бігуаніди доцільно використовувати при інсуліннезалежному цукровому діабеті середньої тяжкості. Вони поєднуються також з інсуліном та сульфонамідами.

Слайд 17. Передбачуваний механізм дії пероральних протидіабетичних засобів пов'язаний з підвищенням секреції інсуліну і чутливості до нього клітин-мішеней. Механізм дії похідних бігуанидів 11 обумовлений стимуляцією поглинання глюкози м'язами і пригніченням процесів всмоктування глюкози.

### ГОРМОНИ НАДКИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Слайд 18. Важливу роль в організмі виконують надниркові залози. Мозковий шар надниркових виділяє норадреналін і адреналін, переважно підвищують судинний тонус і частоту серцевих скорочень. Адреналін є також контрінсулярним гормоном і внаслідок активації розпаду глікогену викликає підвищення рівня глюкози в крові. У кірковому шарі надниркових залоз утворюються глюкокортикоїди, мінералокортикоїди і статеві гормони. Слайд 19. Мінералокортикоїди - група стероїдних гормонів, переважно впливають на водно-сольовий обмін. Інкреція їх корою наднирників залежить від концентрації електролітів в крові і тканинної рідини. Мінералокортикоїди здатні затримувати в організмі іони натрію і воду, при цьому сприяючи виведенню калію. При гіпофункції надниркових залоз спостерігається зневоднення, зниження тонусу м'язів, порушення серцевої діяльності, потемніння шкіри - "бронзова хвороба". У клінічній практиці використовується дезоксикортон (дезоксикортикостерону ацетат), який показаний при недостатності наднирників, м'язової слабкості.

Слайд 20. Виділення глюкокортикоїдів регулюється передньою долею гіпофіза, яка секретує адренокортикотропний гормон. Механізм дії глюкокортикоїдів пояснюють їх здатністю зв'язуватися зі специфічними білковими рецепторами, що призводить до зміни синтезу білків, ферментів, нуклеїнових кислот.

Слайд 21. Глюкокортикоїди впливають практично на всі види обміну речовин: вони сприяють синтезу і відкладенню глікогену в печінці і м'язах, підвищують рівень глюкози в крові за рахунок глюконеогенезу. Утилізація амінокислот для глюконеогенезу призводить до гальмування біосинтезу білка і посилення його катаболізму, що в кінцевому підсумку сприяє зниженню регенераторних процесів, пригнічення лімфоїдної



тканини і придушення утворення імунних тіл. За рахунок посилення процесу ліполізу збільшується рівень вільних жирних кислот. Глюкокортикоїди володіють мінералокортикоїдною активністю, що призводить до затримки натрію і води і збільшенню виведення кальцію і калію.

Слайд 22-23. Всі глюкокортикоїди надають сильну протизапальну, протиалергічну, протишокову та імунодепресивну дію. У реалізації протизапального ефекту істотну роль грає здатність глюкокортикоїдів гальмувати синтез і звільнення "медіаторів запалення" (простагландини, гістамін, брадикінін та ін.), А також стабілізація мембрани лізосом, що попереджає вихід агресивних протеаз, які здатні індукувати запальну реакцію. Глюкокортикоїди пригнічують стадію ексудації (за рахунок пригнічення активності гіалуронідази) і фазу проліферації 12 (пригнічують синтез білків. Процеси лімфопоезу і проліферації сполучної тканини).

Слід зазначити, що при запаленні інфекційного генезу препарати глюкокортикоїдів доцільно поєднувати з антимікробною терапією, враховуючи їх здатність пригнічувати імунну систему. Протишокова дія глюкокортикоїдів обумовлена участю їх в регуляції судинного тону; на їх фоні підвищується чутливість судин до катехоламінів, що призводить до підвищення артеріального тиску і зниження гіповолемії. Гіпофункція коркової речовини надниркових залоз супроводжується м'язовою слабкістю, гіпоглікемією, гіпоазотемією. При цьому шкіра темніє - "бронзова хвороба". При гіперфункції спостерігається розвиток гіперглікемії, підвищення артеріального тиску, ожиріння (синдром Іценко - Кушинга).

Слайд 25. Глюкокортикоїди використовують при лікуванні ряду важких патологічних процесів: запалення, алергії, дифузних захворювань сполучної тканини. Вони є засобами невідкладної допомоги при травматичному, анафілактичному та інших видах шоку, надають антитоксичну дію.

Глюкокортикоїди також застосовують для замісної терапії при відповідній ендокринній патології. Типовими представниками природних

глюкокортикоїдів є гідрокортисон і кортизон. Гідрокортисон має виражену і різноманітну дію на організм: підвищує рівень глюкози в крові, пригнічує синтез білка, викликає перерозподіл жиру. За рахунок мінералокортикоїдної активності затримує натрій і воду, посилює виділення калію і кальцію, артеріальний тиск при цьому підвищується. Препарат має протизапальну, протиалергічну та імунодепресивну дію. Здатний пригнічувати гіпоталамо-гіпофізарнонадниркову систему (за принципом зворотного зв'язку), що супроводжується недостатністю кори надниркових залоз, особливо при різкій відміні препарату.

Інші глюкокортикоїди представляють аналоги і похідні природних гормонів. Відрізняються за активністю і здатності всмоктуватися. Преднізолон - дегідрований аналог гідрокортисону. За протизапальною активністю перевершує гідрокортисон в 3-4 рази, менше впливає на водно-сольовий обмін, менш виражені і побічні ефекти. Дексаметазон - один з найбільш активних глюкокортикоїдів (приблизно в 30 разів активніше гідрокортисону) зі слабо вираженою дією на водно-сольовий обмін. Широке поширення мають ЛФ глюкокортикоїдів для місцевого застосування. Однак, з огляду на те, що вони при всмоктуванні можуть надавати побічні ефекти, в клінічній практиці знайшли застосування їх фторовані похідні, нездатні всмоктуватися (флуоцинолону ацетонід, флуметазона півалат).

Слід зазначити, що ці препарати знижують опірність шкіри і слизових, що може привести до суперінфекції, тому раціонально поєднання їх з антибіотиками: флуоцинолону ацетонід з неоміцином (Синалар-Н). 13

Слайд 27. Короткочасна терапія глюкокортикоїдами не викликає розвитку "синдрому відміни". Але при тривалому застосуванні препаратів цієї групи потрібно пам'ятати про можливість пригнічення функції надниркових залоз. При різкому їх скасуванні не виключено розвиток важких порушень життєдіяльності аж до летального результату. Тому при лікуванні дозу глюкокортикоїдів підбирають індивідуально, а скасування препаратів виробляють поступово, повільно знижуючи дози. Призначають глюкокортикоїди в основному вранці.

Ця група препаратів досить часто викликає побічні ефекти: можливо пригнічення реактивності організму, загострення хронічної інфекційної патології і захворювань шлунково-кишкового тракту; при тривалому застосуванні не виключається поява симптоматики діабету (стероїдного), набряків, підвищується артеріальний тиск; іноді спостерігається збудження, безсоння, психози. З огляду на здатність глюкокортикоїдів гальмувати синтез білкової матриці кістки, можна очікувати порушення обміну кальцію, що в кінцевому підсумку призводить до остеопорузу і спонтанних переломів. Слайд 29. Статеві гормони та анаболічні стероїди Статеві залози (насінники і яєчники), а також жовте тіло і плацента виробляють гормони. Жіночі статеві гормони естрогени забезпечують розвиток жіночого організму (формування статевих органів, вторинних статевих ознак, психічних функцій, готують матку до імплантації заплідненої яйцеклітини).

Природними естрогенами є естрадіол і естрон. Не поступаючись за активністю природним, синтетичні естрогени, Синестрол більш стійкі (можна застосовувати перорально). 31 Естроген призначають для замісної терапії при жіночому гіпогонадізмі і в клімактеричному періоді, для стимуляції родової діяльності. Гестагени є гормонами жовтого тіла, вони викликають активну проліферацію залоз ендометрія, сприяючи імплантації яйцеклітини, пригнічують скорочувальну активність матки (в тому числі знижують її чутливість до окситоцину). До гестагенів відносяться прогестерон і етистерон. 32 Їх призначають (спільно з естрогеном) для лікування жіночого гіпогонадізму, при клімаксі, дисфункціональних маткових кровотечах, звичний викидень, використовують як засоби пероральної контрацепції.

Слайд 33. Чоловічі статеві гормони (андрогени) відповідальні за формування чоловічих статевих органів, вторинних статевих ознак, впливають на ріст і розвиток організму, сперматогенез і статеву активність чоловіків.

Слайд 34. Природним статевим гормоном є тестостерон, напівсинтетичним аналогом - метилтестостерон. При пероральному призначенні останній більш стійкий. Андрогени застосовують при

чоловічому гіпогонадізмі (євнухоїдизмі), чоловічому клімаксі, імпотенції. Призначають андрогени при патологічному клімаксі у жінок, пухлинах яєчників і молочної залози, для пригнічення секреції молока. Слід пам'ятати, 14 що при призначенні андрогенів жінкам можуть розвиватися явища вірилізму і маскулінізації.

Слайд 35. До анаболічних стероїдів відносяться метандієнон (метандростенолон), ретаболіл. Вони були синтезовані на основі чоловічих статевих гормонів. Практично не володіючи андрогенною активністю, вони активують білковий синтез, збільшують масу скелетних м'язів, сприяють затримці кальцію в кістках, стимулюють процеси загоєння. Позитивний вплив анаболічних стероїдів на білковий обмін пов'язують із затримкою в організмі азоту, сірки, фосфору і активізацією синтезу амінокислот. Анаболічні стероїди широко застосовуються в медичній практиці при післяопераційному виснаженні, важких інфекціях, інфаркті міокарда, остеопорозах, відставанні зростання у дітей, уповільненому зрощенні переломів і ін. Серед побічних ефектів анаболічних стероїдів потрібно відзначити здатність затримувати натрій і воду, порушувати функції печінки (гепатотоксичність), викликати вирилізм.

**Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:** презентації, методичні розробки, аудіозапис лекції.

**Питання для самоконтролю:**

Виберіть правильні відповіді.

1. Хворому з гіпотиреозом лікар призначив замісну терапію.

Виберіть препарат, який підходить в даному випадку:

- A. Левотироксин
- B. Паратиреоїдин
- C. Пропілтіоурацил
- D. Мерказоліл
- E. Кальцитрин

2. Хворому на цукровий діабет був призначений препарат інсуліну. Який з механізмів дії є основним для цього засобу?

- A. Пригнічення транспорту амінокислот
- B. Пригнічення глюконеогенезу
- C. Активація транспорту глюкози в клітині
- D. Активація синтезу тригліцеридів
- E. Пригнічення синтезу глікогену

3. Породіллі із слабкістю пологової діяльності було введено препарат пітуїтрин. Вкажіть гормони, які входять до його складу:

- A. Вазопресин і прогестерон
- B. Окситоцин і естрадіол
- C. Окситоцин і прогестерон
- D. Вазопресин і естрадіол
- E. Окситоцин і вазопресин

4. Вкажіть показання до застосування кальцитоніну:

- A. Остеопороз
- B. Мікседема (гіпотиреоз)
- C. Кальцифікація судин
- D. Тетанія
- E. Гіперкальціємія

5. Хворому з діагнозом цукровий діабет ендокринолог призначив глібенкламід. Вкажіть основний механізм дії цього засобу:

- A. Пригнічує глюконеогенез
- B. Стимулює секрецію інсуліну бета-клітинами острівців

Лангерганса

- C. Посилує метаболізм глюкози
- D. Посилує захоплення глюкози периферичними тканинами
- E. Активує транспорт глюкози в клітину

6. Хворий на ревматоїдний артрит протягом кількох тижнів приймав препарат глюкокортикостероїдів, потім раптово припинив його прийом. Яке ускладнення може виникнути?

- A. Гіперглікемія
- B. Підвищення артеріального тиску

- C. Синдром відміни
- D. Загострення хронічних інфекційних процесів
- E. Ерозування слизової оболонки шлунка і 12-ти палої кишки

7. Хворий протягом 2-х тижнів приймав глюкокортикоїди. Настала ремісія основного захворювання, проте у нього виникло загострення хронічного тонзиліту. Результатом чого є дане ускладнення?

- A. Протиалергічна
- B. Протизапальна
- C. Протишокова
- D. Імуносупресивна
- E. Дезінтоксикаційна

8. Хвора 37-ми років страждає пухлиною яєчника. Який засіб призначають в даному випадку?

- A. Естріол
- B. Прогестерон
- C. Ноновлон
- D. Метандростенолон
- E. Синестрол

9. Хворому 45 років з гострою недостатністю наднирників був призначений препарат для замісної терапії. Вкажіть препарат:

- A. Мерказоліл
- B. Адреналін
- C. Ретаболіл
- D. Кортикотропін
- E. Преднізолон

10. У вагітної жінки в анамнезі діагностовано звичний викидень. Який гормонопрепарат можна призначити для збереження вагітності?

- A. Прогестерон
- B. Тестостерону пропіонат
- C. Метандростенолон
- D. Естрон
- E. Гідрокортизон

### Список використаних джерел:

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

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

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

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

#### Додаткова література

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

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

3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

6. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН

України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.

7. Фармакологія : посібник-довідник для підготовки до ЛШ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет,



## Лекція № 10

**Тема: "Засоби, що впливають на еритропоез, лейкопоез та згортання крові. Крово- та плазмозамінники."**

**Актуальність теми:** Сучасна фармакотерапія порушень еритропоезу дає можливість ефективно впливати на такі захворювання, як гіпохромна (нормобластична), гіперхромна (мегалобластична), гемолітична і гіпопластична анемії. Проблема вивчення препаратів, які використовують для боротьби із зневодненням організму і порушенням кислотно-лужної рівноваги, є однією з актуальних для сучасної інтенсивної терапії. Потреба в них постійно збільшується, у зв'язку з чим створюються нові препарати. Речовини, що впливають на лейкопоез і згортання крові, посідають важливе місце в сучасній фармакології.

Детальні поглиблені знання про причини порушення лейкопоезу визначають і нові підходи до комплексної фармакотерапії цих станів, зокрема, застосування стимуляторів лейкопоезу. За останні роки досягнуто певних успіхів і у лікуванні пухлинних захворювань крові, наслідком цього стало значне подовження тривалості життя хворих з деякими формами лейкозів. Знання засобів, що впливають на згортання крові та фібриноліз, необхідне кожному лікарю у зв'язку з їх широким застосуванням при гострій серцево-судинній патології (тромбозах, інфаркті міокарда та ін.), в післяопераційну періоді, травмах та ін.

**Мета:** Знати: фармакологію лікарських засобів, що впливають червоний кістковий мозок (лейко-, еритро- та тромбоцитопоез), основні напрямки застосування стимуляторів та депресантів кісткомозкового кровотворіння, розуміти основні напрямки впливу на систему згортання крові. • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати засоби, що впливають на еритропоез, лейкопоез, на згортання крові та кровозамінники в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань засобів,

що впливають на еритропоез, лейкопоез, на згортання крові та кровозамінники у практичній діяльності лікаря.

**Основні поняття:** система згортання крові, фактори згортання крові, засоби, що впливають на систему згортання крові, кровозамінники.

**План та організаційна структура лекції:** Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми, викладання основного матеріалу, висновки, відповіді на запитання.

### **Зміст лекційного матеріалу:**

Залізо - есенціальний мікроелемент, структурний компонент гемоглобіну і міоглобіну, бере участь у функціонуванні ферментів дихального ланцюга мітохондрій і антиоксидантних ферментів, процесах детоксикації (в складі цитохрому Р-450) і імунітету (фагоцитоз, активність природних кілерів, синтез імуноглобулінів, комплементу, пропердину, лізоциму, інтерферонів), регулює активність ферментів ЦНС. Відомо 75 ферментів, що містять залізо або потребують його присутності для підтримки активності. Патогенна роль надлишку заліза пов'язана з його участю в індукції перекисного окислення ліпідів, розривів ДНК, мутагенезі і канцерогенезі. Потреба в залізі і його кінетика У дорослих чоловіків щоденна потреба в залізі становить близько 1 мг, у жінок -1,4 мг. В останньому триместрі вагітності і у дітей потреба в залізі підвищується до 5-6 мг. При нормальному збалансованому харчуванні в їжі міститься 6 мг заліза на 1000 ккал. Велика кількість заліза (> 5 мг / 100 г) знаходиться в м'ясі, печінці, яєчних жовтках, устрицях, пивних дріжджах, зародках пшениці, квасолі, горіхах, сушених фруктах. Менше 1 мг заліза в 100 г міститься в молоці і коренеплодах.

Джерелом невеликої кількості заліза може бути сталевий посуд. Залізо всмоктується в дванадцятипалій кишці (90%) і верхніх відділах тонкого кишечника: у чоловіків - 1 мг / добу, у жінок - 1,4 мг / добу. При

дефіциті в заліза в їжі, виснаженні його депо, посилення еритропоезу всмоктування заліза зростає до 3-4 мг / добу.

Механізми всмоктування гемового і негемового заліза розрізняються. Гем, що містить  $Fe^{2+}$ , всмоктується в незмінену вигляді з біодоступністю 40-50%. Всмоктування збільшують компоненти м'ясної їжі - пептиди, амінокислоти, вітамін В<sub>12</sub>. В ентероцитах залізо вивільняється з гема. Негемове залізо характеризується більш складним механізмом всмоктування. Його біодоступність становить 3-5%. При вегетаріанському харчуванні всмоктування заліза погіршують фосфати, фітени, танін. Всмоктування негемового  $Fe^{2+}$  втричі вище, ніж  $Fe^{0}$  і  $Fe^{3+}$ . Неіонізоване залізо окислюється в  $Fe^{2+}$  під впливом соляної кислоти шлункового соку,  $Fe^{3+}$  відновлюється в  $Fe^{2+}$  за участю транспортера з феррооксидазною активністю апікальної мембрани ентероцитів - цитохрому В. Відновленню сприяє аскорбінова кислота. Всмоктування негемового заліза пов'язане з життєвим циклом ентероцитів - починається в багатопрофільних клітинах-попередниках крипт і завершується в зрілих ентероцитах верхній частині ворсинок.

У транспорті  $Fe^{2+}$  крізь апікальну мембрану беруть участь полівалентний металлотранспортер і мобілферрін. В ентероцитах  $Fe^{2+}$  окислюється в  $Fe^{3+}$  білком гефестіном. У транспорті  $Fe^{3+}$  через базолатеральну мембрану бере участь ферропортін. Ентероцити отримують сигнали про потребу в залізі від різних тканин. Основною сигнальною молекулою є гепсідін - поліпептид печінки з 25 амінокислот, що містить дисульфідні зв'язки. При високому вмісті заліза в організмі гепсідін, пригнічуючи металлотранспортер і ферропортін, гальмує всмоктування заліза. При дефіциті заліза синтез гепсідіна в печінці знижується, що за принципом негативного зворотного зв'язку стимулює надходження заліза в кров. Синтез гепсідіна гальмується при інфекції і запаленні, що створює дефіцит заліза.

Частина  $Fe^{3+}$  затримується в ентероцитах в формі феритину. Якщо залізо феритин не використовується протягом 2-3 діб, то воно втрачається при десквамації епітелію. У крові залізо транспортується апотрансферріном -  $\beta$  1 глікопротеїном з молекулярною масою 76 кДа.

Два атома  $Fe^{3+}$  зв'язуються з двома активними центрами апотрансферріна з утворенням трансферину (сідерофіліна). Дві третини молекул апотрансферріна не беруть участі в транспорті заліза і складають латентну зв'язану ємність. Трансферин доставляє  $Fe^{3+}$  в кістковий мозок, ретикулоендотеліальній системі, скелетні м'язи.

У клітинах трансферин взаємодіє з трансферріновими рецепторами, піноцитозом занурюється в цитоплазму і в кислому середовищі ендосом відщипляє залізо. Кисле середовище створює протонна АТФаза. Експресію рецепторів трансферину підвищують  $Fe$ -регуляторні білки, знижує - трансмембранний білок сімейства білків основного комплексу гістосумісності. Відомі 15 генетичних варіантів апотрансферріна, що призводять до спадкової гіпо і атрансферрінемії. 7 Загальна кількість заліза в організмі становить 2-6 г (у чоловіків - 50 мг / кг, у жінок - 37 мг / кг). Воно знаходиться в гемоглобіні ( $Fe^{2+}$ ), міоглобіні ( $Fe^{2+}$ ), гемінових і негемінових ферментах ( $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ), депоновано у складі ферітину ( $Fe^{3+}$ ), у жінок, що годують міститься в лактоферину молока. Молекула гема містить чотири атома  $Fe^{2+}$ , в 1 мл еритроцитів міститься 1,1 мг (20 мМ)  $Fe^{2+}$ . До геміновим ферментам відносять цитохроми, каталазу, пероксидазу, до негемінових - сукцинатдегідрогеназу, ацетил-КоАдегідрогеназу, НАДН-дегідрогеназу. Ферритин - комплекс  $Fe^{3+}$  і білка апоферітину (24 субодиниці), присутній у вигляді окремих молекул або утворює агрегати. Усередині апоферітину поміщається порожнину для полінуклеарних фосфату гідроксиду заліза.

Одна молекула ферітину депонує 4000 атомів  $Fe^{3+}$ . Агрегати ферітину, видимі в світловому мікроскопі, отримали назву «гемосидерин». Він накопичується в ретикулоендотеліальній системі, гепатоцитах, підшлунковій залозі, скелетних м'язах, суглобах при надлишку заліза в організмі. Щодня з старіючих еритроцитів в фагосомах макрофагів вивільняється 30- 40 мг заліза. З цієї кількості 80% переноситься трансферіном в кістковий мозок для включення в гемоглобін нових еритроцитів, інше залізо депонується в складі ферітину і переходить в еритроцити в міру необхідності. Ферритин може повністю забезпечувати залізом чоловіків протягом 1,5-2, жінок - 1-1,5 років. При

порушенні дозрівання еритроцитів у хворих на макроцитарну і апластичну анемію велика частина заліза виявляється в ферритині.

Дві третини заліза виводиться кишечником (з жовчю, епітелієм), одна третина - нирками. Чоловіки втрачають 1 мг заліза на добу (при дефіциті заліза в їжі - 0,5 мг / сут, при надлишку - 1,5-2,0 мг / добу). У жінок втрати заліза збільшуються до 1,5-2 мг / сут внаслідок менструацій. На побудову тканин плода витрачається близько 600 мг заліза, з грудним молоком виділяється 20-30 мг / міс. Причини анемії: крововтрата внаслідок хронічних шлункових, кишкових, легневих, ниркових, маткових кровотеч, лікування гемодіалізом або постійного донорства; порушення всмоктування заліза при резекції шлунка, кишечника і синдромі мальабсорбції; дефіцит апотрансферріна. Рідше до анемії у дорослих людей призводить недолік заліза в їжі.

Залізодефіцитна анемія виникає у недоношених дітей і при вигодовуванні новонароджених коров'ячим молоком. Негативний баланс заліза в організмі супроводжується: • зменшенням вмісту заліза в еритроцитах і ферритині; • зниженням кількості трансферину; • порушенням функцій железозалежних ферментів; • накопиченням протопорфірину в еритроцитах. Лікування препаратами заліза 8 Всім хворим на залізодефіцитну анемію показано патогенетичне лікування препаратами заліза . Слід наголосити на хибності думки про можливість корекції дефіциту заліза за допомогою харчових продуктів з високим вмістом заліза. Це - міф в уявленні про ведення хворих на залізодефіцитну анемію. У медичній практиці використовують солі заліза і його неіонні комплекси з гідроксіполімальтозою. Своєчасна верифікація залізодефіцитної анемії і виявлення її причини, адекватне патогенетичне лікування препаратами заліза з оптимальною фармакокінетикою, високу клінічну ефективність і хорошу переносимість дозволяють усунути анемічний синдром і забезпечити достатню якість життя у даної категорії пацієнтів. Препарати заліза для прийому всередину Біодоступність заліза при прийомі його препаратів всередину становить 10-15%, при анемії вона може збільшуватися втричі. Краще всмоктуються неіонні комплекси заліза. Серін, аскорбінова і фолієва кислоти, ціанокобаламін збільшують

надходження заліза в кров. При залізодефіцитній анемії середнього ступеня тяжкості щоденне надходження в кістковий мозок заліза в кількості 60 мг забезпечує посилення еритропоезу в 2-3 рази. Дорослим хворим зазвичай призначають залізо всередину по 100-300 мг / добу. Застосування більш високих доз не має сенсу, так як всмоктування заліза при цьому не збільшується.

При виборі препаратів заліза слід орієнтуватися на вміст у них елементарного заліза. Про ефективність лікування судять по збільшенню в крові кількості ретикулоцитів і еритроцитів, вмісту гемоглобіну (на 1-2 г / л за добу), кольорового показника. Визначають також обсяг еритроцитів, показник їх анізоцитозу і вміст гемоглобіну, рівень в крові заліза, феритину, трансферину і його розчинних рецепторів, залізов'язуючих ємність крові. Самопочуття хворих поліпшується через 3-4 діб, число ретикулоцитів підвищується через 7-10 діб, кількість еритроцитів і вміст гемоглобіну відновлюються через 3-4 тижні (у деяких хворих - через 6-8 тижні). У наступні 3-6 міс приймають препарати заліза в підтримуючій дозі (60-100 мг / добу) для поповнення ресурсів феритину.

Препарати заліза приймають за 1 год до їжі або через 2 години після їжі, таблетки, капсули і драже ковтають, не розжовуючи. Не поєднують з солями кальцію, фосфатами, тетрацикліном, хлорамфеніколом, фторхінолонами, а також з молоком, молочними продуктами, чаєм, кавою, яйцями, хлібними злаками, бобовими, що містять іони кальцію і фітинову кислоту.

Препарат	Форма випуску	Зміст елементарного заліза	Інші інгредієнти
Заліза сульфат (гемофер пролонгатум)	Драже 105 мг	Заліза сульфат	(тардиферон)
Заліза сульфат + [аскорбінова кислота]	Таблетки пролонгованої дії 80 мг	Заліза сульфат	Аскорбінова кислота, мукопротеоза
Заліза сульфат + [аскорбінова кислота]	Таблетки 100 мг	Заліза сульфат	Аскорбінова кислота
Заліза сульфат + серин (актіферрін)	Драже 10 мг	Заліза сульфат	Аскорбінова кислота
Заліза сульфат	Капсули 34,5 мг D, 1 -серін	Заліза сульфат	Серин
Заліза сульфат	Сироп 34 мг / 5 мл D, 1 -серін	Заліза сульфат	Серин, глюкоза, фруктоза
Заліза сульфат	Краплі 9,8 мг / мл D, 1 -серін	Заліза сульфат	Серин, глюкоза, фруктоза

калію сорбат Заліза сульфат + серин + фолієва кислота (актіферрін композитум) Капсули 34,5 мг D, 1 -серін, фолієва кислота Заліза сульфат + фолієва кислота (гінотардіферон) Таблетки пролонгованої дії 80 мг Фолієва кислота, мукопротеоза Заліза сульфат + фолієва кислота + ціанокобаламін (феррофольгамма) Капсули 37 мг Фолієва кислота, ціанокобаламін Полівітаміни + мінерали (фенюльс) Капсули 45 мг

Аскорбінова, пантотенова кислоти, рибофлавін, тіамін, піридоксин  
Препарати заліза закисного ( $Fe^{2+}$ ) хлориду Заліза хлорид (гемофер) Краплі 44 мг / мл - Препарати заліза закисного ( $Fe^{2+}$ ) глюконату 10  
Препарат Форма випуску Зміст елементарного заліза Інші інгредієнти  
Заліза глюконат + марганцю глюконат + міді глюконат (тотема) Розчин для прийому всередину в ампулах 5 мг / мл Марганцю і міді глюконат, глюкоза Препарати заліза закисного ( $Fe^{2+}$ ) фумарату Заліза фумарат + фолієва кислота (ферретаб комп) Капсули 50 мг Фолієва кислота  
Препарати заліза окисного ( $Fe^{3+}$ ) протеїн сукцінілат Ферлатум Розчин 40 мг / 15 мл Протеїн сукцінілат Суспензія 40 мг / 5 мл Неіонні препарати заліза окисного ( $Fe^{3+}$ ) на основі гідроксіполімальтозного комплексу Заліза гідроксид полімальтозат (мальтофер, феррум лек) Жувальні таблетки 100 мг Полімальтози Сироп 50 мг / 5 мл Заліза гідроксид полімальтозат + фолієва кислота (мальтофер фол) Жувальні таблетки 100 мг Полімальтози, фолієва кислота Препарати заліза окисного ( $Fe^{3+}$ ) для внутрішньом'язового введення Заліза гідроксид полімальтозат (феррум лек) Розчин 100 мг / 2 мл Полімальтози

Препарати заліза окисного ( $Fe^{3+}$ ) для внутрішньовенного введення Заліза гідроксид сахарозний комплекс (венофер) Розчин 100 мг / 5 мл Сахароза Неіонні препарати  $Fe^{3+}$  роблять менший подразнюючий вплив, не взаємодіють з лікарськими засобами та їжею, швидше включаються в трансферин. Лікувальна дія заліза значно зменшується при кровотечі. У пацієнтів з кровотечею кількість ретикулоцитів зростає без адекватного підвищення рівня гемоглобіну. Профілактично препарати заліза призначають вагітним в II-III триместрі (в дозі 15-30 мг / добу), в перші 6 тижнів грудного вигодовування, недоношеним новонародженим (в дозі 1-4 мг / добу), дівчатам-підліткам в період становлення 11 менструацій, при

хронічній крововтраті, на тлі лікування макроцитарної анемії ціанокобаламіном і фолієвою кислотою. Препарати заліза для парентерального введення Внутрішньом'язові і внутрішньовенні ін'єкції неіонних комплексів заліза проводять в стаціонарі при тяжкому перебігу анемії, анемії при виразковій хворобі, запальних захворюваннях кишечника, резекції шлунка і кишечника, спру, парентеральному харчуванні, непереносимості сполук заліза для прийому всередину, перед операцією в III триместрі вагітності.

Парентеральне введення препаратів заліза необхідно при лікуванні препаратами еритропоетину короткого дії, коли на 2-3 ч різко зростає включення заліза в еритроцитах. За 2-3 доби до переходу на парентеральне введення відмінюють прийом препарату заліза всередину. Максимальна доза заліза - 100 мг / добу, так як це кількість повністю насичує апотрансферрін, а надлишок чинить токсичний вплив. Швидкість настання терапевтичного ефекту при парентеральному введенні заліза така ж, як при призначенні всередину, проте кількість феритину відновлюється швидше. Побічна дія препаратів заліза При прийомі всередину препарати солей заліза знижують апетит, викликають абдомінальний біль, нудоту, блювоту, кольки, діарею або запор (пов'язують сірководень). У просвіті кишечника іони заліза денатурує білки слизової оболонки з розвитком запалення. Лікування залізом в дозі 200 мг / добу супроводжувалося диспепсичними розладами у 25%, при подвоєнні дози - у 40% хворих.

Неіонні комплекси заліза менше ушкоджують травний тракт. Залізо, утворюючи сульфід заліза при реакції з сірководнем, забарвлює зуби, фекалії і рідше сечу в чорний колір. У дітей тривалий прийом препаратів заліза у великих дозах може викликати рахіт, так як порушується асиміляція фосфору. При окисленні Fe 2+ в Fe 3+ утворюються вільні радикали, що викликають перекисне окислення мембранних ліпідів, модифікацію білків, ДНК і РНК. Неіонні комплекси заліза не провокують оксидативний стрес. При внутрішньом'язовому введенні препаратів заліза виникає біль, утворюються інфільтрати, в рідкісних випадках розвиваються пахова лімфаденопатія і навіть злоякісні пухлини.



Внутрішньовенне вливання сполук заліза викликає у деяких пацієнтів флебіт, головний біль, запаморочення, нудоту, блювоту, металевий присмак у роті, тахікардію, гіпертермію, генералізована лімфаденопатія, кропив'янку, біль в м'язах і суглобах.

Серйозними ускладненнями є анафілактичний шок (1 випадок на 1 млн ін'єкцій), енцефалопатія з судорожним синдромом, гемоліз, гемохроматоз, лейкоцитоз, патологія нирок. Препарати заліза протипоказані при гіпохромній анемії на тлі нормального або надмірного вмісту заліза в організмі, порушення утилізації заліза в кістковому мозку (гемохроматозі, апластичної і гемолітичної анемії), лейкозі.

**Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:** презентації, методичні розробки, аудіозапис лекції.

### **Питання для самоконтролю:**

Виберіть правильні відповіді.

1. Внаслідок безконтрольного прийому левоміцетину у хворого виявлена лейкопенія. Який препарат призначити для корекції лейкопоезу?

- A. Меркаптопурин
- B. Метотрексат
- C. Пентоксил
- D. Ціанокобаламін
- E. Преднізолон

2. Хворому для профілактики тромбоемболії в післяопераційному періоді призначили гепарин. Вкажіть, що є характерним для гепарину:

- A. Ефективний при пероральному прийомі
- B. Гальмує згортання крові *in vitro* та *in vivo*
- C. Дія розвивається через 18-24 год та триває кілька діб
- D. Здатний до значної кумуляції
- E. Є коагулянтом

3. Після шунтування серця для покращення реологічних властивостей крові хворому призначений блокатор рецепторів АДФ на тромбоцитах. Вкажіть цей препарат:

- A. Ацетилсаліцилова кислота
- B. Клопідогрель
- C. Пентоксифілін
- D. Дипіридамомл
- E. Ламіфібан

4. Для лікування гострого панкреатиту хворому призначений препарат тваринного походження. Вкажіть цей препарат:

- A. Кислота амінокапронова
- B. Панкреатин
- C. Контрикал
- D. Амбен
- E. Мезим-форте 47

5. Вкажіть фібринолітики непрямої дії, позбавлені антигенних властивостей (не викликає алергії, толерантності при повторних введеннях)?

- A. Фібринолізин
- B. Стрептодеказа
- C. Стрептокіназа
- D. Альтеплаза
- E. Аністреплаза

6. Хворий на гіпохромну анемію приймає Феронал. За допомогою якої речовини можна підвищити всмоктування заліза?

- A. Натрію гідрокарбонат
- B. Трипсин
- C. Фестал
- D. Гастроцепін
- E. Аскорбінова кислота

7. У зв'язку з великою крововтратою у жінки після пологів виникла анемія. Який препарат слід призначити хворій?

- A. Епомакс
- B. Пентоксил
- C. Ферум лек
- D. Ціанокобаламін

Е. Сарграмостим

8. З якою метою препарати заліза в порошках для прийому внутрішньо призначають в капсулах?

- А. Для попередження блювання
- В. Для попередження запору
- С. Для усунення гіркогo смаку препарату
- Д. Для попередження взаємодії з сірководнем
- Е. Для усунення неприємного запаху препарату

9. Дезінтоксикаційні кровозамінники повинні:

- А. Метаболізуватися та засвоюватися організмом
- В. Мати високу молекулярну масу (30000-70000)
- С. Мати низьку молекулярну масу (6000-15000)
- Д. Повинні тривало циркулювати в крові
- Е. Не володіти органотоксичністю

10. Натрію хлорид є антидотом:

- А. Сульфату магнію
- В. Броміду
- С. Кальцію хлориду
- Д. Ціанідів
- Е. Антихолінестеразних засобів

### **Список використаних джерел:**

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / 48 [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.

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

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

## Лекція № 11

### Тема: "Імунотропні та протиалергійні засоби" .

**Актуальність теми:** Широкий діапазон застосування імунокоригуючих засобів в лікуванні вроджених і набутих імунодефіцитів, аутоімунної агресії, алергії привів до появи імунотерапії — комплексу етіотропних і патогенетичних заходів, які передбачають активний вплив на імунологічну реактивність організму. В даний час, у зв'язку з різким збільшенням захворюваності на СНІД, вірусні гепатити, підвищення смертності при грипі, проблема пошуку і створення ефективних імунотропних препаратів особливо актуальна.

Актуальною проблемою сучасної медицини є профілактика і лікування алергічних захворювань. Пильна увага медиків усіх спеціальностей до цієї проблеми пояснюється, перш за все, високою питомою вагою алергічних захворювань у загальній структурі захворюваності. Захворюваність на бронхіальну астму в ряді країн є вищою, ніж злякисними пухлинами, ревматизмом, туберкульозом та ін. Крім того, згідно з прогнозами алергологів, у зв'язку зі збільшенням числа алергізуючих факторів, в майбутньому слід очікувати неухильне зростання алергічних захворювань.

**Основні поняття:** імунофармакологія, патогенез розвитку алергії, види алергій, протиалергічні засоби, допомога при анафілактичному шоці.

**Мета:** Знати: фармакологію імунотропних та протиалергічних , основні напрямки застосування стимуляторів та депресантів кістково-мозкового кровотворіння, розуміти основні напрямки впливу на систему згортання крові. • Уміти: обґрунтувати вибір і виписати засоби, що впливають на еритропоез, лейкопоез, на згортання крові та кровозамінники в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання. Формування сучасного професійного

світогляду через підкреслення незамінності використання знань засобів, що впливають на еритропоез, лейкопоез, на згортання крові та кровозамінники у практичній діяльності лікаря.

**План та організаційна структура лекції:** Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми, викладання основного матеріалу, висновки, відповіді на запитання.

**Зміст лекційного матеріалу:** "Імунотропні та протиалергійні засоби."

**ІМУНОТРОПНІ ЗАСОБИ ІМУНОДЕПРЕСАНТИ** Препарати, які пригнічують викликані антигеном коопертівніе реакції імунних клітин, проліферацію лімфоцитів, синтез антитіл; застосовуються для лікування важких аутоімунних захворювань і придушення реакції відторгнення трансплантата. 4 Імунодепресанти ( імуносупресори ) застосовуються в якості засобів патогенетичної терапії важких проявів гіперімунна реакцій, пов'язаних з клітинним імунітетом. Основна область їх використання - лікування ревматичних захворювань (колагенозів): ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака, вузликового периартериита, склеродермії, імунних уражень ЦНС , нирок та інших аутоімунних захворювань; ряд препаратів застосовується в хірургії для профілактики відторгнення трансплантаті при пересадці органів і тканин.

У розвитку реакцій клітинного імунітету основне значення належить лімфоцитам ( ЛФ ). Завдяки великій кількості спеціальних рецепторів (близько  $10^8$  ), лімфоцити дуже точно розпізнають безліч антигенів і забезпечують специфічний відповідь імунної системи. Важливу роль у запуску кооперативного відповіді імунокомпетентних клітин відіграє особливий медіатор - інтерлейкін-1 (ІЛ-1), що продукується антигенпредставляющмі клітинами (в тому числі моноцитами-макрофагами в процесі фагоцитозу і обробки антигену). ІЛ-1 активує Т-помічників (хелперів), які починають виробляти специфічні цитокіни - лімфокіни , головним чином інтерлейкін-2 (ІЛ-2) - основний медіатор

імунної системи, бере участь у всіх фазах імунної відповіді, а також гамма-інтерферон та ін.

Під впливом ІЛ-2 відбувається посилена проліферація вихідних Тлімфоцитів, утворення специфічних клонів цих клітин, в першу чергу Т-кілерів, що володіють високою цитотоксичністю щодо своїх змінених і чужорідних клітин, а також Т-супресорів, Т-помічників і ін. ІЛ-2 сприяє також проліферації ВЛФ, з яких утворюються плазматичні клітини, що виробляють антитіла (імуноглобуліни) різних типів (М, G, А, D, Е). Подальша взаємодія антигенів (циркулюючих в крові або тканинних) з імуноглобулінами часто призводить до пошкодження тканин різного характеру (від оборотних функціональних змін до хронічного запального процесу, лізису і некрозу) і виникнення аутоімунних захворювань. Дія імунодепресивних препаратів направлено на ключові етапи клітинного імунної відповіді уповільненої типу, тому вони дають відчутний терапевтичний ефект.

Серед всіх реакцій негайного типу найбільш грізною і важкою для терапії є анафілактичний шок. Основні деталі патогенезу цього стану залишаються неясними, а лікування симптоматичним. Мабуть, більшість випадків шоку, які спостерігаються в лікарнях, обумовлено ліками. Найчастіше це є результатом повторного застосування препаратів, але іноді шок може виникати і після одноразової ін'єкції (прихована або перехресна сенсibiliзація). З лікарських речовин причинами шоку можуть бути:

- часто - вакцини, сироватки, гідролізат білків, органопрепарати, бензилпеніцилін, прокаїн, тіамін, йодиди, аprotинін (контрикал), протамінсульфат;
- значно рідше - реополіглокін і поліглокін, ацетилсаліцилова кислота, ванкоміцин, тетрациклін, омнопон, тримеперидин, ПАСК, стрептоміцин, сульфаніламід, гепарин та ін.

Принципово анафілактичний шок може розвинути при будь-якому способі застосування препарату, але частіше виникає після парентерального (особливо втру Трівені) введення антигену, доза якого може бути невеликою (наприклад, 5-10 мл поліглокіну в вену). Передвісники цього ускладнення 19 лікарської терапії: посилення

занепокоєння, відчуття жару і припливу крові до обличчя, сплутаність свідомості, здавлення в грудях з наростаючим утрудненням дихання і падінням артеріального тиску. Розлади функцій прогресують швидко і при неефективної або несвоєчасної терапії швидко призводять до смерті. Сімptomаті ч еская терапія анафілакті ч еского шоку спрямована на строкову ліквідацію серцево-судинного колапсу, розладів дихання, внутрішнього дефіциту ОЦК, судом.

Засобом екстреної допомоги вважається адреналін (адреналін) по 0,3-0,5 мл 0,1% розчину під шкіру (або в м'яз) з інтервалами в 5-15 хв, під контролем АТ (сумарна доза - до 2 мл). Епінефрин є функціональним антагоністом багатьох хімічних посередників анафілаксії, що діють на клітини гладеньких м'язів; інші антагоністи не встигають подіяти. негайно налагоджують систему для внутрішньовенних вливань і починають інфузію 5 % розчину глюкози або сольового розчину з допаміном або норепінефрином.

Через систему вводять хлористий кальцій, один з антигістамінних препаратів і глюкокортикоїд у великій дозі (до 100 мг преднізолону, або 1000 мг гідрокортизону, або 10-20 мг дексаметазону).

При наявності показань - діазепам (седуксен), строфантин, киснева терапія. Ретельний контроль проводиться за діурезом; при необхідності вводять фуросемід або манітол.

Смертність при анафілакті ч заціі шоці в залежності від його тяжкості коливається від 10 до 40-60%. У 12-15% хворих шок рецидивує внаслідок збереження в організмі антигену, тому необхідні ретельне спостереження за хворим протягом декількох діб і готовність до проведення інтенсивної терапії.

**Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:** презентація, методичні розробки, аудіозапис лекції.

**Питання для самоконтролю:**

Виберіть правильні відповіді.

1. До індукторів ендogenous інтерферону відносять:

- A. Імудон
- B. Імунал
- C. Метилурацил
- D. Аміксин
- E. Тималін

2. Вкажіть імуномодулятор, якому притаманний ефект «маятника»?

- A. Напроксен
- B. Гепарин
- C. Азатиоприн
- D. Гідрокортизо
- E. Дибазол

3. Лікар в складі комплексної терапії призначив імуностимулятор.

Вкажіть, що є показанням для імуностимуляторів.

- A. Алергія негайного типу
- B. Інфекції, що мають млявий перебіг
- C. Алергія уповільненого типу
- D. Реакції відторгнення трансплантата
- E. Все вище назване

4. Седативно-гіпнотичну дію 1 покоління H<sub>1</sub>-гістаміноблокаторів пов'язують з?

- A. Блокадою центральних H<sub>1</sub>-рецепторів
- B. Блокадою центральних D-дофамінорецепторів
- C. Блокадою центральних альфа-адреноблокаторів
- D. Блокадою периферичних M-холінорецепторів
- E. Блокадою центральних M-холіно- і H-гістамінорецепторів

5. Який H<sub>1</sub>-гістаміноблокатор дозволений як снодійний до застосування на території України?

- A. Димедрол
- B. Дипразин
- C. Супрастин
- D. Лоратадин
- E. Доксиламін



### **Список використаних джерел:**

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

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

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

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

#### **Додаткова література**

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

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

3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / 21 Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

## Лекція № 12

**Тема:** Антибіотики. Сульфаніламідні препарати та протимікробні засоби різної хімічної структури. Загальні принципи хіміотерапії.

**Актуальність теми:** Антибіотики та сульфаніламідні засоби є важливими компонентами сучасної медицини, що відіграють ключову роль у боротьбі з інфекційними захворюваннями. У цій лекції ми розглянемо механізми дії, основні групи та застосування сульфаніламідних засобів. Антибіотики — це група лікарських засобів, які використовуються для лікування інфекцій, викликаних бактеріями. Відкриття антибіотиків у середині 20-го століття стало революцією у медицині, значно зменшивши смертність від інфекційних захворювань. Однак сучасний розвиток антибіотикорезистентності (стійкості бактерій до антибіотиків) ставить нові виклики перед медициною, що робить актуальність вивчення та правильного застосування антибіотиків надзвичайно важливим.

**Мета:** Метою цієї лекції є ознайомлення здобувачів з основними групами антибактеріальних препаратів, їх механізмом дії, показаннями до застосування, фармакокінетикою, можливими побічними ефектами та проблемами, пов'язаними з антибіотикорезистентністю. Основна увага приділяється правильному вибору та застосуванню антибактеріальних засобів для запобігання розвитку резистентності у бактерій та підвищенню ефективності лікування бактеріальних інфекцій.

**Основні поняття:** хіміотерапія, антибіотики, сульфаніламідні препарати, загальні принципи використання протимікробних препаратів.

**План і організаційна структура лекції:** Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми, викладання основного матеріалу, висновки, відповіді на запитання.

## **Зміст лекційного матеріалу:**

### **Вступ**

#### **1. Історія відкриття антибіотиків**

Перше відкриття антибіотика, пеніциліну, відбулося в 1928 році завдяки роботам Олександра Флемінга. Цей прорив став основою для розвитку інших антибіотиків, таких як стрептоміцин, тетрациклін, еритроміцин та інші. Протягом декількох десятиліть антибіотики радикально змінили підхід до лікування інфекційних захворювань.

#### **2. Актуальність антибіотиків у сучасній медицині**

На сьогоднішній день антибіотики є важливим інструментом у лікуванні різних бактеріальних інфекцій, включаючи:

- Інфекції дихальних шляхів (пневмонія, бронхіт).
- Інфекції сечовивідних шляхів.
- Інфекції шкіри та м'яких тканин.
- Сепсис та інші системні інфекції.

Антибіотики також використовуються для профілактики інфекцій при хірургічних операціях та у пацієнтів з ослабленою імунною системою (наприклад, пацієнти з ВІЛ/СНІД або після хіміотерапії).

#### **3. Основні класи антибіотиків та їх механізм дії**

Антибіотики поділяються на кілька класів залежно від їх механізму дії:

- Бета-лактамі антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми) порушують синтез клітинної стінки бактерій.
- Макроліди (еритроміцин, кларитроміцин) інгібують синтез білка на рибосомах бактерій.
- Аміноглікозиди (гентаміцин, амікацин) впливають на рибосоми бактерій, що призводить до порушення синтезу білків.
- Тетрацикліни блокують рибосоми бактерій, перешкоджаючи синтезу білків.
- Фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин) впливають на ферменти, що беруть участь у реплікації ДНК бактерій.

#### **4. Антибіотикорезистентність: глобальна загроза**

Незважаючи на ефективність антибіотиків, зловживання та неправильне їх використання призводять до розвитку антибіотикорезистентності — стійкості бактерій до дії антибактеріальних засобів.

Причини розвитку антибіотикорезистентності:

- Надмірне призначення антибіотиків без чітких показань.
- Недотримання дозування та курсу лікування.
- Використання антибіотиків у сільському господарстві для стимуляції росту тварин.

Наслідки антибіотикорезистентності:

- Збільшення тривалості та тяжкості захворювань.
- Зростання смертності від бактеріальних інфекцій.
- Зниження ефективності лікування в медичних установах.

#### 5. Стратегії боротьби з антибіотикорезистентністю

Для боротьби з проблемою стійкості бактерій до антибіотиків важливо дотримуватися кількох стратегій:

1. Рациональне використання антибіотиків: призначати антибіотики лише у випадках бактеріальних інфекцій, підтверджених аналізами.
2. Освіта медичного персоналу та пацієнтів: роз'яснення важливості завершення курсу лікування і ризиків, пов'язаних із самолікуванням.
3. Розробка нових антибіотиків та альтернативних методів лікування.
4. Зменшення використання антибіотиків у ветеринарії та сільському господарстві.

#### 6. Виклики сучасної медицини

- Відсутність нових класів антибіотиків: останні десятиліття спостерігається обмежена розробка нових антибіотиків, що збільшує залежність від існуючих засобів.
- Поява мультирезистентних бактерій, таких як MRSA (метицилін-резистентний золотистий стафілокок), VRE (ванкоміцин-резистентний ентерокок) і ESBL (штами, які виробляють бета-лактамази розширеного спектра).

#### 7. Роль фармацевтів у контролі антибіотикотерапії

Фармацевти відіграють ключову роль у забезпеченні правильного використання антибіотиків:

- Підтримка лікарів у виборі оптимального препарату.
- Контроль за дотриманням дозування та курсу лікування пацієнтами.
- Освіта пацієнтів щодо ризиків, пов'язаних із неправильним застосуванням антибіотиків.

### Висновок

Антибіотики залишаються важливими засобами для лікування бактеріальних інфекцій, однак їхня нераціональна експлуатація ставить під загрозу майбутнє ефективності цих препаратів. Сучасна медицина стикається з серйозними викликами у вигляді антибіотикорезистентності, що вимагає комплексного підходу до проблеми, включаючи дослідження нових препаратів, контроль за їх призначенням і зменшення надмірного використання.

Антибіотики та сульфаніламідні засоби є важливими компонентами сучасної медицини, що відіграють ключову роль у боротьбі з інфекційними захворюваннями. У цій лекції ми розглянемо механізми дії, основні групи та застосування сульфаніламідних засобів.

#### 1. Сульфаніламідні засоби: загальна характеристика

Сульфаніламідні препарати — це синтетичні хіміотерапевтичні засоби, що належать до групи антибактеріальних засобів. Вони були відкриті ще до широкого застосування антибіотиків і стали першими ефективними засобами для лікування бактеріальних інфекцій.

Основні властивості:

Структурно схожі на параамінобензойну кислоту (ПАБК), яку використовують бактерії для синтезу фолієвої кислоти.

Сульфаніламідні інгібують синтез фолієвої кислоти, необхідної для розвитку бактерій.

Мають бактеріостатичну дію, тобто зупиняють ріст і розмноження бактерій, але не вбивають їх безпосередньо.

#### 2. Механізм дії сульфаніламідів

Сульфаніламідні препарати є конкурентними антагоністами ПАБК. Бактерії використовують ПАБК як попередник для синтезу фолієвої

кислоти, яка, своєю чергою, необхідна для синтезу нуклеїнових кислот. Сульфаніламідні препарати перешкоджають цьому процесу, заміщуючи ПАБК і тим самим порушуючи життєдіяльність бактерій.

### 3. Класифікація сульфаніламідів

Сульфаніламідні препарати можна класифікувати за різними критеріями:

За тривалістю дії:

Короткої дії (сульфаніламідні, що швидко виводяться, наприклад, сульфадиметоксин).

Середньої тривалості дії (наприклад, сульфаметоксазол).

Довготривалої дії (наприклад, сульфален).

За спектром активності:

Препарати широкого спектра дії (ефективні проти багатьох бактерій).

Препарати вузького спектра (спрямовані на певні групи збудників).

### 4. Фармакокінетика

Сульфаніламідні препарати добре абсорбуються у шлунково-кишковому тракті. Розподіляються в тканинах і органах, проникають через плацентарний бар'єр і в грудне молоко. Виводяться в основному через нирки.

Основні етапи фармакокінетики:

Абсорбція: швидка абсорбція у шлунково-кишковому тракті.

Розподіл: сульфаніламідні препарати розподіляються в органах і тканинах, включаючи ЦНС.

Метаболізм: частково метаболізуються в печінці.

Елімінація: виводяться нирками у вигляді активних метаболітів.

### 5. Показання до застосування

Сульфаніламідні препарати застосовуються при таких захворюваннях:

Інфекції дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія).

Інфекції сечовивідних шляхів (цистит, пієлонефрит).

Інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, фурункули).

Стрептококові інфекції (ангіна, скарлатина).

Гастроентерит і дизентерія.

### 6. Побічні ефекти

Сульфаніламідні препарати можуть викликати ряд побічних ефектів:

Алергічні реакції: шкірні висипання, свербіж, анафілактичний шок.

Токсичність для нирок: кристалурія (осад кристалів у сечі), нефропатії.

Гематологічні порушення: анемія, лейкопенія.

Порушення з боку травної системи: нудота, блювота, діарея.

#### 7. Протипоказання

Сульфаніламідні препарати протипоказані при:

Підвищеній чутливості до сульфаніламідів.

Важких порушеннях функції нирок.

Вагітності та годуванні груддю (через можливий негативний вплив на плід).

#### 8. Взаємодія з іншими препаратами

Сульфаніламіди можуть взаємодіяти з іншими ліками:

Підвищують ефект антикоагулянтів.

Посилюють токсичність метотрексату.

При одночасному застосуванні з саліцилатами можуть посилювати побічні ефекти.

#### Висновок

Сульфаніламідні препарати є важливими засобами в лікуванні бактеріальних інфекцій. Незважаючи на розвиток нових антибіотиків, сульфаніламіди зберігають своє місце в медицині через свою ефективність і широкий спектр застосування. Однак необхідно пам'ятати про можливі побічні ефекти та дотримуватись обережності при їх призначенні.

#### **Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:**

презентація, методичні розробки, аудіозапис лекції

#### **Питання для самоконтролю:**

1. Одновибіркові питання (з однією правильною відповіддю)
1. Який з наведених препаратів належить до групи макролідів?

- а) Амоксицилін
  - б) Цефтріаксон
  - в) Еритроміцин
  - г) Левофлоксацин
2. Основний механізм дії пеніцилінів полягає у:
- а) Інгібуванні синтезу білків.
  - б) Порушенні синтезу клітинної стінки бактерій.
  - в) Порушенні синтезу ДНК.
  - г) Інгібуванні рибосом.
3. Який з наведених антибіотиків діє за рахунок інгібування синтезу ДНК бактерій?
- а) Ципрофлоксацин
  - б) Доксциклін
  - в) Амоксицилін
  - г) Кларитроміцин
4. До якого класу антибіотиків належить препарат гентаміцин?
- а) Аміноглікозиди
  - б) Макроліди
  - в) Тетрацикліни
  - г) Цефалоспорини
5. Що таке антибіотикорезистентність?
- а) Стійкість організму до антибіотиків.
  - б) Стійкість бактерій до антибіотиків.
  - в) Алергічна реакція на антибіотики.
  - г) Мутація бактерій під дією антибіотиків.
2. Багатовибіркові питання (з кількома правильними відповідями)
6. Які з наступних антибіотиків мають широкий спектр дії?
- а) Доксциклін
  - б) Пеніцилін G
  - в) Цефтріаксон
  - г) Ципрофлоксацин
7. Які фактори сприяють розвитку антибіотикорезистентності?



- а) Надмірне використання антибіотиків у сільському господарстві.
- б) Неправильне дозування антибіотиків.
- в) Раціональне використання антибіотиків.
- г) Недотримання пацієнтами повного курсу лікування.

### **Список використаних джерел:**

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

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

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

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

### **Додаткова література**

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

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

3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.

4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.

5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / 21 Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.